



KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE LOSARTAN' IN İNTERNAL TORASİK ARTER, RADİAL ARTER VE SAFEN VEN GREFTLERİNDEKİ NİTRİK OKSİT DÜZEYİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF LOSARTAN ON THE LEVELS OF NITRIC OXIDE IN INTERNAL THORACIC ARTERY, RADIAL ARTERY AND SAPHENOUS VEN GRAFTS IN CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Cenk İndelen^{1*}, Kamil Turan Berki²

¹Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü. İstanbul, Türkiye, ²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ORCID iD: Cenk İndelen:0000-0002-3127-355X; Kamil Turan Berki: 0000-0001-6039-3473

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Cenk İndelen, e-posta / e-mail: cindelen@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 27.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 30.09.2020

Yayın Tarihi / Published: 02.10.2020

Öz

Amaç: Koroner arter cerrahisinde greft açık kalma süresi endotel fonksiyonuna bağlıdır. Nitrik Oksit (NO) endotel fonksiyonuna yararlı etkisi bilinmektedir. Greftlerdeki Nitrik Oksit düzeyi ve Losartan'ın Nitrik Oksit üzerine etkisi *invitro* olarak araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışma 13 hasta da 78 örnek ile yapıldı. İnternal torasik arter, radial arter ve safen ven greft örnekleri "Kontrol Grubu" ve "Losartan Grubu" olmak üzere ikiye ayrıldı. Losartan grubu örnekleri 1×10^{-5} molar Losartanlı Troyde's solüsyonu çözeltisi içinde inkübe edildi. Nitrik Oksit, Griess yöntemi kullanılarak ölçüldü. İstatistiksel değerlendirme. Kruskal Wallis Oneway ANOVA, İndependentsample T ile Tukey ve Bonferroni testleri kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubu bazal Nitrik Oksit değeri, internal torasik arter greftinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Losartan grubu internal torasik arter ve radial arter greftlerinde Nitrik Oksit artışı anlamlı değildir.

Sonuç: İnternal torasik arter en uzun açık kalma süresine sahip grefttir, çünkü endotelinde Nitrik Oksit düzeyi yüksektir. Spazmolitik ilaçların kullanımı da greft açık kalma süresini olumlu etkiler. Losartan İnternal torasik arter ve radial arterlerde Nitrik Oksit düzeyini artırması olumludur fakat yeni çalışmalarla da desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: CABG, Greft açıklığı, Losartan, Nitrik Oksit

Abstract

Objective: Graft exposure time in coronary artery surgery depends on endothelial function. The beneficial effect of nitric oxide on endothelial function is known. Nitric oxide level in grafts and the effect of Losartan on nitric oxide were investigated as *in vitro*.

Methods: The study was carried out with 78 samples in 13 patients. Internal thoracic artery, radial artery and saphenous vein graft samples were divided into "Control Group" and "Losartan Group". Statistical evaluation was performed using Kruskal Wallis Oneway ANOVA, Independent sample T, Tukey and Bonferroni tests.

Results: The baseline Nitric Oxide value in the control group was significantly higher in the internal thoracic artery graft ($p < 0.05$). Nitric Oxide increase was not found significant in losartan group internal thoracic artery and radial artery grafts.

Conclusion: The internal thoracic artery is the graft with the longest patency; because Nitric Oxide is high level in endothelial tissue. The use of spasmolytic drugs for the patency of the grafts also provides positive use. Nitric Oxide increase is positive in the internal thoracic artery and radial arteries, but it will be supported by new studies.

Keywords: CABG, Graft Patency, Losartan, Nitric Oxide

Giriş

Nitrik Oksit (NO), yarı ömrü yaklaşık 30 saniye olan, kararsız yapıda bir gazdır.¹ Kardiyovasküler tedavide ilk defa 1867 yılında bir angina pectoris olgusuna kullanılmıştır; Noradrenalin ile oluşturulan vazokonstrüksiyonun asetil kolin ile düzeldiği; ancak endotel tabakasının çıkarılması ile bu etkinin gerçekleşmediği saptanmıştır.² Bu çalışmada vazodilatasyonu sağlayan molekül Endotel Kökenli Gevşetici Faktör (EDRF) olarak tanımlanmıştır. Yıllar içinde EDRF olarak bilinen molekülün aslında NO olduğu in vivo ve in vitro olarak saptanmıştır.³ NO, elektriksel olarak nötral yapıdadır. 2 önemli biyolojik rolü vardır: Vazodilatasyon ve platelet anti agregasyonu. NO, L-argininden Nitrik Oksit Sintaz (NOS) enzimiyle sentezlenir. eNOS, endotelde bulunan, bazal NO sentezinde rol oynayan sitozolik bir enzimdir.⁴ NOS-II damar düz kas hücrelerinde bulunan septik şokta hipotansiyondan sorumlu tutulmaktadır.⁵ NOS-III, sinir hücrelerinde vardır.

Endotelyumun çıkarılması, serotonin ve noradrenalin ile oluşan arteriyel vazokonstrüksiyonun şiddetini arttırmaktadır, ancak, safenvende vazokonstrüksiyonun şiddetinde bir artış olmaz. Endotelial bağımlı relaksasyon ve spazmın arter ile venlerde ki bu farklılığı; düz kas dokusundan ziyade endotelyumdan kaynaklanmaktadır. Venler, NO ve NO derivelerine arterlere göre daha güçlü bir relaksasyon yanıtı gösterirler.⁶ Hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak NO' in trombositadezyon ve agregasyonunu da azaltır.⁷ NO, endotel ve düz kas hücrelerinde mitozu da inhibe eder.⁸ Sentezlendikten hemen sonra enzimden ayrılan NO, sıvı ortamda Nitrit (NO²⁻, Azotdioksit) ve Nitrat (NO³⁻) moleküllerine ayrılır. Bu iki molekül, in vitro ve in vivo çalışmalarda indirekt olarak NO düzeyini belirlemek için kullanılmaktadır.^{9,10}

Kardiyopulmoner bypass sırasında ve yüksek konsantrasyonlu O₂ bulunan kardiyopleji solüsyonları verilmesi ile serbest oksijen radikalleri ve NO düzeyi artmaktadır. NO ventriküler kas hasarı ile oluşan kalp yetmezliğinde önemli rol oynar.¹¹ AT-I reseptörleri, vazokonstrüksiyon, kalp kontraktilesi, aldosteron salınımı, su ve tuz tutulumu, renal kan akımının artışı, glomerül filtrasyon hızı artışı, anjiotensinojen salınımı, kardiyak ve vasküler hipertrofi (mitoz ve migrasyon artışı) sorumludur.¹² Losartan, AT-I reseptör antagonisidir ve Anj-II bilinen en vazokonstrüktör maddedir.¹³

Yapılan çalışmalar vasküler yatak, kalp, beyin, böbrekler, genital salgı bezleri ve koroner arterlerde Anj-I nin fizyolojik etkilerinden lokal RAS in de belirgin rol aldığını göstermiştir.¹⁴ Lokal RAS, ACE inhibitörü ajanlardan etkilenmez, Anj-I den Anj-II dönüşümünü sağlar böylece uzun dönemde damarlarda aterosklerotik dejenerasyonda, kısa dönemde ise vazokonstrüksiyonda rol oynar.¹⁵ AT-I reseptör antagonistlerinin, safenven hücre kültürlerinde neointimal proliferasyonu inhibe ettiği saptanmıştır.¹⁶

SV greftlerinde ACE aktivasyonu İTA ve RA greftlerine göre daha fazladır. SVG yaşlandıkça ACE aktivasyonunda artmaktadır. *In vitro* losartan kullanımı; konsantrasyon bağımlı olarak Anj-II bulunan ortamlarda greftlerde vazokonstrüksiyonu azaltmaktadır. *In vivo* olarak bu etkinin Anj-II fonksiyonlarını endotelyum ve düz kaslarda inhibe ederek ortaya çıkardığı bilinmektedir.^{17,18}

CABG operasyonlarında greftler, transmural basınca 3 şekilde yanıt verir.¹⁹ Operasyondan sonra ilk 1 ayda tromboz, 1 ay ile 1 yıl arası intimal hiperplazi, 1 yıldan sonra "greft hastalığı".

Venlerin arterlere göre dilatasyon kapasiteleri yüksektir. Bunun 3 nedeni vardır: Venlerin düz kas tabakası incedir, ven duvarında kollojen yüzdesi fazladır, sempatik innervasyon daha azdır. Endotel antitrombojeniktir, antikoagülandır.²⁰

Birinci yıldan kısa bir süre sonra ateroskleroz gelişebilmektedir. Anjiyografik olarak tespit edilir. Yıllar geçtikçe ateroskleroz, stenoza dönüşür ve trombüse neden olur. Bu süreç " Greft Hastalığı " olarak tanımlanır.^{20,21}

Losartan eğer endotelial NO düzeyinde artışa neden oluyorsa bu greft hastalığının geciktirilmesinde yararlı olabilir hipoteziyle bu çalışmayı planladık.

Losartan, 2-butil-kloro-{p-(0-1H-tetrazol-5-bifenil) benzil} imidazol-5-metanol monopotasyum tuzudur. Molekül ağırlığı 461,01'dir. Klinik endikasyonu, hipertansiyon tedavisidir. Oral olarak 25-200 mg/gün alınır. Gastrointestinal biyoyararlanımı %33 dür. Karaciğerde karboksilasyon ile E-3174 etken maddesine dönüşür ve 1 saatte plazmada maksimum konsantrasyona ulaşır. E-3174 için İnhibitör Derişim (IC50) değeri 1,1 x 10⁻⁹ molar (M). %98 plazma albümine bağlanır. Losartan emiliminin 10. saatte plazmada tamamen metabolize olur. Karaciğer yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. Losartan kan-beyin bariyerini geçer, plasentadan ise geçemez. NO sentezinin, losartan tarafından uyarılıp uyarılmadığı bilinmemektedir. Losartan, 10⁻⁵ ile 10⁻⁸ M. doz aralığında AT-I reseptör antagonizmasını in vitro olarak sağlamaktadır.¹⁸

Yöntem

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, Etik Kurul onayı (26.01.2001 tarih, AEK-18 sayı ve proje no: 14) alındıktan sonra, yaşları 41-70 (ortalama 54±8,13) olan 3 kadın, 10 erkek toplam 13 hasta ile yapıldı. Nitrat türevleri, ACE inhibitörleri ve AT-I reseptör antagonisti kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Damar örneklerinin, endotel tabakaları korunmuş olarak 5 mm uzunluğunda halka şeklinde kesildikten sonra etraf dokuları perioperatif olarak temizlendi. +4°C de Troyde's solüsyonu içerisinde, soğuk zincire uyularak, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirildi. Ağırlıkları tartıldı. Hastaların ortalama yaşı 54±8,13 yıldır. Ortalama greft ağırlıkları İTA: 9,65±5,44 mg, RA: 18,92 ±8,24 mg, SV: 26,88±9,48 mg (Ort±SEM) olarak ölçüldü. Aynı hastadan ikişer adet alınan İTA, RA ve SV örnekleri, "Kontrol ve "Losartan ile inkübe edilmiş" olarak 2 gruba ayrıldı.

1. Kontrol Grubu; 13 İTA, 13 RA ve 13 SV örneği.
2. Losartan İnkübe Edilmiş Grup; 13 İTA, 13 RA ve 13 SV örneği.

Losartan, Merc Sharpeand Dohme (IRL) Şirketinden kristalize toz formunda sağlandı. Losartan çözeltisi, ışık geçirmeyen şişede, distile su ile çözülerek elde edildi. Çözelti +4°C de ışık görmeyecek şekilde saklandı.

Bütün gruplar da örnekler yıkanıp temizlendikten sonra, tartıldı (37°C de CO₂ etüvünde %5 CO₂ + %95 oda havası), 0,5 ml losartansız Troyde's solüsyonu ve 1X10⁻⁵ M. Losantanlı Troyde's solüsyonu çözeltisi ile ayrı ayrı 10 dk inkübe edildiler.

İnkübasyon sonrası, Sertorius tüpleri içerisinde 37°C de, 10 dk süre ile 6000 devir/dk santrifüj edildiler. Bu işlem sonunda dokular ve inkübasyon sıvıları ayrı ayrı mikrosantrifüj tüplerinde -20°C'de donduruldular.

NO miktarı, Griess yöntemi ile R&D Systems DE 1500 Nitrite/ Nitrate Colorimetric Assay kiti kullanılarak indirekt olarak saptandı. Toplam miktar pmol/mg doku olarak ifade edildi.

İstatistiksel olarak anlamlılık olup olmadığı, gruplar birbirinden bağımsız olduğu, her grupta incelenen denek sayısı 30 dan az olduğu için, Kruskal Wallis One way ANOVA analizi ile değerlendirildi. Post Hoc test olarak Tukey ve Bonferroni testleri uygulandı. Analiz sonucu; $p < 0,05$ varlığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğuna karar verildi. Gruplar arasındaki farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit edebilmek için, Independent sample T testi yapıldı. Bütün gruplarda, değerlendirilen parametrelerin herbirinin, ayrı ayrı ortalamaları alınarak (SPSS 8.0 Windows, mean±Std. Error of mean), gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları içeren grafikler yapıldı.

Bulgular

Kontrol grubu İTA, RA ve SV nitrit değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Nitrit değerleri, İTA $51,85 \pm 15,33$ pmol/mg, RA $14,53 \pm 3,61$ pmol/mg, SV $42,48 \pm 19,32$ pmol/mg olarak bulunmuştur. Fakat İTA nitrit değerleri, RA nitrit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak kadar yüksektir ($p < 0,05$). RA nitrit değerleri ile SV nitrit değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bu durum, kontrol grubundaki istatistiksel farklılığın İTA nitrit değerlerinden kaynaklandığını doğrulamaktadır. Bu bulgular Çizim 1'de gösterilmiştir.

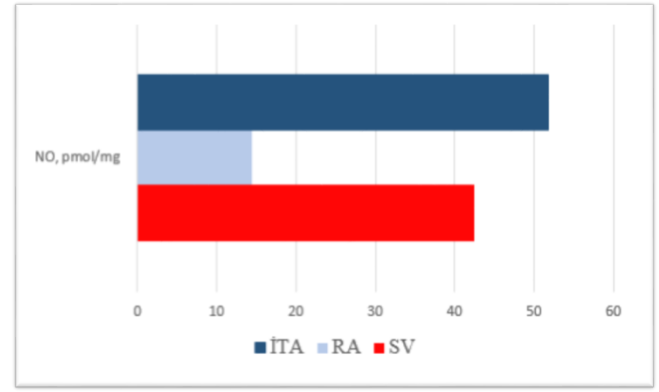
Losartan grubu İTA, RA ve SV nitrit değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Losartan grubu nitrit değerleri, İTA $87,96 \pm 52,6$ pmol/mg, RA $20,59 \pm 4,77$ pmol/mg, SV $20,55 \pm 4,57$ pmol/mg olarak bulunmuştur. İTA nitrit değerleri, RA ve SV değerlerine göre oldukça yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular Çizim 2'de gösterilmiştir.

İTA, RA, SV gruplarında, kontrol ve losartan grubu indirek NO değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

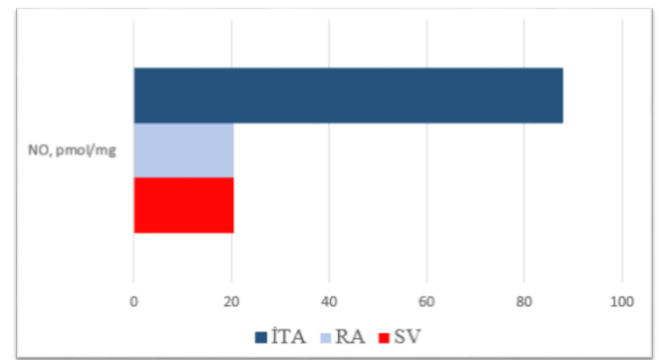
Losartan ile inkübe edilmiş İTA grubunda nitrit düzeyinin, kontrol grubu nitrit düzeyine göre arttığı, ancak bu nitrit artışının istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Losartan ile inkübe edilmiş RA grubunda nitrit düzeyinin kontrol grubu nitrit düzeyine göre arttığı; ancak bu nitrit artışının istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

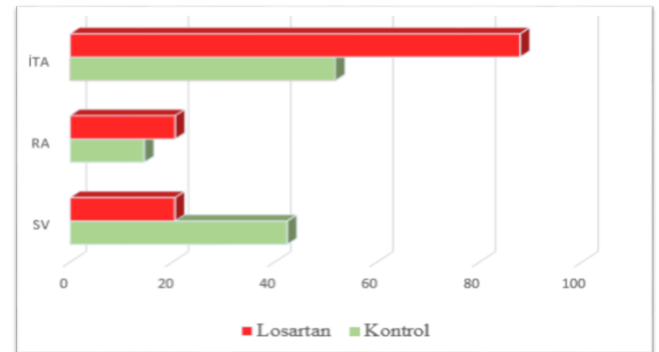
Losartan ile inkübe edilmiş SV grubunda nitrit düzeyinin kontrol grubu nitrit düzeyine göre azaldığı; ancak bu nitrit azalışının istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$). Bu bulgular Çizim 3'de gösterilmiştir. Kontrol grubu İTA, RA, SV nitrit değerlerinin toplamı ile Losartan grubu İTA, RA, SV nitrit değerlerinin toplamı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bu bulgular Çizim 4'de gösterilmiştir.



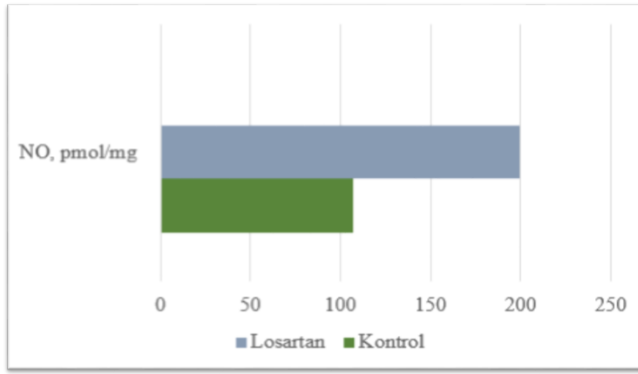
Çizim 1. Kontrol grubu, İTA $51,85 \pm 15,33$ pmol/mg, RA $14,53 \pm 3,61$ pmol/mg, SV $42,48 \pm 19,32$ pmol/mg olarak bulunmuştur. İTA nitrit değeri, RA nitrit değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p < 0,05$). SV nitrit değeri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$).



Çizim 2. Losartan grubu İTA $87,96 \pm 52,6$ pmol/mg, RA $20,59 \pm 4,77$ pmol/mg, SV $20,55 \pm 4,57$ pmol/mg olarak bulunmuştur. İTA nitrit değeri, RA ve SV değerlerinden yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$).



Çizim 3. Losartan ile inkübe edilmiş İTA ve RA gruplarında nitrit artmasının istatistiksel olarak anlamlı farklılığı yoktur ($p > 0,05$). Losartan ile inkübe edilmiş SV grubunda nitrit azalmasının istatistiksel olarak anlamlı farklılığı yoktur ($p > 0,05$).



Çizim 4. Kontrol grubu nitrit değerlerinin toplamı ile Losartan grubu nitrit değerlerinin toplamı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tartışma

Koroner arter bypass cerrahisi ne kadar kaliteli yapılırsa yapılırsa hastaya ait metabolik mekanizmalar ile koroner arter ve greftler hastalanmaya devam eder. Klasik bilgi olarak diyabetes mellitus, hiperlipidemi, metabolik sendromun greftler üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir.

Çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalardan farkı, losartan ile NO arasında direkt bir ilişki olup olmadığının doğrudan incelemesidir. Aynı hastadan alınan 3 farklı greftin birlikte çalışması önemlidir.

Yacoub MH ve ark.²², reoperasyon yaptıkları CABG olgularında 20 yıllık SV greftlerinde ki ACE aktivasyonunu, İTA dan ve yeni kullanıma hazır SV den anlamlı olarak fazla bulmuşlar ve SV oklüzyonunun lokal Anj-II sorumlu tutmuşlardır. Yaptığımız çalışmada, kontrol grubu SV greftlerin de NO düzeyi, İTA den istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede düşüktür. Bulduğumuz sonuç, Yacoub ve arkadaşlarının sonuçları ile birleştirildiğinde, SV greftinde Anj-II ye karşı damarı koruyabilecek fonksiyonel antagonist NO düzeyinin yetersiz olabileceği ve patency süresi kısalığının bu nedenle olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca losartan, anlamlı olmamakla beraber SV de NO düzeyini, beklenenin tersine, azaltmıştır. Bunun mekanizması bilinmemektedir. İntimal hasar gelişen SV lerde endoteline (Endotelin-1 A reseptörü üzerinden) bağlı spazmın arttığını göstermişlerdir. Yacoub ve ark., losartan ve ACE inhibitörlerinin, ven greftlerinin patency sürelerini deneysel olarak uzattığını göstermeleri de göz önünde tutulmalıdır.²² Endotel bağımlı relaksasyonda NO rolü önemlidir. SV hazırlanması sırasında greftin şişirilmesinin endotel hasarına yol açarak endotel bağımlı relaksasyonu azalttığını göstermişlerdir.²³ RA grefti için patency süresini olumsuz etkileyen en önemli ajan olarak Anj-II dir. RA patency süresinin, vazodilatatör ajan kullanımına bağlı olarak uzadığını belirtmişlerdir.²⁴ Çalışmamızda; kontrol grubu RA NO düzeyi, İTA'den istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede düşüktür. Kontrol grubu RA ve kontrol grubu SV arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla beraber, RA NO düzeyi SV de yaklaşık 1/3 oranında düşüktür. Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında losartan, RA greftinde NO düzeyini istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla beraber arttırmıştır. RA kontrol grubu bazal NO düzeyinin çalışmamızda da bulunduğu gibi düşük olması; RA' in spastisitesini açıklamakta postoperatif hastalarda vazodilatatör ajan kullanımı gerekliliğini belirten yayınları destekler şeklindedir.²³⁻²⁵ Kirklin ve ark.²⁶, İTA NO düzeyi

yüksekliğinin greftin açık kalma süresini uzatan önemli bir etken olduğunu ve İTA greftin deintimal ve media kalınlığı ile NO düzeyi arasında ters bir korelasyon varlığını göstermişlerdir.

Bununla beraber yaşlanan arterlerde *in vivo* Anj-II inhibisyonu, bozulmuş endotel kaynaklı dilatasyonu düzeltmektedir.²⁷ Son yıllarda Anj-II'nin aynı zamanda proinflamatuvar molekül salınımını uyardığı da saptanmıştır.²⁸ Losartan endotelialanti inflamatuvar etki ile ek bir yarar sağlayabilir.

Doku mühendisliği çalışmalarında SVG kök hücrelerine eNOS enzim geni aktarıldığında; oluşan yeni endotel hücrelerin trombojenitesi eNOS enzim geni aktarılmayanlara göre çok daha düşüktü. Bu *in vitro* çalışma greftlerde ki NO düzeyi yüksekliği ile trombojenitenin azaldığını göstermiştir.²⁹

Kısıtlılıklar

Bu çalışma *in vitro* olarak losartan ile greft parçalarını inkübe ederek yapılmıştır. *In vivo* şartlarda olduğu gibi damar duvarına bir shearstress etkinin olmaması, endoteliumdan salınan veya sistemik etkili medyatörlerin ortamda bulunmaması, losartanın NO düzeyine olan etkisini değiştirebilir.

Transport sırasında sıvı nitrojen kullanılarak daha soğuk ortamda, direkt NO ölçümü yapılması *in vitro* şartlarda greft örneklerinin lümenine basınç uygulanarak shearstress sağlanması, farklı molaritelerde losartan inkübasyonu ile farklı sonuçlar alınabilir.

Losartan kullanılan İTA NO değeri, SV ve RA gruplarındaki NO artışından istatistiksel olarak anlamlı değildir, fakat dikkat çekici derecede yüksektir. pmol/mg gibi çok küçük ölçüm değerlerinin hassas kalibrasyonu için 16 örnek harcanmıştır. İstatistiksel olarak daha anlamlı bir sonuç alınabilmesi için çalışılan örnek sayısının daha fazla olması gerekmektedir. Fakat kullanılan R&D Systems DE 1500 Nitrite/ Nitrate Colorimetric Assay kiti 96 örnek içindir. Hem kit hem de E-3174 maddesinin çok pahalı olması örnek sayısını artırmamızı engellemiştir.

Sonuç

Losartan grubu İTA NO değeri, RA ve SV greftlerine göre yaklaşık 4 kat yüksek saptanmıştır. Bu bulgu istatistiksel olarak fark yaratmamakla beraber, dikkat çekicidir. Anjiyotensin koroner damarlarda ve greftlerde vazokonstrüksiyon, ateroskleroz, trombojenite, inflamasyon ve intimalhiperplazi oluşumunu katkı sağlar. Greft hastalığını yavaşlatan ve vazodilatatör özelliği olan ajanlar hastaların yaşam sürelerini uzatırlar. Losartan'ingreft hastalığını yavaşlatmak için kullanılabilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Etik Onay

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı 17.01.2001 tarih, AEK-139 no ile alınmıştır.

Maddi Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

YazarKatkıları

Birinci yazar olan Cİ, bu çalışmayı hazırlayıp gerçekleştiren ve makale haline getiren sorumlu kişidir. Makale Dr. Cenk İndelen'in tez çalışmasıdır. İkinci yazar olan KTB tez danışmanlığını yapan ve çalışmanın makale haline getirilmesinde katkı sağlayan yazardır.

Kaynaklar

1. Cannon RO, Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clinical Chem.* 1988;44(2):1809–1819.
2. Furchgott RF and Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373–376. <https://doi.org/10.1038/288373a0>
3. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327(6122):524–526.
4. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *PNAS.* 1987;84(24), 9265–9269. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>
5. Liu Z, Wildhirt SM, Weismüller S, Schulze C, Conrad N, Reichart B. Nitric oxide and endothelin in the development of cardiac allograft vasculopathy. Potential targets for therapeutic interventions. *Atherosclerosis.* 1998;140(1),1–14. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)00106-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00106-3).
6. Luscher TF, Vanhoutte PM. *Endothelium.* 1990;54. CRC press.
7. Macdonald PS, Read MA, Dusting GJ. Synergistic inhibition of platelet aggregation by endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin. *Thrombosis Research.* 2001;49(5):437–449. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(98\)90001-9](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(98)90001-9)
8. Scott-Burden T, Schini VB, Elizondo E, Junquero DC, Vanhoutte PM. Platelet-derived growth factor suppresses and fibroblast growth factor enhances cytokine-induced production of nitric oxide by cultured smooth muscle cells. Effects on cell proliferation. *Circulation research.* 1992;71(5):1088–1100. <https://doi.org/10.1161/01.res.71.5.1088>
9. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clinical Chem.* 1995;41(6):892–896.
10. Marzinzig M, Nussler AK, Stadler J, Marzinzig E, Barthlen W, Nussler NC, Brückner UB. Improved Methods to Measure End Products of Nitric Oxide in Biological Fluids: Nitrite, Nitrate, and S-Nitrosothiols. *Nitric Oxide.* 1997;1(2):177–189.
11. Ignarro L. Physiologic and pathophysiologic significance of Nitric Oxide. *Textbook of Critical Care, Third Edition.* Editor: Scheemaker WC. *Textbook of Critical Care Schomaker/Ayres/ Grenvik/ Hobbrook.* WB Saunders Company Press, London- New York; 1995:208–225.
12. Opie LH. The renin-angiotensin-aldosterone system and its role in cardiovascular regulation. Editor: Lionel H. Opie, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors,* Third Edition. Auther Publishing House-New York, Universty of Cape Town Press, 1999:1–22.
13. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation.* 1993;87(6):1816–1828.
14. Voors AA, Pinto YM, Buikema H, Urata H, Oosterga M, Rooks G, Grandjean JG, Ganten D, van Gilst WH. Dual pathway for angiotensin II formation in human internal mammary arteries. *British J Pharmacol.* 1998;125(5):1028–1032. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702150>
15. Dzau VJ. Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. *European Heart Journal.* 1998;19 Suppl J:J2–J6.
16. Varty K, Allen KE, Jones L, Sayers RD, Bell PR, London NJ. Influence of Losartan, an angiotensin receptor antagonist, on neointimal proliferation in cultured human saphenous vein. *The British Journal of Surgery.* 1994;81(6):819–822. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800810609>
17. Borland JA, Chester AH, Crabbe S, Parkerson JB, Catravas JD, Yacoub MH. Differential action of angiotensin II and activity of angiotensin-converting enzyme in human bypass grafts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1998;116(2):206–212. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(98\)70118-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(98)70118-7)
18. Michael AW. Losartan. Editor: Messerelli FH. *Cardiovascular Drug Therapy, Chapter 88, Second Edition.* Philadelphia-Pennsylvania. WB Saunders Company; 1996: 817–825.
19. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clinical Chem.* 1998;44(8):1809–1819.
20. van Son JA, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1990;99(4):703–707.
21. Ellis SG, Brener SJ, DeLuca S, Tuzcu EM, Raymond RE, Whitlow PL, Topol EJ. Late myocardial ischemic events after saphenous vein graft intervention-importance of initially "nonsignificant" vein graft lesions. *The American Journal of Cardiology.* 1997;79(11):1460–1464. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00171-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00171-9)
22. Borland JA, Chester AH, Crabbe S, Parkerson JB, Catravas JD, Yacoub MH. Differential action of angiotensin II and activity of angiotensin-converting enzyme in human bypass grafts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1990;116(2):206–212. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(98\)70118-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(98)70118-7)
23. Chester AH, BATTERY LD, Borland JA, Springall DR, Rothery S, Severs NJ, Polak JM, Yacoub MH. Structural, biochemical and functional effects of distending pressure in the human saphenous vein: implications for bypass grafting. *Coronary Artery Disease.* 1998;9(2-3): 143–151.
24. He GW, Yang CQ. Radial artery has higher receptor-mediated contractility but similar endothelial function compared with mammary artery. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1997;63(5):1346–1352. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)00106-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)00106-9)
25. He GW, Liu ZG. Comparison of nitric oxide release and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization between human radial and internal mammary arteries. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I344–I349. <https://doi.org/10.1161/hc37t1.094930>
26. Ku DD, Caulfield JB, Kirklin JK. Endothelium-dependent responses in long-term human coronary artery bypass grafts. *Circulation.* 1991;83(2):402–411. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.2.402>
27. Flavahan S, Chang F, Flavahan NA. Local renin-angiotensin system mediates endothelial dilator dysfunction in aging arteries. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.* 2016;311(3):H849–H854. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00422.2016>
28. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios, DRA. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(14):3458.
29. McIlhenny S, Zhang P, Tulenko T, et al. eNOS transfection of adipose-derived stem cells yields bioactive nitric oxide production and improved results in vascular tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine.* 2015;9(11):1277–1285.