

TGKD Cilt:11 Sayı:3 Ağustos 2007

ELLİ YAŞ ÜSTÜ KORONER BYPASS BEKLEYEN HASTALARDA NEBİVOLOL VE ASKORBİK ASİD KULLANIMININ RADYAL ARTER VAZODİLATASYONU İLE ENDOTELYAL VAZOMOTOR FONKSİYONUNA ETKİSİ

Dr. Mahmut Mustafa Ulaş*, Dr. Renda Cırcı*, Dr. Pınar Cırcı*, Dr. Aysel Türkvatan**, Dr. Gökhan Lafçı*, Dr. Selçuk Gedik*, Dr. Kemal Korkmaz*, Dr. Haşmet Bardakçı*, Dr. Kerim Çağlı*, Dr. Mustafa Paç*

*Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, **Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Radyoloji Bölümü, Ankara

Bu çalışmada koroner arter bypass grefti için bekleyen hastaların radyal arterleri üzerinde askorbik asid ve nebivolol'un vazodilatör etkilerini ölçmeyi amaçladık.

Sigara içen, hipertansif ve 50 yaş üstü olan toplam 30 hasta bu çalışmaya alındı. Tüm hastaların koroner arter hastalığı vardı ve koroner bypass cerrahisi için bekliyorlardı. Bu hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubuna günlük 5 mg oral Nebivolol 1 hafta süreyle verildi. Kontrol grubuna bu süre içinde bir ilaç verilmedi. Doppler ultrasonografi ile radyal arter akım ve dilatasyonu ölçüldü. 1 hafta sonra tüm hastalara tek doz oral 2 gr askorbik asid verildi ve dilatasyon cevabı tekrar ölçüldü. Doppler ultrasonografi ile radyal arterin lümen çapı, lümen alanı, akım hızı ve akım hacimleri ölçüldü.

GİRİŞ

Askorbik asit olağanüstü etkili bir antioksidandır ve insan plazmasında potent antioksidan etkiler gösterdiği ispatlanmıştır¹. İçlerinde süperoksit anyonu da bulunan birçok reaktif oksijen bileşiklerine karşı koruyucu olarak görev alır. Bu, askorbik asitin endotelial fonksiyon üzerine olan olumlu etkisine olası bir açıklama getirir. Süperoksit anyonu, nitrik oksit (NO) ile hızla tepkimeye girer ve endotel kaynaklı relaksasyon faktörü'nün

Tüm ölçümler değerlendirildi. Akım hacimlerinde değişim çalışma grubunda %91,66±54, kontrol grubunda ise %77,08±41 olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Diğer değerlerdeki artış istatistiksel anlamlılık içermiyordu.

Oral askorbik asid ve nebivolol tedavisiyle endotelial vazomotor disfonksiyon düzelmektedir. Bu amaçla bu ilaçlar koroner bypass cerrahisi bekleyen hastalarda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Nebivolol, Askorbik asid, koroner bypass cerrahisi, Endotelial vazomotor disfonksiyon

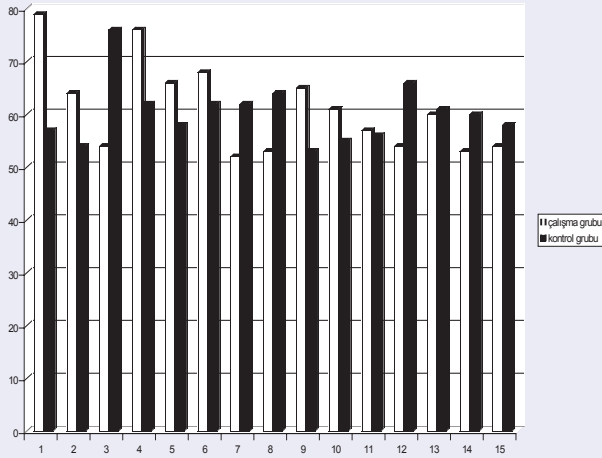
(Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11: 94-101)

Yazışma Adresi: Dr. Haşmet BARDAKÇI
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
06100 Sıhhiye/ ANKARA
Tel: 0 312 306 12 41
e-mail: hasmetbardakci@yahoo.com

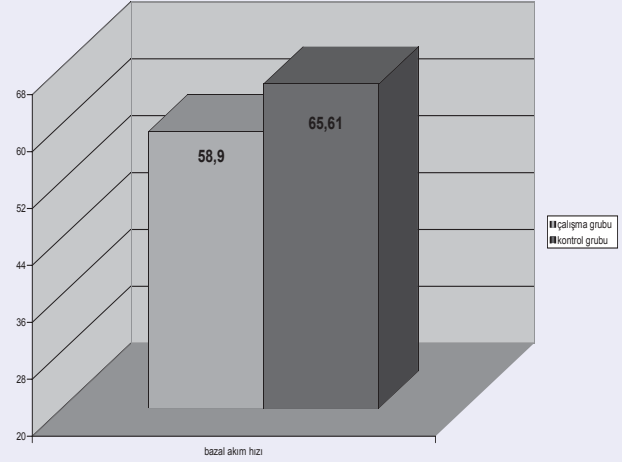
(EDRF) biyolojik aktivitesini kısıtlar². Artmış vasküler süperoksit üretiminin hiperkolesterolemi ve diabet gibi durumlarda endotelial disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir^{3,4}. Artmış oksidatif stres durumlarında, önemli bir tiol türü olan glutatyon, glutatyon disülfide okside olur. Askorbik asit glutatyonun oksidasyonunu engeller ve intraselüler redükte glutatyonu korur⁴. Redükte tiolün eksilmesi NO sentezinin azalmasına sebep olur. İntraselüler askorbik asit konsantrasyonunu artırmak redükte tiolün kullanılabilirliğini artırır ve NO sentezini artırarak veya NO stabilizasyonu sağlayarak EDRF aktivitesini artırır⁵.

Nebivolol ise sistemik vasküler rezistansta ve sistemik kan basıncında belirgin ve çabuk bir düşüş

Şekil 1: Gruplara göre hasta yaş dağılımları



Şekil 2: Hastaların gruplara göre bazal akım hızlarının ortalaması (p=0,387)



sağlar. Diğer β blokörlerden farklı olarak Nebivolol negatif inotropik etki oluşturmaz, aksine kardiyak outputta ve atım hacminde artışa sebep olur; bu etkisi ilacın arteriodilatör özelliğine bağlıdır. Deneysel çalışmalar nebivololün vazodilatasyon etkisinin endotel bağımlı olduğunu göstermektedir. İnsan önkol damar yatağı üzerinde yapılan çalışmada görülen vazodilatasyon etkileri N-metilarginin'le inhibe olmuş ve uygulanan L-arginin ile bu etki ortadan kalkmıştır; bu da vazodilatasyonun L-arginin/NO yolağı ile olduğunu göstermektedir⁶. Nebivolol, endotelial inozitol fosfat metabolizması yolu ile hücre içi kalsiyum mobilizasyonuna ve sonucunda endotelial NO sentez aktivasyonu ile vazorelaksasyonuna yol açar⁷.

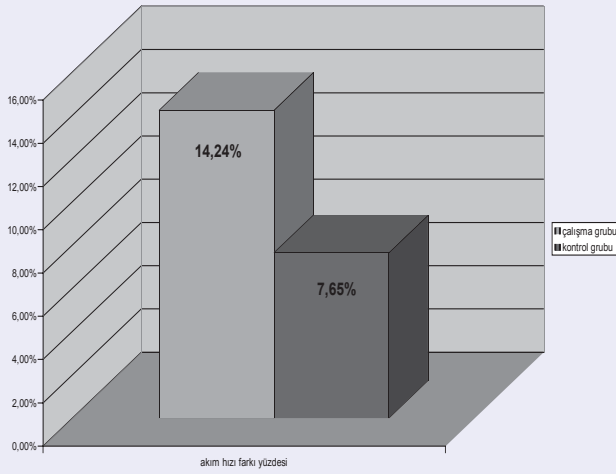
Vasküler yatağın belirli bir tonusu koruması sistemin homeostasisini devam ettirmesi için gereklidir. Bu vazomotor tonus dolaşımdaki maddelerin karmaşık etkileşimleri, vasküler duvarın bileşenleri, çevre parenkimal doku ve nöronal etkiler sayesinde sağlanır. Bu mekanizmalardan biri veya birkaçı değişikliğe uğradığında veya dolaşımdaki vazoaktif maddelerin (platelet, makrofaj veya nötrofil aktivasyonu ile) konsantrasyonu arttığında vazomotor tonus değişir⁸. Son on yıl içinde endotel hücrelerinin, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki hassas dengenin ayarlanmasını sağlayan maddeleri serbest bırakmak sureti ile, vasküler tonusun korunmasında çok önemli bir role sahip olduğu anlaşılmıştır. Dinlenme sırasında endotel, vasküler relaksasyon sağlayan ve trombosit fonksiyonunu engelleyen ve kanı kapillerlere yönlendiren birtakım maddeler üretir. Bundan ilk şüphelenen Furchogott olmuştur. Bir deney sırasında asetilkolinin vasküler düz kasındaki relaksasyonu ancak endotel varlığında gerçekleştirdiğini bulmuştur⁹. Bu buluş endotel kay-

naklı relaksasyon faktörünün keşfine vesile olmuştur; şimdi bilinen ismi ile Nitrik Oksittir¹⁰. Bozulmuş vazomotor fonksiyonun kardiyovasküler cerrahi hastalarında sıklıkla görülen hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabet ve aterosklerozun patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir^{5,11,12}.

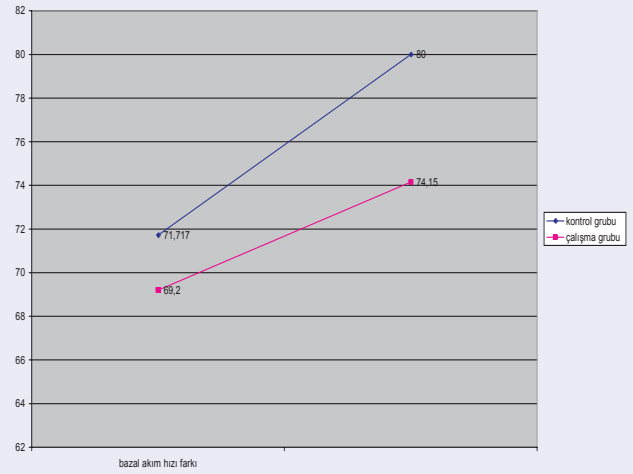
İnternal mammarian arterin veya safen venin akut spazmı miyokardın perfüzyonunu azaltarak ani kardiyak dekompenzasyona yola açabilir. NO'in ve diğer relaksan faktörlerin bölgesel yokluğu ve konstrikt edici faktörlerin salınımı koroner spazma yatkınlık oluşturur¹³. Koroner arter bypass greftlemeden birkaç saat sonraki dönemde oluşan koroner arter spazmı sıklıkla gözden kaçır ve miyokardiyal iskemi sonuçta kardiyak fonksiyonun hızla bozulmasına yol açar. Koroner arter bypass greftleme yapılan hastaların retrospektif incelemesinde koroner arter spazmının %1 - %3 oranında olduğu tahmin edilmektedir¹⁴. Lockerman ve ark.¹⁵, Holter monitörizasyonu yardımı ile, koroner arter bypass greftlemeden sonraki ilk 12 saat içinde hastaların %8'inde geçici ST segment elevasyonu olduğunu bulmuşlardır.

Koroner bypass cerrahisi endikasyonu olan hipertansif, aterosklerotik kalp hastalarında arteriyel endotelial vazomotor fonksiyon bozukluğu mevcut olup oksidatif stres artmıştır. Endotel disfonksiyonunun, bu hastalara yapılan bypass sonrasında greft açıklığı survisi üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir. Arteriyel endotelial vazomotor fonksiyon bozukluğuna karşı nitrik oksit üzerinden etki eden bir takım ilaçların varlığı bilinmektedir. Bu çalışmada antioksidan olan Askorbik Asit'in ve selektif beta blokör olan Nebivolol'un kullanımlarıyla, endotel bağımlı arteriyel dilatasyondaki artışın gösterilmesi ve

Şekil 3: Hastaların akım hızları arasındaki farkların yüzde olarak değişimleri ($p=0,485$).



Şekil 4: Hastaların akım hızları ortalamaları arasındaki fark



her iki ilacın olumlu etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Bu çalışmayla hedeflenen sonuç ekonomik bir şekilde damar dilatasyonu ile damar açıklıklarının idamesi, hastaların morbidite ve mortalitelerinin azaltılması ve bypass yapılan hastaların survilerinin uzatılmasıdır. Ayrıca endotelial vazomotor fonksiyonu bozuk olan hastaların iyileştirilmesiyle, endotel üzerindeki bir çok stres faktörünün zararlı etkisi de en aza indirilmiş olacaktır (stres, sigara içimi, hava kirliliği, hipertansiyon vb.).

MATERYAL ve METOD

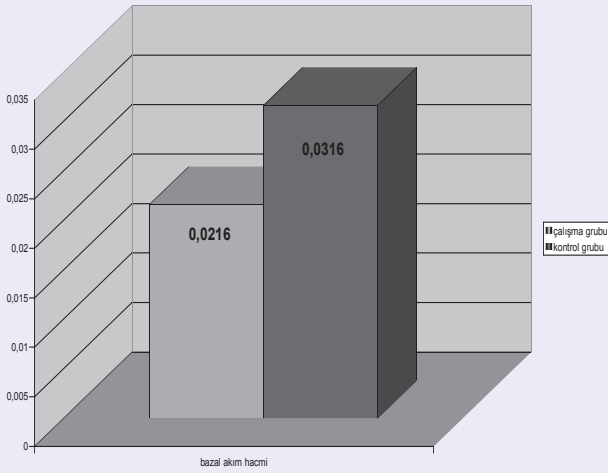
Çalışma Grupları: Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde elektif olarak 50 yaş üstünde koroner bypass cerrahisi için bekleyen hipertansif ve sigara içicisi toplam 30 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların hiç birinde kalp yetmezliği bulgusu yoktu ve tümünde EF değeri %50'nin üzerindeydi. Tüm hastaların endotel fonksiyonunun aynı etkenlerle etkilendiği düşünülerek hepsi sigara içen ve hipertansiyon öyküsü olan hastaları içermektedir. Gruplar arasında sigara içimi yönünden fark yoktu. Ancak sonuçların etkilenmemesi için 48 saat önceden sigara içiminin kesilmesi hastalara söylendi. Hastaların tümü hipertansiyon öyküsüne sahip olup çoğunluğu ACE inhibitörleri kullanmaktaydı. Az bir kısmı da Ca antagonisti kullanmaktaydı. Sonuçların etkilenmemesi için çalışma başlamadan 48 saat önce bu ilaçlar kesildi, ancak hastalar göğüs ağrısı, aşırı tansiyon yükselmesi (160-90mmHg üzeri) vb durumlarda tekrar ilaca başlamak üzere bilgilendirildi ve dikkatleri çekildi.

Tekrar ilaca başlama ihtiyacı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bu 30 hastadan 15 tanesi nebilolol + askorbik asid grubu, 15 tanesi askorbik asid grubu olmak üzere randomize şekilde seçildi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak şu özellikler göz önüne alındı ; İleri derecede kardiyak yetmezlik, hasta sinüs sendromu, AV Blok, bronşiyal astım, tedavi edilmemiş feokromasitoma, metabolik asidoz, bradikardi, periferik damar hastalığı, diabetes mellitus, sistemik kollajen doku hastalığı, psoriasis, hipertiroidi, hematolojik, renal, hepatik disfonksiyon, nefrolithiazis, allopurinol, östrojen kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı. Bu çalışma dışı bırakılma kriterleri, ilaçların kullanımındaki kontrendikasyonlar ve sonuçların yanlış etkilenmesi riski düşünülerek uygulanmıştır.

Nebivolol Uygulama Şekli: Çalışmamızda 5 mg nebilolol'e eşdeğer 5.45 mg nebilolol hidroklorür içeren tabletler kullanıldı. Beta blokör, Ca antagonisti vb. ilaçların kullanımı çalışmadan 48 saat öncesinden, asetil salisilik asid kullanımı ise 1 hafta öncesinden kesildi. Asetil salisilik asid kullanımı cerrahi protokol gereği hastaların kanama riskini azaltmak amacıyla kesildi. Ancak bizim çalışmamızın daha optimal sonuç vermesinde asetil salisilik asid kesilmesi yararlı oldu. Nebivolol tedavisine başlamadan önce ölçümler bir kez yapıldı. 1 hafta boyunca her gün aynı saatte 5 mg/gün oral nebilolol tedavisi sonrası aynı ölçümler tekrarlandı ve sonuçlar kaydedildi.

Askorbik Asit Uygulama Şekli: 1000 mg C vitamini içeren efervesan tabletler kullanıldı. Beta blokör, Ca²⁺ antagonisti, dijital vb. ilaçların kullanımı çalışmadan

Şekil 5: Hastaların gruplara göre bazal akım hacimlerinin ortalaması ($p=0,412$).

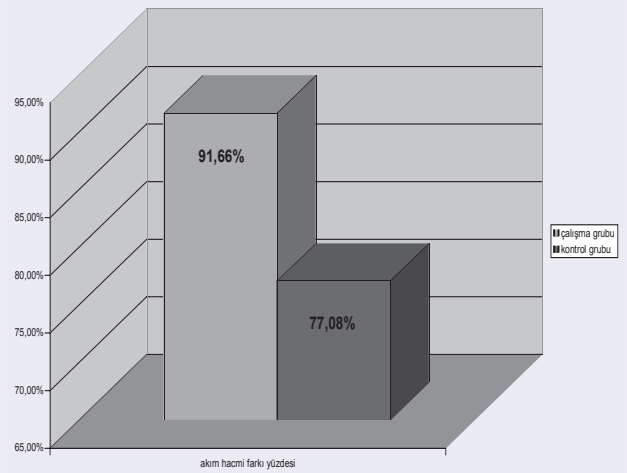


48 saat öncesinden, asetil salisilik asid kullanımı ise 1 hafta öncesinden kesildi. Askorbik asid tedavisine başlamadan önce ölçümler 1 kez yapıldı. İlk ölçümler yapıldıktan sonra 2 gr/gün oral tek doz askorbik asid hastalara verildi. Oral askorbik asid alımını takiben 2 saat sonra aynı ölçümler tekrarlandı ve sonuçlar kaydedildi.

Ölçümler: Ölçümler yapılmadan önce her iki gruptaki hastaların kan basınçları ölçüldü. Hastaların tümünde kan basınçları normal sınırlardaydı. Bunun 48 saat öncesinden kesilmiş olan antihipertansiflerin yarılanma ömürlerinin uzunluğuyla bağlantılı olabileceği düşünüldü. Ölçümler hastaların baskın olmayan kollarındaki radyal arterlerde, Toshiba SSA-770A (Tokyo- Japan) ultrasound cihazı ile, 7 MHz lineer transduser kullanılarak hastanemiz Radyoloji bölümü doktorlarından aynı kişi tarafından gerçekleştirildi. Öncelikle bazal olarak sırasıyla radyal arterdeki akım hızı, akım hacmi, radyal arter çapı ve lümen alanı Doppler yöntemi ile ultrasonografik olarak hesaplandı. Daha sonra manşonla aynı koldaki brakial arter üzerine 5 dakika süre ile sistolik arter basıncının yaklaşık 200 mmHg üzerinde baskı uygulandı. Manşon açılır açılmaz aynı ölçümler radyal arterin aynı lokalizasyonundan alındı. Tüm bu ölçümler bazal değer olarak kaydedildi.

Randomize olarak seçilen hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 1 hafta süreyle nebivolol 5 mg/gün oral olarak verildi. Diğer gruba ise 2 gr askorbik asit efervesan tablet tek doz şeklinde verildi. İlk grubun ölçümleri nebivolol başlanmasından 1 hafta sonra tekrarlandı ve sonuçlar kaydedildi. Ayrıca bu grup hastalarına da bu ölçümleri takiben 2 gr Askorbik asit oral verilerek 2 saat sonra ölçümler aynı

Şekil 6: Hastaların akım hacimleri arasındaki farkların yüzde olarak değişimleri



şekilde tekrarlandı ve sonuçlar kaydedildi.

İkinci grubun ölçümleri askorbik asit verilmesinden 2 saat sonra tekrarlandı ve kaydedildi.

İstatistik Analiz: Hastalarla ilgili tüm veriler SPSS for Windows ver.10.1 (SPSS Inc. USA) programı ile hazırlanan veri tabanlarında incelendi. Karşılaştırmalı veriler "Student's t" testi ile analiz edildi. Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak alındı ve $p<0,05$ 'in altında kalan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

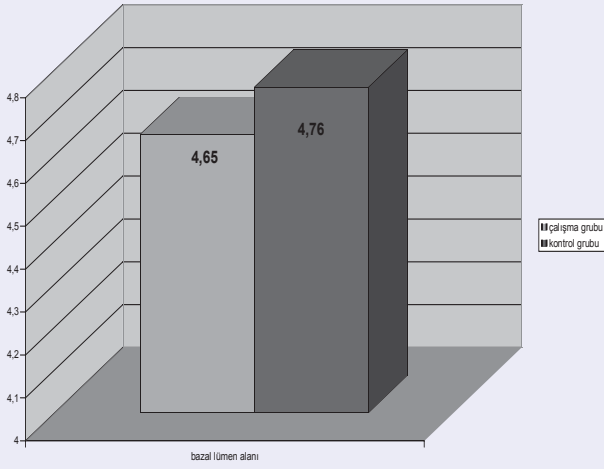
BULGULAR

Bu çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi KVC Kliniğinde koroner arter bypass greftleme operasyonu planlanan, randomize, ardışık toplam 30 hasta alınmıştır. Çalışma grubu (nebivolol ve askorbik asit uygulanan hasta grubu olarak tanımlanmıştır) 15 hastadan, kontrol grubu da (yalnızca askorbik asit uygulanan hasta grubu olarak tanımlanmıştır) yine 15 hastadan oluşmuştur.

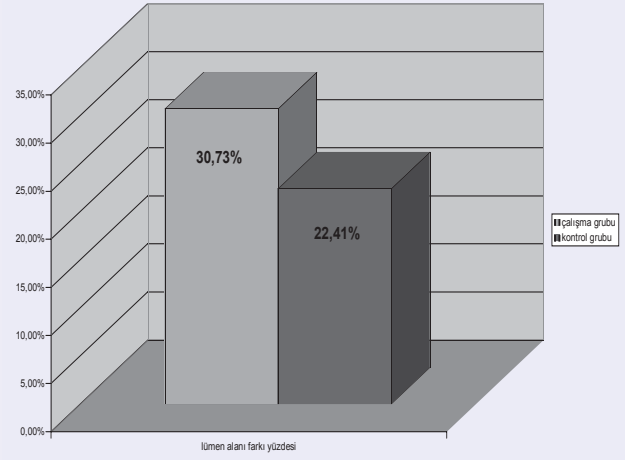
Hasta gruplarının demografik verileri incelendiğinde: Çalışma grubunda 12 erkek, 3 kadın hasta ($n=15$) kontrol grubunda ise 13 erkek, 2 kadın hasta ($n=15$) bulunmaktaydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,89$). Yine hasta grupları yaş dağılımları açısından incelendiğinde çalışma grubunun yaş ortalaması $61,07\pm 9,2$ ve kontrol grubunda yaş ortalaması $60,27\pm 11,1$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 1). Gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,788$).

Hasta grupları, koroner arter lezyonlarının sayısı açısından incelendiğinde ise; çalışma grubunda ortalama koroner arter lezyon sayısı 2,83 iken kontrol grubunda bu ortalama 2,63 olarak hesaplandı. İsta-

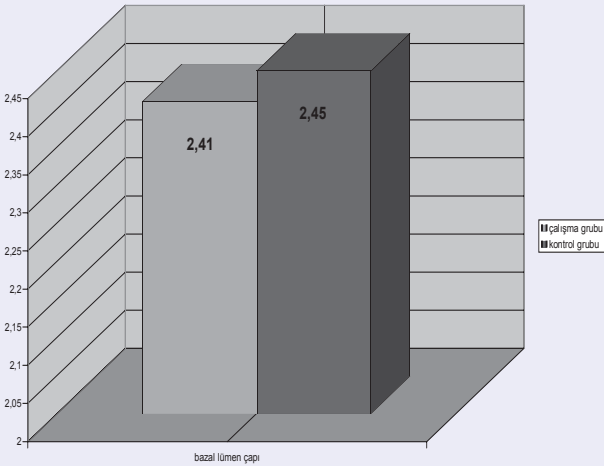
Şekil 7: Hastaların gruplara göre bazal lümen alanlarının ortalaması (p=0,178).



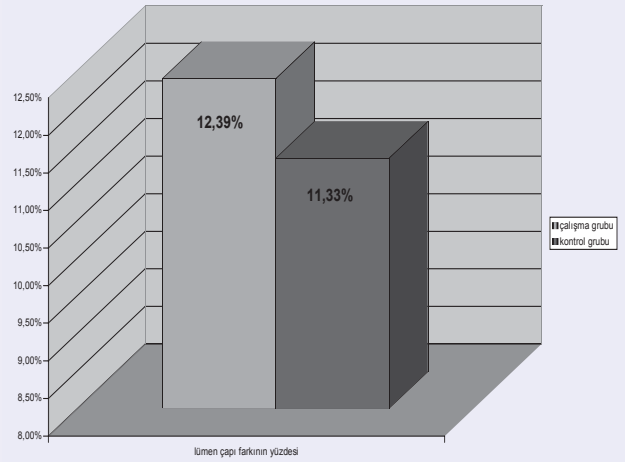
Şekil 8: Hastaların lümen alanları arasındaki farkın yüzde olarak değişimi (p=0,623).



Şekil 9: Hastaların gruplara göre bazal lümen çaplarının ortalaması (p=0,734).



Şekil 10: Hastaların lümen çapları arasındaki farkın yüzde olarak değişimi (p=0,310).



tistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildi (p=0,694).

Çalışma grubunun ventrikül performans skoru ortalaması 12,83 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise bu ortalama 11,65 olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,591).

Akım hızları açısından gruplar incelendiğinde; çalışma grubunun bazal akım hızları ortalaması 58,9±9,2 cm/sn, kontrol grubunun bazal akım hızları ortalaması ise 65,6±8,3 cm/sn hesaplanmıştır (Şekil 2). İstatistiksel olarak iki grup arasında bazal akım hızı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,387).

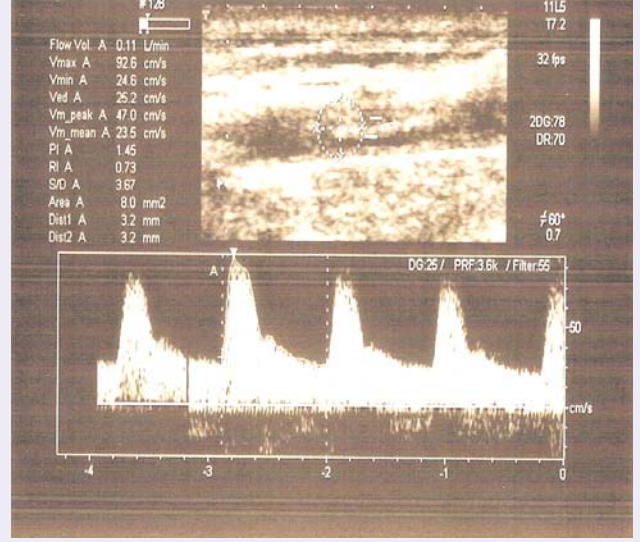
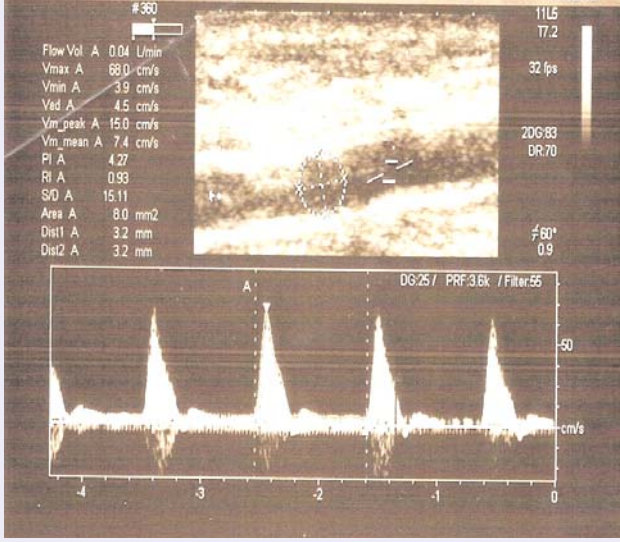
Çalışma grubunun akım hızları arasındaki farkın

yüzdesi %14,24±4,5 iken kontrol grubunda bu değer %7,65±4,1 olarak tespit edilmiştir (Şekil 3 ve 4). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p=0,485).

Akım hacimleri açısından gruplar incelendiğinde; çalışma grubunun bazal akım hacimleri ortalaması 0,0216±0,008 L/min, kontrol grubunun bazal akım hacimleri ortalaması ise 0,0316 ± 0,006 L/min hesaplanmıştır (Şekil 5). İstatistiksel olarak iki grup arasında bazal akım hacimleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,412).

Çalışma grubunun akım hacimleri arasındaki farkın yüzdesi ortalama %91,66±54 iken kontrol grubunda bu değer %77,08±41 olarak tespit edilmiştir (Şekil 6). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

Resim 1: Çalışma grubundaki hastalardan alınan radyal arter çalışması.



bir farklılık vardır ($p < 0,05$).

Hastaların lümen alanları incelendiğinde; çalışma grubunun bazal lümen alanı ortalaması $4,65 \pm 2,48$ mm², kontrol grubunun bazal lümen alanı ortalaması $4,76 \pm 2,01$ mm² hesaplanmıştır (Şekil 7). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık iki grup arasında tespit edilememiştir ($p = 0,178$).

Çalışma grubunun lümen alanları arasındaki farkın yüzdesi ortalama $\%30,73 \pm 8,89$ ve kontrol grubunda bu değer $\%22,41 \pm 9,33$ olarak tespit edilmiştir (Şekil 8). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p = 0,623$).

Hastaların lümen çapları incelendiğinde; çalışma grubunun bazal lümen çapı ortalaması $2,41 \pm 0,47$ mm², kontrol grubunun bazal lümen alanı ortalaması $2,45 \pm 0,51$ mm² hesaplanmıştır (Şekil 9). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık iki grup arasında tespit edilememiştir ($p = 0,734$).

Çalışma grubunun lümen çapları arasındaki farkın yüzdesi ortalama $\%12,39 \pm 3,63$ ve kontrol grubunda bu değer $\%11,33 \pm 5,82$ olarak tespit edilmiştir (Şekil 10). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p = 0,310$).

TARTIŞMA

Aterosklerotik kalp hastalığı ve bu hastalığa yol açan diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve tütün kullanımı gibi durumlar endotel üzerinde dolaylı ve direkt olarak yıkıcı etkilere neden olur^{4,5,11,12}. Bu etkilerin sonucunda endotelin en önemli görevi olan vazomotor tonusun hassas dengesi vazokonstriksiyon yönünde bozulur. Aterosklerotik kalp hastalıklarının

cerrahi tedavisinde kardiyo-pulmoner bypass (CPB) kullanılarak koroner arter revaskülarizasyon uygulanması sonucunda bu olay işlemin güvenilirliğini bozmakta ve hastaların hayatını tehlikeye atmaktadır¹⁴. Endotelial vazomotor disfonksiyon, olaya CPB'nin de eklenmesi ile vasküler yatağa; özellikle de koroner vaskülatürde, serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ve trombosit, makrofaj ve nötrofil aktivasyonu sonucunda vazoaaktif maddelerin salınımına neden olur⁸. Bu, özellikle mikrovasküler sistemde spazma yatkınlığa, reperfüzyon ile perioperatif iskemiye ("no reflow" fenomeni), iskeminin derinleşmesi ile olayların kısır bir döngüye girişine sebep olabilir¹⁶. Tüm bu olayların asıl sorumlusunun NO'nin eksikliği olduğu düşünülmektedir.

Vasküler endotelin en önemli görevi olan vasküler tonusun regülasyonu başlıca endotelinler, histamin, anjiyotensin, tromboksan A2, prostasiklin, adenozin ve nitrik oksit gibi vazoaaktif maddeler yoluyla olur. Bu işlevde NO ve endotelinler en önemli role sahiptir. NO, L-arjinin'den NO sentaz (NOS) enzimi yardımı ile sentezlenir. NO, trombosit ve nötrofil adezyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu engelleyerek potent vazodilatasyon sağlar. CPB sırasında NO'nin üretimi, hem NOS'ın hem de L-arjininin eksikliğinden dolayı azalır¹⁷. Bu durumda, gerek aterosklerotik kalp hastalığında gerekse CPB sırasında hastaları vasküler stresten, dolayısı ile vasküler endotelin disfonksiyonundan korumamız gereklidir. Yapılan çalışmalar bir çok ilaç, substrat, vitamin, vb maddenin bu konuda faydalı olduğunu göstermiştir. Vitamin C bunlardan biridir. Biz çalış-

mamızda bu vitaminin etkilerini ve en verimli şekilde kullanabilmenin yollarını araştırdık. Bunun için daha önce NO ile relaksasyona yol açtığı bilinen nebilolol ile etkilerini potansiyalize etmeyi amaçladık. Askorbik asid, plazmada bulunan çok etkili bir antioksidan maddedir. Süperoksit anyonunun zararlı etkilerinden koruma sağlar. Hiperkolesterolemi ve diyabet gibi durumlarda süperoksit anyonunun vasküler üretimi artar. Süperoksit, NO ile çok hızlı bir şekilde tepkimeye girerek NO'ın biyolojik etkilerini sınırlar. Askorbik asid, bu tepkimeyi engeller². Daha önce yapılan çalışmalarda askorbik asidin oral yolla verilmesini takiben plazmadaki askorbik asid düzeyi 2 saat içinde en üst düzeyine ulaşır ve 2-5 saatler arasında bir plato yapar. Oral alınan 2 g askorbik asidle bazal düzeyin 2,5 katı kadar bir maksimum düzeye ulaşılır³.

Aterosklerotik hastalarda endotelin fonksiyonunun bozulup bozulmadığını anlamının bir yolu akıma bağlı dilatasyonun, yani asetilkolin aracılığı ile oluşan dilatasyonun değerlendirilmesidir. Bu da sıklıkla önkol arterlerinde yapılır¹⁻³. Akıma bağlı dilatasyon oluşturmak için en basit yöntem; brakiyal arter üzerine kısa süreli (5 dakika) bası yaparak geçici iskemi oluşturmaktır. Akım geri döndükten hemen sonra görülen dilatasyon, endotel aracılığı ile olur. Akıma bağlı dilatasyon, tüm vasküler yatakta incelenemediği için brakiyal arter, brakiyal venler veya radyal arterlerde bakılır. Çalışmada radyal arterin kullanılmasının nedenlerinden biri de bu artere kolay ulaşılabilmesidir. Brakiyal veya radyal arterlerde incelenen akıma bağlı dilatasyonun koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabetik hastalarda bozulmuş olduğu daha bilinmektedir. Bu durumda tüm vasküler yatakta endotel kaynaklı vazodilatasyonun bozukluğundan söz edilebilir.

Çalışmada, her iki gruptaki hastaların bazal ve askorbik asit verildikten iki saat sonraki değerleri incelenmiş, aralarındaki fark değerlendirilmiştir. Bu farkların istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratıp yaratmadığına bakılmıştır.

Hastaların radyal arter çaplarının bazal değeri çalışma grubundaki hastalar için ortalama olarak $2,41 \pm 0,47$ mm², kontrol grubundaki hastalar için $2,45 \pm 0,51$ mm² ölçülmüştür ($p=0,734$). C vitamini sonrası çalışma grubunda radyal arter çapında % 12,39, kontrol grubunda ise % 11,33'lük bir artış saptanmıştır. Her iki grup arasında artış açısından istatistiksel bir anlam bulunamamıştır ($p=0,31$).

Hastaların radyal arter çaplarından lümen alanları hesaplanmıştır. Bu hesap için "alan= r^2 " formülü kullanılmıştır. Lümen alanları, çalışma grubu için $4,65 \pm 2,48$ mm², kontrol grubu için $4,76 \pm 2,01$ mm²

olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel farklılık yoktur ($p=176$). Çalışma grubunda radyal arter lümen alanında %30,73, kontrol grubunda ise %22,41 kadar bir artış saptanmıştır ($p=0,623$).

Hastaların bazal ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar bulunamasa da çalışma grubundaki hastaların radyal arter lümen alanları kontrol grubundaki hastaların lümen alanlarına göre daha fazla bir artış göstermiştir (sırası ile %30,73 ve %22,41). Bu artışların yüzde farkları alınmıştır. Çünkü radyal arter çapları çok küçük olduğundan, ultrasonografik olarak hassas ölçümler yapılmasına rağmen, yapılacak hata olduğundan fazla görünecektir. Bu hataların, sonuçları en az şekilde etkilemesi için farklar yüzde olarak alınmıştır. Bu sorun Drossos ve arkadaşlarının da çalışmasında karşılarına çıkmış¹ ve aynı şekilde artışların yüzdeleri alınmıştır.

Bizim çalışmamızda, radyal arter çap ve alanlarındaki artışlar karşılaştırıldığında kontrol grubu ile çalışma grubu arasında bu artışlar istatistiksel bir anlamlılık ortaya koymamaktaydı. Bunun yanı sıra, çalışma grubundaki hastaların radyal arter çapında ve alanındaki artış, kontrol grubundaki hastalarınkinden görsel olarak fazla idi (Çalışma grubunun lümen çapları arasındaki farkın yüzdesi ortalama %12,39 \pm 3,63 ve kontrol grubunda bu değer %11,33 \pm 5,82; çalışma grubunun lümen alanları arasındaki farkın yüzdesi ortalama %30,73 \pm 8,89 ve kontrol grubunda bu değer %22,41 \pm 9,33). Bu artışın istatistiklere yansımamasının sebebinin hasta sayılarının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Resim 1'de çalışma grubundaki bir hastanın askorbik asid verildikten sonra yapılan bazal ve manşon açıldıktan sonraki Doppler çalışması görülüyor. Akım hızının fazla artmadığına fakat eğrinin altında kalan alanın belirgin olarak arttığına dikkat ediniz.

Hastaların radyal arterlerindeki bazal akım hacimlerinin ortalamalarına baktığımızda istatistiksel bir anlam bulamamaktayız (kontrol grubunda $0,0316 \pm 0,0006$ L/dk, çalışma grubunda $0,0216 \pm 0,0008$ L/dk, $p=0,412$). Ancak çalışma grubunda akım hacminde %91,66, kontrol grubunda %77,08 oranında artış saptanmış olup bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Hastaların bazal akım hızları çalışma grubunda ortalama $58,9 \pm 9,2$ cm/sn, kontrol grubunda ortalama $65,6 \pm 8,3$ cm/sn hesaplanmıştır ($p=0,387$). Çalışma grubunda akım hızında %14,24, kontrol grubunda ise %7,65 oranında bir artış olduğu saptanmıştır ($p=0,485$).

Daha önce yapılan çalışmalarda; Levine,

Raitakari ve Drossos¹⁻³ askorbik asidin brakiyal arter dilatasyonunu gözlemlemişler ve çalışmalarında yalnız brakiyal arter dilatasyon yüzdelerini kullanmışlardır. Biz çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak brakiyal arter dilatasyonunun yanı sıra akım hızı ve akım hacmi parametrelerini de değerlendirdik ve akım hacminde gözlediğimiz artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. Akım hızının yeterli miktarda artmayışını ise, dilate arterde rezistansın azalmasına bağlayabiliriz. Akım hacminin artışı da bu bulguyu desteklemektedir.

SONUÇ

Endotelial vazomotor disfonksiyon, aterosklerozun her aşamasında patofizyolojide yer almaktadır. Endotel kaynaklı vazomotor tonusun bozulması koroner vazospazmdan, konduilerde spazmdan ve uzun dönem açıklıktan sorumludur. Ateroskleroz, diyabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi nedeni ile vasküler endotelde oluşan stresi yenmek için halen elimizde çok fazla silah yoktur. Biz bu çalışma ile etkili ve ekonomik bir şekilde hastaların peroperatif ve postoperatif dönem mortalite ve morbiditelerini azaltmak, ve greft açıklıklarını korumak için bir alternatif önerdik.

Bu çalışmanın sonucu olarak nebilolol ve askorbik asid ikilisinin endotel vazomotor fonksiyon bozulmasını düzeltmede faydalı olduğu bulunmuştur. Bu ilaçların daha geniş serilerde denenmesi ve etkinliklerinin gösterilmesi ileride yapılacak çalışmaların konusu olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Drossos GE, Toumpoulis IK, Katritsis DG, Ioannidis JPA, Kontogiorgi P, Svarna E. Is vitamin C superior to diltiazem for radial artery vasodilation in patients awaiting coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125: 330-35.
2. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1996;93:1107-13.
3. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Stocker R, Celermajer DS. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short term improvement but no sustained beneficial effect. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1616-21.
4. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol.* 1992;263:H321-H326.
5. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol.* 1992;263:H321-H326.
6. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, Chen CPH, Dupont AG, Van Nueten L, Wooding SJ, Ritter JM. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO dependant mechanism. *J Pharm Exper Ther* 1995; 274: 1071.
7. Tzemos N, Lim OP, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104:511-14.
8. Sellke FW, Boyle EM, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1222-28.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscles by acetylcholine. *Nature* 1980;299:373-76.
10. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:9265-69.
11. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest.* 1993;91:2546-51.
12. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
13. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 1989;80:1-9.
14. Buxton AE, Hirshfeld JW Jr, Untereker WJ, et al. Perioperative coronary arterial spasm: long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1982;50:444-51.
15. Lockerman ZS, Rose DM, Cunningham JN Jr, Lichstein E. Postoperative ST-segment elevation in coronary artery bypass surgery. *Chest* 1986;89:647-51.
16. Weinschelbaum EE, Macchia A, Caramutti VM, Machain HA, Raffaelli HA, Favalaro MR, et al. Myocardial revascularization with radial and mammary arteries: Initial and mid-term results. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1378-83.
17. Davies MG, Hagen PO. The vascular endothelium: a new horizon. *Ann Surg* 1993;218:593-609.

