

# Koroner bypass cerrahisinde farklı beta blokerler kullanan hastalarda papaverinin arteriyel greftlerdeki kan akımına etkisinin araştırılması

Cüneyt ŞELLİ (\*), Abdussemet HAZAR (\*\*), Mustafa GÖZ (\*\*), Mehmet Salih AYDIN (\*)

## ÖZET

**Amaç:** Koroner arter bypass cerrahisinde farklı sistemik beta bloker kullanan hastalarda topikal papaverinin arteriyel greftlerde serbest kan akım hızlarına etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Çalışma planı:** Koroner bypass cerrahisi uygulanan 22 hasta 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen olguların ameliyat öncesi en az 3 gün  $\beta$ -Bloker kullanıyor olmaları esas alındı. Bu hastalara rutin İMA preparasyonu yapılırken birden fazla koroner bypass grefti planlanan hastalardan 9'una radial arter preparasyonu yapıldı. Hazırlanan arteriyel greftler serbest olarak 60 saniye kanatılarak ölçüm yapıldı. Bu ölçümden sonra 60 mg papaverin 10 ml normotermik ringer solüsyonu arteriyel greftler üzerine topikal olarak uygulandı. İMA ve radial arter greftleri kalp akciğer makinasına girmeden önce 60 saniye serbest olarak tekrar kanatılarak ölçüm yapıldı. İki ölçüm arasında en az 20 dakika süre bırakıldı.

**Bulgular:** Nebivolol ile metoprolol grupları arasında, her iki ilaçta, papaverin öncesi İMA ve radial arter kan akım hızları üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, fakat papaverin verildikten sonra nebivolol grubunda İMA ve radial arter kan akım hızlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı, metoprolol grubunda ise sadece İMA kan akım hızının istatistiksel olarak anlamlı arttığı izlendi. Papaverin verildikten sonra iki grup arasındaki ölçümlerin farkına baktığımızda nebivolol grubu metoprolol grubuna göre İMA ve radial arterde kan akımını istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı tespit edildi.

**Sonuç:** İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter bypass cerrahisine alınan hastalarda sistemik nebivolol kullanımının metoprolola göre papaverinle daha fazla sinerjik etki göstererek arteriyel greftlerdeki kan akım hızını arttırdığı düşüncesindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Arteriyel Greft, Nebivolol, Metoprolol, Papaverin

## SUMMARY

**The investigation of papaverin's effect on blood flow of arterial grafts during coronary bypass surgery in patients wich used different beta blockers**

**Background:** We aimed to compare effects of arterial grafts free blood flow velocity on Coronary artery bypass surgery patients with using systemic different beta blockers with topical papaverin.

**Methods:** Coronary bypass surgery applied 22 patients were divided into two groups. Patients were administered nebivolol and metoprolol at least 3 days preoperatively. Routine IMA preparation was used for all patients, but in 9 patients radial artery graft was prepared for multiple coronary by-pass. Bleeding was followed 60 seconds and prepared arterial grafts were monitored. After, this measurment normotermic 10 ml ringer solution of 60mg papaverin topically used on arterial graft. Before the extracorporeal circulation, IMA and radial artery grafts bleeding was followed 60 seconds again. Two measurements with at least 20 minutes intervalves.

**Results:** Before the papaverin usage IMA and radial artery blood flow velocity no statistically different in nebivolol and metoprolol groups. After the topical papaverin usage IMA and radial artery grafts blood flow velocity increased statistically significant in nebivolol group but only IMA blood flow velocity in metoprolol group. Compared two groups, nebivolol group blood flow velocity increase of IMA and radial artery grafts statistically significant more than metoprolol group after papaverin usage.

**Conclusion:** In our opinion, papaverin usage is more synergistic effect on blood flow velocity of arterial grafts of systemic nebivolol received patients, than metoprolol received patients, during coronary artery bypass surgery in patients who had an ischemic heart disease.

**Key words:** Arterial grafts, Nebivolol, Metoprolol, Papaverin

**Geliş tarihi:** 26.04.2010

**Kabul tarihi:** 05.06.2010

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Op. Dr.\*; Yrd. Doç. Dr.\*\*

Koroner arter cerrahisi üç temel özellik içerir ki; bunlar hastanın klinik tablosu, koroner arterdeki darlığın lokalizasyonu ve derecesidir. Anlaşılacağı gibi cerrahi karar verme birçok faktöre bağlıdır. Sonuçta iki amaç vardır; ilki hastanın yaşam süresini uzatmak ikincisi ise yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu amaçla uygulanan koroner arter bypass cerrahisi, tüm dünyada sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. İnternal torasik arterin (İTA), sahip olduğu moleküler yapı ve hücresel karakteristiklerinin ateroskleroza gösterdiği direnç nedeniyle uzun dönem açıklık oranları yüksek olup, koroner arter bypass cerrahisinde vazgeçilmez greft olarak yerini korumaktadır. İTA'nın perioperatif dönemdeki spazmı koroner arter bypass cerrahisinde morbiditeyi arttıran önemli faktörlerden biridir. Arterin hazırlanması sırasında, aşırı manipülasyon, yüksek voltajlı koter gibi nedenlerle intimada meydana gelebilecek hasar sonucu salgılanan tromboksan İTA spazmının önde gelen nedenleridir (1).

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverin, İTA kan akımının artırılması ve spazmının önlenmesi için en çok araştırılmış olan kimyasaldır (2-3). Beta adrenerjik reseptör antagonistleri koroner arter hastalığının çeşitli klinik durumlarında sıklıkla kullanılırlar. Metoprolol ve nebivolol  $\beta$ 1 adrenerjik reseptör bloker ajanlardır. Nebivolol'un  $\beta$ 1 antagonist etkisine ilave olarak arteriyel ve venöz damar endotelinde nitrik oksit (NO) modülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (4-6).

Bu çalışmada  $\beta$ 1 adrenerjik reseptör blokeri olan nebivolol ve metoprolol'un topikal papaverin'le beraber koroner arter bypass cerrahisinde kullanılan İTA ve radial arter greftinin kan akımı üzerine etkileri araştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde, Nisan-Ekim 2009 tarihleri arasında Etik Kurul izni sonrası çalışmaya dahil edilen hastalar bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Koroner arter bypass cerrahisi yapılan 22 hasta preoperatif nebivolol ve metoprolol kullananlar olarak iki

gruba ayrıldı. Acil hastalar, kronik böbrek hastaları, kötü ventriküllü hastalar (EF<% 35), malign hastalar, reoperasyona alınan hastalar, periferik arter hastaları ve anestezi süresi uzayan hastalar çalışma dışında tutuldu.

### Preoperatif Hazırlık

Tüm hastalarda preoperatif olarak onsekiz parametrelili hemogram, protrombin zamanı, aktive parsiyel trombloplastin zamanı ve INR, rutin biyokimya ve mikrobiyolojik (Hepatit B-C, HIV) çalışmalarla birlikte elektrokardiyografi, PA Akciğer röntgen ve ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Operasyona alınacak bütün hastalarda modifiye allen testi rutin yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen olguların ameliyat öncesi en az 3 gün  $\beta$ -Bloker kullanıyor olmaları esas alındı. Preoperatif kullandığı  $\beta$ -blokere göre 10 hastaya nebivolol, 12 hastaya metoprolol tedavisi devam ettirildi. Operasyondan bir gün önce diğer vazodilatör ilaçlar kesildi.

### Anestezi

Tüm hastalara premedikasyon amacı ile ameliyattan 30 dakika önce 0,1 mg/kg midazolam intramusküler uygulandı. Ameliyat öncesi antekübital ve/veya el üstü venlerine 18-20 G intravenöz kanül ile damar yolu açıldı. Hastalara dominant radial arter kanülasyonu yapılarak invaziv arter monbitörizasyonu sağlandı. Standart DII derivasyonundan elektrokardiyografi, kalp atım hızı, transdermal oksijen saturasyonu, sistolik arter basıncı, nazofarengeal ısı probu ile vücut ısısı takibi yapıldı. Periferik damar yolundan 1 mg/kg metil prednizolon ve H2 reseptör blokörü verildi.

Hastalara yaklaşık 3 dk. boyunca 4L/dk oksijen solutulduktan sonra, anestezi indüksiyonu IV yoldan 5-8  $\mu$ g/kg Fentanil ve 0,3-0,6 mg/kg Etomidat ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon 0,5 mg/kg den roküronyum verildikten 2 dk. sonra gerçekleştirildi. Sağ internal juguler venden santral venöz

kateterizasyon yapıldı. Bu hattan 0,3-0,5 mg/kg gliserol trinitrat infüzyonu uygulandı. Anestezi idamesinde, % 2 sevoflurane + 3 L/dk. hava + 2 L/dk. O<sub>2</sub> uygulandı. Nöromusküler iletimde % 30 derlenme sağlandığı zaman 0.5 mg/kg rokuronyum iv bolus olarak uygulandı. Tüm hastalara PCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg aralığında olacak şekilde mekanik ventilasyon (Mod; IPPV, solunum sayısı; 8-10 /dk, tidal volüm; 10 mL/kg) uygulandı.

### Cerrahi ve ölçümler

Tüm olgularda median sternotomi LİMA preparasyonu yapıldı. Birden fazla koroner bypass grefti planlanan hastalarda ilave olarak radial arter ve safen ven standart teknikle prepare edildi. Standart kardiyopulmoner bypass öncesi sistemik heparinizasyon yapıldı.

Radial arter dominant olmayan koldan çıkarıldı. İnternal mamarian arterle beraber hazırlandı. Hazırlanan arteryel greftler 60 saniye serbest olarak kanatılarak ölçüm yapıldı. Radial arter ve internal mamarian arter kanatıldıktan sonra 60 mg papaverin 10 ml normotermik (37°C) ringer solusyonu greft üzerine topikal olarak uygulandı. LİMA ve radial arter greftleri kardiyopulmoner bypassa girmeden önce 60 saniye serbest olarak tekrar kanatılarak ikinci ölçüm yapıldı. Her iki ölçüm esnasında kan basıncı ölçülerek ortalama arteryel basınç (OAB) ve nabız kaydedildi. LİMA ve radial arter hazırlandıktan sonra ölçülen arter kan akım hızı LİMA1 ve Radial 1 olarak kaydedildi. Eş zamanlı ölçülen OAB ve nabız ise OAB 1 ve nabız 1 olarak kaydedildi. Bu ölçümler yapıldıktan sonra arteryel greftlere papaverin topikal olarak uygulandı. En az 20 dakika beklendikten sonra arteryel kan akım hızları tekrar ölçülerek LİMA 2 ve Radial 2 olarak kaydedildi. Eş zamanlı ölçülen OAB ve nabız ise OAB 2 ve nabız 2 olarak kaydedildi. Serbest radial arter ringer laktat solusyonu içinde bekletildi. Bütün hastalara rutin kardiyopulmoner bypass eşliğinde revaskülarizasyon uygulandı, postoperatif entübe olarak yoğun bakıma alındı.

### İstatistik

Çalışmada elde edilen tüm veriler istatistiki olarak değerlendirilirken "SPSS 11.5 for Windows" programına aktarıldı. Demografik özellikler, ortalama kan basınçları, kalp hızları, greft akım hızları tekrarlanan ölçümlerde ortalama ve standart sapma ile analiz yapıldı. İstatistik analizleri için Wilcoxon testi, Chi Square testi, Mann whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Sonuçlarda p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 22 hastadan 15'i erkek, 7'si kadındı. Hastaların yaş ortalaması; 62,22±9,41 olarak tespit edildi. BSA ortalamaları 1.72±0.17, ortalama EF 48,4±11,68 idi. Canadian sınıflamasına göre Klas I % 22,7, Klas II % 63,6, Klas III % 13,6 olarak ölçüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların demografik verileri.

	Sayı-Ortalama	%-(min-max)
Yaş	62.22±9.41	41-74
Cinsiyet		
Erkek	15	% 68,2
Kadın	7	% 31,8
BSA	1.72±0.17	1.31-2.09
Ortalama EF	48.4±11,68	30-73
CANADIAN		
KlasI	5	% 22,7
KlasII	14	% 63,6
KlasIII	3	% 13,6
DM	7	% 31,8
HT	11	% 50
KOAH	10	% 45,5
Sigara	11	% 50
Dislipidemi	10	% 45,5

Grup 1 nebivolol kullanan 10 hasta ile % 45,5, grup 2 metoprolol kullanan 12 hasta % 54,5 olarak ayrıldı. Grup 1'de 10 hastanın 8'i, Grup 2'de 12 hastanın 7'si erkek idi. Grup 2'de erkek cinsiyet az görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca gruplar arasında yaş, hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Grup 1'de 10 hastanın 6'ında, grup 2'de 12 hastanın 1'inde insüline bağımlı veya insülininden bağımsız diabetes mel-

litus vardı. Gruplar arasında DM dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

#### Arteriyel greftlerdeki kan akım hızı bulguları

Nebivolol kullanılan Grup 1'de papaverin verilmeden önce ve uygulandıktan sonra OAB ve nabızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. LİMA ve radial arter kan akım hızlarına baktığımızda papaverin sonrası istatistiksel olarak anlamlı kan akım hızının arttığı tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Grup 1 papaverin öncesi ve sonrası karşılaştırma.

Nebivolol	Nebivolol+Papaverin	p
Lima 1: 26.3±12.3	Lima 2: 66.3±21.7	p<0.001
Radial 1: 29.4±19.9	Radial 2: 97±25.8	p:0.043 (P<0,05)
Nabız 1: 73.6±11.5	Nabız 2: 80.9±10.9	p:0.133
OAB 1: 67.4±9.9	OAB 2: 67.8±11.6	p:0.902

Metoprolol kullanılan Grup 2'de papaverin verilmeden önce ve uygulandıktan sonra OAB ve nabızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. LİMA kan akım hızlarına baktığımızda papaverin sonrası istatistiksel olarak anlamlı kan akım hızının arttığı tespit edildi Radial arter kan akım hızında ise papaverin sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Grup 2 papaverin öncesi ve sonrası karşılaştırma.

Metoprolol	Metoprolol+Papaverin	p değeri
Lima 1: 20.8±5.6	Lima 2: 31.7±10.7	p<0.001
Radial 1: 15.5±1.0	Radial 2: 32.5±11.9	p:0.068
Nabız 1: 74.4±9.8	Nabız 2: 80.0±14.8	p:0.266
OAB 1: 71.6±7.4	OAB 2: 71.1±17.3	p:0.729

Çalışmadaki asıl amaç olan farklı beta bloker kullanımının arteriyel greftlerdeki kan akım hızı üzerine etkisi gruplar arası değerlendirildiğinde ise; Grup 1 (nebolol) ile Grup 2 (metoprolol) arasında her iki ilacında papaverin öncesi LİMA ve radial arter kan akım hızları üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, fakat papaverin verildikten sonra Grup 1'de LİMA ve radial arter kan akım hızlarının anlamlı derecede arttığı, Grup 2'de ise LİMA kan akım hızında istatistiksel olarak anlamlı

arttığı radial arter üzerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı izlenmiştir.

Grup 1+Papaverin ile Grup 2+papaverine karşılaştırıldığında ise LİMA ve radial arter kan akım hızlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı izlendi. OAB ve nabız üzerine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Grup 1ve Grup 2 karşılaştırma tablosu.

	Grup 1:Nebivolol (n:10)	Grup 2: Metoprolol (n:12)	p değerleri
LİMA 1	26.3±12,3	20.8±5,6	p:0.228
Radial 1	29.4±19,9	15.5±1,0	p:0.190
LİMA 2	66.3±21,7	31.7±10,7	p<0.001
Radial 2	97±25,8	32.5±11,9	p<0.001
OAB 1	67.4±9,9	71.6±7,4	p:0.254
OAB 2	67.8±11,6	71.1±17,3	p:0.283
Nabız 1	73.6±11,5	74.4±9,8	p:0.923
Nabız 2	80.9±10,9	80,0±14,8	p:0.674

## TARTIŞMA

Fizyolojik olarak diğer damarlardan farklı olarak İMA endoteli diğer arteriyel greftler ve safen vene göre daha büyük miktarlarda nitroz oksit ve prostasiklin I2 salgılamaktadır. Bu ajanlar vazodilatatördür ve trombosit fonksiyonlarını inhibe ederler. Böylece damarı tromboz ve ateroskleroza karşı ayrıca dirençli hale getirirler. RA'nın K<sup>+</sup>, serotonin, tromboksan A2 ve norepinefrin gibi maddelere karşı İMA'dan daha şiddetli kontraksiyon cevabı verdiği saptanmıştır. Bu nedenle çıkarımı sırasında İMA ve inferior epigastrik arter gibi Tip 1 elastik arterlerden daha fazla spazma uğrar (7). İMA alt uçta bifurkasyondan önce diseksiyon sonlandırılmalıdır. Özellikle alt uç bifurkasyondan hemen öncesi, İMA'nın spazma en yatkın bölgesidir. RA greft spazmı % 4-10 olarak bildirilmiştir. Spazma karşı vazodilatatör ajan olarak tropikal papaverin kullanılarak dilate edilebilir (8-9).

RA spazmını önlemek için sistemik veya topikal birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Sistemik olarak diltiazem, verapamil, nitrogliserin ya da milrinon infüzyonu kullanılabilir. Ancak sistemik

kullanımında RA üzerinde yeterli vazodilatasyon sağlanan dozlarda bradikardi, hipotansiyon, düşük kardiyak debi, hemodinamik instabilite gibi durumlar ortaya çıkabilir. Acar ve ark. çalışmalarında sistemik diltiazem infüzyonu, topikal papaverin ve kan kullanımının radial arter spazmını önlemede etkili olduğunu göstermişlerdir (10). Bununla beraber sistemik verapamil, topikal verapamil ve nitrogliserin kullanımını, nitrogliserinle kalsiyum kanal blokeri kombinasyonunun tek başına nitrogliserinden veya tek başına kalsiyum kanal blokerinden daha etkin olduğunu öne süren çalışmalarda vardır (11-12). Buna karşın Dipp ve ark. ise fenoksibenzaminin papaverinden daha efektif olduğunu bildirmektedirler (13). Ancak halen tek başına veya kombinasyonda kullanılan sistemik ya da topikal ideal antispazmotik ajan bulunmamaktadır. Çalışmamızın konusu olan greftlerdeki spazm ve kan akımını artırmaya yönelik vazodilatatör ajanlar ve kullanım stratejileri yönünde halen çalışmalar devam etmektedir (7).

Sağlıklı vasküler endotelde konstitütif NO sentezi, arteriyel damarlarda aktif vazodilatasyonun sürdürülmesinde, damar duvarının akışkanlığı sağlamakta ve trombositlerin ve lökositlerin endotele yapışmasını önlemektedir. NO sentez yolundaki bir bozukluk, aterogenezdaki en erken olaylardan birisidir (14,15). Dolayısıyla, NO'nin biyoaktivitesini artırmaya yönelik stratejiler ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların özellikle de iskemik kalp hastalığının tedavisinde yararlıdır. Duncker makalesinde nitrik oksidin koroner akım rezervini arttırdığı ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunu iyileştirdiğine dikkat çekmiştir (16). Koroner arter bypass grefti için bekleyen hastaların radyal arterleri üzerinde nebiivololun vazodilatatör etkileri incelendiğinde endotel disfonksiyonunu düzeldiği gösterilmiştir (32).

Çalışmamıza konu olan nebiivolol, yeni geliştirilen D ve L enantiomerleri ile karma etkili rasemik  $\beta 1$  selektif adrenerjik reseptör bloker ilaçtır. D-nebiivolol yüksek düzeyde  $\beta 1$  selektif antagonisttir. Nebiivolol, beta-adrenerjik blokajı aktivitesini,

endotelial L-arginin/NO yolu aracılı bir vazodilatatör etki ile bir arada sunmaktadır. Bu vazodilatatör etki, NOS inhibitörleri ile sağlanan vazokonstriksiyon cevabıyla gösterilmiştir (17). Çalışmamızda sistemik olarak kullanılan nebiivolol'un topikal olarak kullanılan papaverinle beraber LİMA ve radial arter kan akım hızlarını istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı tespit edildi. Sistemik olarak kullanılan metoprolol'un topikal olarak kullanılan papaverinle beraber LİMA akım hızını arttırdığı radial akım hızını ise istatistiksel olarak anlamlı arttırmadığı tespit edildi. Nebiivolol grubu ile metoprolol grubu papaverin uygulandıktan sonra karşılaştırıldığında ise nebiivolol kullanan hastaların hem LİMA hem de radial arterde istatistiksel olarak anlamlı kan akım hızını arttırdığı tespit edildi.

Hem nebiivolol hem de metoprolol kullanan hastalardaki arteriyel greftlere topikal olarak uygulanan papaverinden sonra yapılan iki grubun karşılaştırmasında istatistiksel olarak nebiivolol kullanılan gruptaki hastaların LİMA ve radial arter kan akım hızlarında metoprolol kullanan hastalara göre anlamlı olarak artış tespit edildi. Bu durum nebiivolol kullanan hastalarda papaverinin periferik arter olan radyal arter üzerine vazodilatatör sinerjik etkisinin metoprolole kıyasla daha fazla olduğunu göstermesi açısından önemli bulundu.

Çalışmadaki asıl amaç olan farklı beta bloker kullanımının arteriyel greftlerdeki kan akım hızı üzerine etkisi gruplar arası değerlendirildiğinde; nebiivolol (grup 1) ile metoprolol (grup 2) arasında, papaverin öncesi LİMA ve radial arter kan akım hızları üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, fakat papaverin sonrası grup 1'de LİMA ve radial arter kan akım hızlarının anlamlı derecede arttığı, grup 2'de ise LİMA kan akım hızında istatistiksel olarak anlamlı arttığı, fakat radial arter üzerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı izlenmiştir. Bu durum vazodilatatör etkinliği olmasına rağmen farklı beta blokerlerin arteriyel greftler üzerinde kan akımı artırıcı etkinlikleri açısından birbirlerine üstünlüğü olmadığını düşündürmektedir.

İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter bypass cerrahisine alınan hastalarda kullanılan beta blokerler den nebivolol'un arteryel greftlerdeki kan akım hızları üzerine olumlu etkisinin NO üzerinden olduğu düşünülmektedir. NO un etki mekanizması düşünüldüğünde koroner bypass cerrahisi geçirecek olan hastalarda hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası nebivolol kullanılmasının arteryel kan akım hızını artıracığı, beraberinde topikal papaverin kullanılmasının arteryel greft spazmını önlenmesinde ve daha fazla greft kan akımını artırması noktasında faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. **Salmanpera M, Levy JH.** The in vitro effects of phosphodiesterase inhibitors on the human internal mammary artery. *Anesth Analg* 1996;82:954-7.
2. **Yavuz S, Celkan A, Goncu T, Turk T, Ozdemir IA.** Effect of papaverine applications on blood flow of the internal mammary artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001;7:84-8.
3. **Mert M, Özkara A, Seren S, Gülcan F, Erdem CÇ, Süzer K.** Influence of the topical and intraluminal papaverine applications on the internal thoracic artery. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2004;12:76-80.
4. **Kayaalp SO.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (11.baskı). Ankara, Hacettepe-Taş 2005: 457-468.
5. **Sendon JL, Swedberg K, McMurray J, et al.** Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-62.
6. **Ritter JM.** Nebivolol: Endothelium-Mediated Vasodilating Effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38(Suppl.3):13-16.
7. **Katrancıoğlu N, Manduz Ş, Tünel HA, Salmaz İ, Berkan Ö.** Radial Artery as a Graft in Coronary Artery Surgery. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27:173-178.
8. **Loop FD, Lyhe BW Cosgrove DM, Golding LA, Taylor PC, Steward RW.** Free Internal mammary arter greft. Late results *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:827-31.
9. **Louagie YA, Haxhe JP, Jamart J, Buche M, Schoevaerds JC.** Doppler Flow measurement in coronary arter bypass geft and early postoperatif clinical outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994;42:175-81.
10. **Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al.** Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992;54:652-660.
11. **He GW, Yang CQ.** Use of verapamil and nitroglycerin solution in preparation of radial artery for coronary grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:610-4.
12. **Chanda J, Brichkov I, Canver CC.** Prevention of radial artery graft vasospasm after coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2070-4.
13. **Dipp MA, Nye PC, Taggart DP.** Phenoxybenzamine is more effective and less harmful than papaverine in the prevention of radial artery vasospasm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:482-6.
14. **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* 1987;84:9265-69.
15. **Napoli C, Lerman LO.** Involvement of oxidation-sensitive mechanisms in the cardiovascular effects of hypercholesterolemia. *Mayo Clin Proc* 2001;76:619-31.
16. **Duncker DJ, Bache RJ.** Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009-86.
17. **Bowman J, Chen CPL, and Ford GA.** Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:199-204.