

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı tüm dünyada başta gelen ölüm nedenlerindedir. Ülkemizde de koroner arter hastalığı (KAH) ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almakta olup bu konuda Avrupa ülkeleri arasında da ilk sıraları paylaştığımız bilinmektedir (1,2,3).

Tedavide yer alan medikal seçeneklere ilaveten son yıllarda gelişen perkütan kardiyak girişimler (örnek perkütan intrakoroner anjioplasti), koroner arter bypass cerrahisi gibi müdahale seçenekleri de koroner arter hastalığının tedavisinde yerini almıştır (4).

Koroner arter sisteminin revaskülarizasyonu kalp cerrahisinin pratiğinin halen temel bir uygulamasıdır (5). Koroner arterlere yönelik direkt cerrahi girişim ilk kez Alexis Carrel tarafından laboratuvar hayvanları üzerinde denenmiştir (6). 1902-1939 yılları arasında anastomoz teknikleri ve vasküler greftler üzerinde deneysel çalışmalar yapan ve bu çalışmaları nedeniyle Nobel Ödülü alan A.Carrel, inen aorta ile sirkumfleks koroner arter arasına otojen karotis arter segmentinin implantasyonu şeklindeki koroner arter bypass operasyonunu köpeklere uygulamıştır. İnternal Torasik Arter'in (ITA) kalp adelesi içerisine implantasyonu Vineberg tarafından 1949 yılında yapılmış ve 'Vineberg Ameliyatı' ismiyle anılmıştır. Safen ven ile aort koroner bypass ilk kez Sabiston tarafından sağ koroner arterde (RCA) 1962 yılında, Garrett tarafından sol ön inen arterde (LAD) 1964 yılında yapılmıştır. Metal bir tüp yardımıyla ITA ve koroner arter ağzlaştırılarak direkt koroner arter revaskülarizasyonu laboratuvar ortamında Demikhov tarafından 1953'de, insanda ise ilk kez Robert Goetze tarafından 1961 yılında başarıyla gerçekleştirilmiştir (7,8).

İlk yapay kalp-akciğer makinesi Von Frey ve Gruber tarafından 1885'de yapılmıştır. Vücut dışı dolaşım (VDD) yöntemlerinin düşünce ve ilk laboratuvar denemeleri oldukça eski olmakla beraber insanda kalp-akciğer pompasının

yardımıyla ilk başarılı açık kalp operasyonu 1953'de yapılmıştır (9). VDD ve miyokard koruma tekniklerinin gelişmesiyle koroner cerrahisi yaygınlaşmıştır. Ancak yapay dolaşım, özellikle uzun süren uygulamalarda, birçok fizyolojik mekanizmayı olumsuz yönde etkiler. VDD sırasında kanın yapay yüzeylerle teması, kan hücreleri ve hümmoral sistemleri aktive ederek birçok koruma mekanizmasını tetikler ve sistemik enflamatuvar yanıtı yol açar (10-15). Günümüze dek pek çok teknik gelişmeden faydalanılarak VDD'ın organizmadaki olumsuz etkilerini en aza indirilmeye ve yeterli güvenlik sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak VDD halen morbidite ve mortaliteyi arttıran bir uygulama olarak değerlendirilmektedir (16-17). Koroner arter cerrahisi ilk zamanlarda VDD olmadan klinikte uygulanmış, VDD yardımıyla gelişerek yaygınlaşmıştır.

Yıllık toplam sayılara bakıldığında koroner arter bypass greft (KABG) operasyonlarının açık kalp girişimlerinin halen büyük bir bölümünü teşkil ettiği gözlenmiştir. Miyokard korunmasının iyileştirilmesine yönelik olan yeni tekniklerin haricinde, prosedürün teknik ayrıntıları yıllarca değişmeden kalmıştır. Diğer branşlarda esas teşkil eden tekniklerin, gelişen teknolojiye de paralel olarak, değişim göstermesinin aksine standart bypass greft operasyon teknikleri büyük oranda değişime direnç göstermiştir. KABG tekniği bu kalıcılığını tarihsel olarak ispat edilmiş olan güvenilirlik ve etkinlik parametrelerine borçludur (18-20). Bunlara ek olarak bu teknik, klinik tecrübesi ne olursa olsun pek çok cerrah tarafından rahatça uygulanabilir ve sonuçta oldukça başarılı sonuçlar elde edilen bir teknik olarak süregelmiştir.

İskemik koroner sendromların tedavisinde uygulanan başarılı kateter girişimlerinin olması ve diğer cerrahi branşlarda da daha az invaziv girişimlerin uygulanmaya başlanması gibi nedenlerden, ayrıca yapay dolaşım sistemlerinin, özellikle uzun süren uygulamalarda, kanın yabancı yüzeylerle temasına bağlı olarak hüccresel ve hümmoral birçok korunma sistemini aktive ederek sistemik

inflamatuvar yanıtı açması (21-22) gibi olumsuz etkilerinden dolayı kalp cerrahisinde, çalışan kalpte bypass operasyonunu da içeren, daha az invaziv metodlarla operasyon yöntemlerine ilgi giderek artmıştır.

Öncelikli olarak kalp hastasına yapılan girişimde insizyon boyutunun küçültülmesi ve yerinin farklı olması ile ilişkili girişimler yapılmıştır. Revaskülarizasyon ya periferik kanulasyon ile arrest kalpte, veya minimal invaziv direkt koroner arter bypass (MIDCAB) ile oluşturulmuştur. Kardiyopulmoner bypass'ın (KPB) elimine edilerek yapılan seçilmiş hastalardaki cerrahi girişimin başarılı sonuçlar vermesi, çalışan kalpte yapılan bypass (ÇKB) operasyonunun gelişmesine olanak sağlamıştır (23-25). VDD'ın olumsuz etkilerinden kaçınmak ve özellikle Güney Amerika ülkelerinde, ekonomik avantajları da gözetilerek çalışan kalpte bypass ÇKB cerrahisi çalışmaları sürdürülmüştür (26-29).

Çalışan kalpte koroner arter bypass cerrahisi uygulamaları dünyadaki gelişmelere paralel olarak önceleri çoğunlukla LAD ve RCA'lerle sınırlı olarak ve miyokard stabilizatörleri kullanılmadan hastaların küçük (yaklaşık %5-15) kısmında uygulanmıştır (30-33). VDD yardımı olmaksızın çalışan kalpte koroner cerrahisinin gelişmesi ve yaygınlaşmasında, oldukça basit temel prensiplerle geliştirilen teknik ve araçlarla anastomoz sahasında 'Lokal Stabilizasyon' un sağlanması en önemli rolü oynamıştır (10, 34-37). Miyokard stabilizatörleri'nin kullanıma girmesiyle 1997-98 yıllarında ivme kazanan VDD kullanılmadan çalışan kalpte koroner cerrahisi uygulamaları bazı merkezlerde seyrek kontrendikasyonlar dışında tüm koroner cerrahisi girişimlerini kapsayan rutin uygulamalar haline gelmiştir (36,38-40). HCA Ulusal Hastane Sistemi içerisindeki 76 hastanede yapılan tüm izole KABG operasyonlarını içeren yeni yayınlanmış bir yazıda 3672 (%21.6) vakanın OPCAB ile yapıldığı belirtilmiştir (34). Tecrübeler ilerledikçe, OPCAB ile yapılan vaka sayısında ve başarısında artış gözlemlenmesi kaçınılmaz olacaktır.

Bu tekniğin sadece düşünsel veya alternatif teknik olmaktan çıkıp uygulanır bir teknik haline dönüşmesi şu bilimsel ispatlara dayanmaktadır:

- i. Greft patensisi konvansiyonel tekniklere göre eşit veya aynıdır.
- ii. Özellikle yüksek risk grubunda mortalite ve morbidite belirgin olarak düşüktür.
- iii. Normal fonksiyonel kapasiteye hızlı bir dönüş sağlanmaktadır.
- iv. Ekonomik olarak daha karlıdır.

ÇKB operasyonunun yapılabilmesi için stabilizasyonu sağlayan cihazlara ihtiyaç olmasının yanı sıra operasyon sırasında kalbin çalışmasına bağlı olarak greft konulan sahanın kanlanması devam ediyor olması, bypass sırasında cerrahi konforu ve konulan greftin çalışıp çalışmamasını belirleyeceği için son derece önemlidir. ÇKB uygulamalarının başladığı günden itibaren birçok araştırmacı dikkatini cerrahi sahanın kansız olması, etkili ve konforlu bypass yapılabilmesi ve greft açıklığının da KPB ile yapılan operasyonlarla aynı olması üzerine yoğunlaştırmışlardır. Özellikle 1990'lı yıllarda Ip ve ark.'nın (41) yaptıkları çalışmalarda, koroner arteri askıya almak için kullanılan askıların koroner arterler üzerine yaptıkları hasarı belirlemesi ve bunu Tip 1, Tip 2, Tip 3 hasar olarak 3 grup altında incelemesi bu çalışmalara ivme kazandırmıştır. Ip ve ark.'nın yaptığı sınıflama hasarın ifadesi için kullanılmıştır. Bu sınıflamada:

Tip 1: Endotel tabakada fonksiyonel değişikliğe rağmen normal morfoloji.

Tip 2: Endotel tabaka soyulması ve intimal hasar oluşmasına rağmen internal elastik lamina ve media tabakasının sağlam kalması.

Tip 3: Endotel tabakada soyulma ile beraber intimal ve medial hasar olarak tariflenmiştir.

Anastomoz hattına yüksek akımlı gaz ve sıvı üfleme tekniği de cerrahi alanı kansız olarak tutmakta en etkili yöntemdir; ancak bu tekniğin gerek hipoteze dayanan gerekse deneysel temelli çeşitli riskleri mevcuttur. Bu olası riskler kullanılan gaza bağlı riskler ve koroner endotelde oluşabilecek mekanik esaslı hasarlanma olarak sınıflanabilir.

Gaza bağlı olası riskler arasında; Oksijenin yanıcı olması, filtre edilmiş havanın emboliye neden olması ve hepsinin koroner endotelde hasar oluşturma potansiyelidir (42). Karbondioksit (CO₂) gazının da direkt endotelde hasar oluşturabildiği bildirilmiştir (42,43).

Birçok çalışma kirlenen sahadan kanın uzaklaştırılması için kullanılan hava veya hava ile beraber salın solusyonu üflemesinin ve bu üfleme solusyonlarının ve beraberinde üflenen basınçlı havanın endotel üzerindeki koruyucu ve yıpratıcı etkilerini açıklamakla beraber (43) farklı vazoaaktif solusyon ilave edilmesinin endotel üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığına dair çalışma bulunmamaktadır. Mümkün olduğunca endotel hasarının azaltılmaya çalışılması bu uygulamaları yaygınlaştıracığı ve yapılan bypass'lar sonrasında hastanın ilerideki yaşantısında greftlerinin açık kalma oranını ve sonuç olarak yaşam konforunu olumlu etkileyeceği düşüncesiyle biz endotel koruyucu etkileri olduğu bilinen vazoaaktif maddeleri içeren solusyonların üflenen havaya ilave edilmesinin koroner endotel hasarı azaltıcı etkisi olup olmadığını araştırmaya çalıştık.

Çalışmamızın amacı; ÇKB cerrahisinde kullanılan stabilizatör sistemlerine bağlı cerrahi sahayı kandan temizlemeye yarayan insuflasyon sisteminin endotel üzerine olan etkisinin yıkama sıvısının içerdiği maddelere göre değişip değişmediğinin tesbit edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER ANATOMİSİ ve FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Koroner Kan Akımı Kontrolü

Koroner dolaşımın amacı miyokarda oksijen ve kasılması için gerekli maddeleri sağlamak ve kasılma sonrası miyokarda oluşan metabolik yıkım ürünlerini uzaklaştırmaktır (44). Kalp, kasılması için aerobik metabolizmaya bağlı ve kendisine sunulan oksijenin en az %60'ını kullanır durumdadır. Artan miyokard oksijen tüketimini karşılamak için, koroner kan akımı artmak zorundadır ki egzersiz sırasında bu kan akımı 5 kat artabilir (45). İstirahat düzeyini aşan maksimum koroner kan akımı düzeyi koroner akım rezervi olarak tanımlanır ve maksimum vazodilatasyon sırasındaki kan akımının bazal akıma oranı şeklinde ifade edilir. Koroner dolaşımda vasküler direnç seri şekilde düzenlenen fonksiyonel bölümlere ayrılmıştır. Bu vasküler direnç, esas olarak miyokard oksijen tüketimi tarafından belirlenir ve nöral uyarılar, bölgesel otokoidler ve dolaşımdaki vazoaktif maddelerden etkilenir. Direncin ventrikül duvarında transmural dağılımı, büyük oranda ekstravasküler doku baskılayıcı güçler tarafından belirlenir (46).

2.1.2. Miyokard Oksijen Tüketimini Belirleyen Etmenler

Miyokard oksijen tüketiminin (MVO_2) esas belirleyicileri: Kalp Hızı, kontraktilite ve sistolik duvar stresidir. Kalp hızı, MVO_2 'yi belirleyen en önemli etkendir. Kalp hızı iki katına çıktığında miyokard oksijen alımı da yaklaşık iki kat artar. MVO_2 'nin ölçülebilmesi için, koroner kan akımının ve arteriyovenöz kan oksijen farkının bilinmesi gerekir. Miyokarda oksijen sunumu kanın oksijen taşıma kapasitesine ve koroner kan akımına bağlıdır. Oksijen sunumuna bağlı

miyokard iskemisi, genellikle de yetersiz koroner kan akımından kaynaklanır (44).

Koroner kan akımının primer düzenleyicisi, koroner arteriolar rezistanstır; Çünkü epikardial arterler düşük dirençli damarlardır. Büyük koroner damarların vazospasm sonucu geçici olarak veya tıkaçıcı lezyonlarla kalıcı olarak daralması koroner direncin artışına neden olur ve bu direnç artışı da koroner kan akımını azaltır.

Koroner kan akımının azalmasının bir nedeni de endotel disfonksiyonudur. Alfa adrenerjik agonist olan fenilefrinin lokal infüzyonu, endotele bağlı dilatasyonu tam olan hastaların normal koroner arterlerinde spasm yapmaz ama hasta koroner arterlerde düşük dozlarda bile fenilefrin vazokonstrüksiyona neden olur (47). Buradaki bulgudan da anlaşıldığı gibi koroner endotelindeki disfonksiyon sonucunda koronerlerdeki dilatasyon özelliği belirgin şekilde azalmakta ve bunun sonucunda da koroner kan akımında azalma ve miyokardın beslenmesinde sorunlar meydana gelebilmektedir.

2.1.3. Koroner Dolaşım Anatomisi

Tüm anatomik ayrıntıların bilinmesinden öte, ideal bir kalp cerrahının esas olarak koroner arterlerin anatomisi ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerini bilmesi önem arz eder. Her ne kadar koroner arterlerin tüm normal yapısı iyi bir şekilde tanımlanmış ve dökümanite edilmiş olsa da (48), cerrahi olarak dikkat edilmesi gereken aortik orijin, arteriel dominans ve dallanma paternleri gibi tanımlanmamış varyasyonlar da halen sessiz olarak bulunmaktadır.

2.1.3.1. Koroner Arter Beslenmesinin Esas Paterni

Koroner arterler dolaşım sisteminin kalp içerisindeki bir bölümü olup miyokardı perfüze ederler, koroner venlerde toplanırlar ve toplanan bu kan

koroner sinüs aracılığı ile direkt olarak sağ atriuma boşalır. Bunların haricinde, miyokardı drene eden kompleks lenfatik damarlar da bulunmaktadır.

Koroner arterler aortanın ilk dallarıdır. Giderek artan bir şekilde tanındığı gibi başlangıçta normal varyasyonmuş gibi görülen, az sayıdaki kişide bulunan bir koroner arter orijin anomalisinin erken ölümün habercisi olduğu görüşü bilinmesi gereken bir gerçektir (49). Her zaman için bu sebepten dolayı koroner arterlerin aortadan çıkış orijinine dikkat edilmesi gerekir. Normal popülasyonda, koroner arterler esas olarak 2 aortik sinüsten köken alırlar. Bu köken alan koroner arterler sol ana koroner arter ve sağ koroner arterdir. Aortik sinüsler kendisinden çıkan koroner arterler nedeniyle sağ koroner ve sol koroner sinüsler ve non koroner sinüs olarak adlandırılırlar. Arteriyel orifisler sinotübüler bileşkenin hemen altında yerleşmiş olarak bulunurlar ancak bu bölgenin tam üzerinde, hizasında da bulunmaları alışılmadık bir varyasyon değildir (50). Her ne kadar genelde belirtildiği üzere koroner çıkışlar valsalva sinüslerinin merkezinde gibi görünürlerse de, genelde sağ koroner orifis daha eksantrik yerleşimlidir (51-52).

Popülasyonun çoğunluğunda sağ koroner arter ve sol ana koroner arter olmak üzere iki ana koroner arter aortadan köken alırlar. Bu arterlerin majör dalları daha sonra atrioventriküler ve interventriküler olukta seyreder:

- i-** İnterventriküler oluktaki arterler anterior inen ve posterior inen arterlerdir.
- ii-** Atrioventriküler olukta seyreden arterler sağ koroner arter (RCA) ve sol koroner arterin sirkümfleks (Cx) dalıdır.

2.1.3.2. Sağ Koroner Arter (RCA)

RCA'in proksimal seyri hemen her zaman çıktığı koroner sinüse dik açı yapar. Bu proksimal segment erişkin kalbinde yaklaşık 1.5 cm boyundadır, sıklıkla infundibuler (konal) ve anterior atrial dalları verir. Bu dalları verdikten sonra RCA aşağıya doğru döner ve sağ atrioventriküler oluğun epikardiyal yağ tabakasına girer.

Seyri boyunca RCA anterior, orta ve posterior atrial dallarını verir ve bu dallar atrial kas dokusunu beslerler. Populasyonun %55-60'ında bu arterlerden bir tanesi, genelde anterior olanı, sinüs nodunu besleyen arteri oluşturur. Bu arterin distal segmenti sağ atrial apendiksi geçer ve bu seyir özellikle travmaya uğramaya elverişli olduğu için ve oluşabilecek travmalar sonrasında kalıcı sinüs nod hasarlarına neden olabileceği için önem arz etmektedir. Diğer dallar çeşitli sayılarda olabilir ve RCA'den ayrıldıktan sonra aşağıya bir seyir takip ederek sağ ventrikülün anterior duvarını beslerler.

Populasyonun %90'ında RCA kalbin diafragmatik yüzeyi boyunca ilerler, kardiak crux'a ulaşır ve A-V nod ve posterior desendan arter (PDA) dallarını verir. Bu vakalarla paralel olarak, RCA genelde PDA olarak sonlanır. Büyük çoğunlukla, bunun tam tersine, RCA kardiak crux'ın distaline doğru devam eder ve sol ventrikülün diafragmatik yüzeyini ve mitral kapağın posteromedial papiller kasını besler. Bu varyasyonlar sağ dominansı tariflerinin arasındaki farklılıkların altını çizer. CASS çalışması (53) ve McAlpine çalışmalarına göre RCA dominansı sadece sol ventrikülün inferior yüzeyinin bir bölümünü beslediği takdirde bahis konusudur denilmektedir. Diğer çalışmalarda ise posterior interventriküler dal RCA'den çıkarsa sağ dominansının olduğundan bahsedilmektedir.

2.1.3.3. Sol Ana Koroner Sistem

Bu damar, kaynak aldığı koroner sinüsten çıktıktan sonra aorta ve ana pulmoner arterin arasında çok kısa bir seyir takip eder, nadiren 1 cm.'den uzun olur ve bu seyirden sonra 2 ana dal olan LAD ve Cx dallarına ayrılır:

i- Sol Ön İnen Arter (LAD)

Sol koroner arterin ayrıldığı nokta direkt olarak m. ventriküler septumun üst sınırı ile ilişkilidir. LAD interventriküler olukta seyrederek ve sağ ve sol ventrikülün kas yapısını besleyen oblik dalları verir. Sol ventrikülü besleyen arterler diagonal arterler olarak isimlendirilir. Tek bir diagonal arterin haricinde birden çok diagonal dal sol ventrikülü besliyor ise bu dallar birbirinden, en proksimalde olanı 1. diagonal dal olarak belirtilmek üzere, 1-2-3. diagonal dallar olarak ayrılır ve bu şekilde isimlendirilirler. 1. oblik dal genellikle sağ ventriküler infundibulumu doğru giden kısa bir dal olarak gözlenir. LAD'nin tıkandığı durumlarda, bu dal sağ taraftaki karşılığı ile beraber bir halka oluşturur ve buna 'Vieussens Halkası' denilir. LAD'nin diğer önemli dalları ise septal perforatör arterlerdir. Bunlar dik olarak interventriküler septuma giriş yapan bir seyir takip ederler. 1. septal perforatör dal en belirgin olan septal daldır. Bu yapı, septuma serbest duran subpulmoner infundibulum ile aortik kökü birbirinden ayıran olukta ilerleyerek giriş yapar. Bu nedenle, Ross Prosedürü'nde ihtiyaç duyulduğu gibi, pulmoner kapak hazırlanmasında bu arter kolaylıkla zedelenabilir. Bu zedelenme ihtimalini en aza indirebilmek için, 1. septal perforatör dalın bulunduğu alana isabet eden 'Lancisi Adelesi'ni gözlemlemek ve prosedür uygulamalarında bu adenin üzerinden çalışmak gereklidir. Diğer septal perforatör dalların sayısı çeşitlilik göstermekle beraber genelde ortalama 6 adet oldukları bilinmektedir.

1. diagonal dalın ilerisinde LAD genellikle yeniden yüzeyleştiği apekse kadar intramiyokardiyal seyrederek. Bu miyokardiyal köprüleşmenin önemi halen

anlaşılammıştır. LAD'nin alışıldık seyirinde arter apekse ilerler, apeksi döner ve posterior interventriküler oluğa girer ve PDA ile birleşen dallarını verir.

ii- Sirkümfleks Koroner Arter (Cx)

Cx arter, pulmoner kökün arkasında sol ana koroner arterden ayrılır, sol atrial apendiksin altından geçer ve sol interventriküler oluğa girer. Cx arterin dalları marjinal veya obtus marjin dalları olarak adlandırılır. Bunların ayırımı ise 1-2-3. obtus marjin dalları olarak en proksimalden ayrılıandan en distale doğru yapılır. İlk çıkan dal 1. obtus marjin dalıdır. Cx sonra crux'a doğru devam eder ve bu bölgede atrioventriküler noda ve PDA'e uzanan dallarını verir. Sonra genellikle sağ atrioventriküler oluğa doğru, sağ ventrikül diafragmatik yüzeyini beslemek üzere devam eder. Bu tipteki bir dallanmaya Cx sistemi sahipse, bu yapıya sol koroner arter dominansı denilir. Populasyonun %45'inde Cx'in bir süperior arteriel dalı sinüs nod arterini verir. Çok az kişide, %1-2 kadar, bu sinüs nod arteri Cx'den direkt köken alır, bazen Cx'in crux'daki seyreden distal bölgesinden de direkt olarak çıkabilmektedir.

iii- Posterior Desendan Arter (PDA)

Populasyonun %90'ında bu arter RCA'den, %10'unda ise Cx arterden kaynak almaktadır.

Kaynaklandığı arter bir yana, PDA müsküler septuma besleyici dallar verir ve bu dallar LAD'nin septal perforan dalları ile bir ağ oluşturur. PDA ventrikül apeksinde sonlanır. Sonlandığı apeks bölgesinde yine LAD'nin dallarıyla beraber bir ağ yapısı oluşturur.

2.2. KORONER VENÖZ DAMARLAR

Koronar sinüs, kalbin kendi venleri ve thebessian venlerden oluşur. Büyük kardiyak ven, LAD ile yan yana anterio-interventriküler olukta ve sol Cx arter ile yan yana sol atrioventriküler olukta yol alır. Büyük kardiyak ven, sol posterior ve orta kardiyak ven gibi, kalbin diğer venleri ile birlikte koroner sinüse dökülür. Koroner sinüs, sol atrioventriküler oluğun posteriorunda uzanır ve sağ atriya dökülür. Koroner sinüsün ağzında, hilal şeklinde thebessian kapak adı verilen rudimenter kapak dokusu bulunmaktadır.

2.3. KORONER ARTER ATEROSKLEROZU

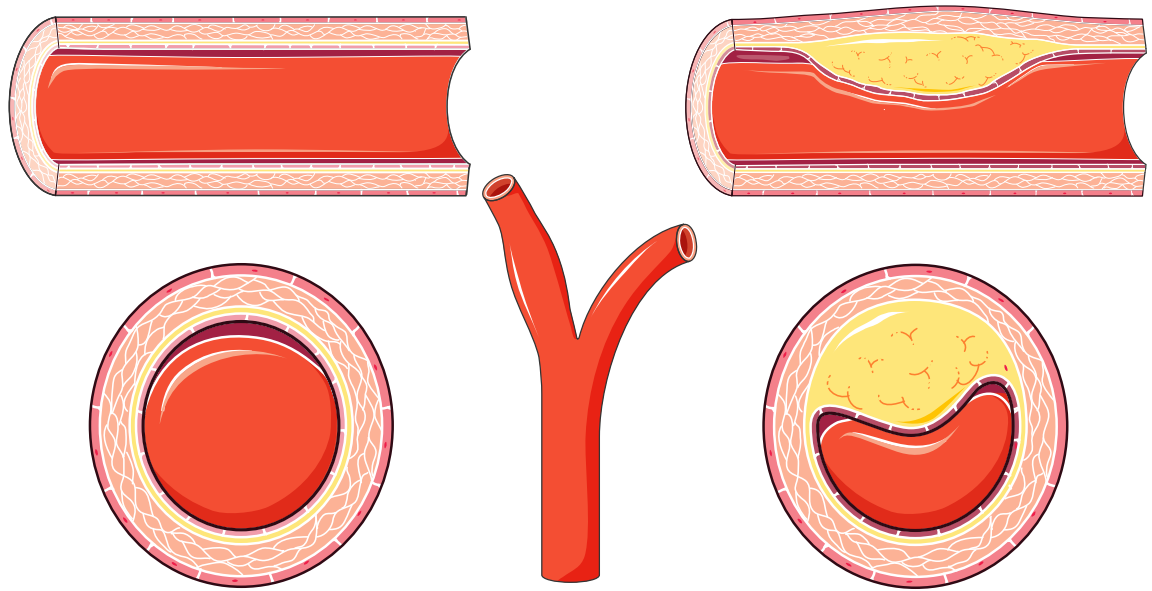
Tıkalıcı arter lezyonlarının başında ateroskleroz gelmektedir. Ateroskleroz, aortadan epikardiyal arterlere dek değişen büyüklükte sistemik arterleri etkileyen bir intimal hastalıktır.

Genel olarak ateroskleroz: Arter intimasında plazmadan kaynaklanan, aterojenik lipoprotein birikmesine karşı geliştirilen karmaşık inflamatuvar ve fibroproliferatif bir cevaptır. Aterojenik uyarılar, endotel yapı ve fonksiyonlarında adaptasyonla ilgisi olmayan değişikliklere yol açabilir; Plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, kan lökositlerinde adhezyon kapasitesinin artması, pro ve anti-trombotik faktörler, büyüme uyarıları ve inhibitörleri ve vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında dengesizlikler gibi (54) durumlar bu değişiklikler arasında sayılabilir. Topluca endotel disfonksiyonu olarak ifade edilen bu olaylar aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik komplikasyonlarında önemli rol alırlar (54). Genellikle varsayılan fakat kanıtlanmayan, endotel disfonksiyonunun klinikte büyük oranda nitrik oksidin aracılık ettiği ve genellikle geri dönüşümlü olan endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma olarak tanımlanan endotel disfonksiyonu ile aynı olduğudur.

Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus (DM), hiperhomosisteinemi ve ileri yaş gibi sadece iskemik kalp hastalığı (İKH) risk

faktörlerinin varlığı, mikrosirkülasyon ve hatta ateroskleroza dirençli olan brakial arter gibi arterlerde bile, klinik olarak tanımlanan endotel disfonksiyonuna eşlik eder (55-56). Dolayısıyla klinik olarak tanımlanan endotel disfonksiyonu ateroskleroza ilişkilidir ama mutlak neden-sonuç ilişkisi bulunmaz.

Aterojenik uyarandan bağımsız olarak özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere doğumdan itibaren herkesde belirli bölgelerde tıkaçıcı olmayan adaptif intimal kalınlaşmalar bulunur. Bunlar zamanla ilerler. Adaptif intimal kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve shear stres gibi mekanik güçlere yanıt olarak gelişir (57). Düşük shear sters, muhtemelen daha önemlisi, osilatör akım ve geri akım adaptif intimal kalınlaşma ve takiben aterojenik lipoprotein girmesi ve birikmesini teşvik eder (58). Kanıtlar, akım özelliklerinden ziyade damarın şeklinin adaptif intimal kalınlaşma miktarını belirlediği ve sonunda semptomatik lezyon oluşumu için bir risk faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir.



- Şekil 1. Vasküler Yatakta Aterom Plağı Yerleşimi -

Plak içeriği, ekstrasellüler lipid, düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşur.

Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) plak tiplerinin isimlendirilmesinde ve nasıl geliştikleri konusunda bazı fikirler öne sürmüş olup plakları tiplere ayırmıştır:

Tip 1: Monositlerin endotele yapışıp arter lümeninden intimaya geçmeleriyle oluşur.

Tip 2: Lezyon, çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesinden oluşan yağlı çizgilerdir.

Tip 3: Tip 2'ye ek olarak, az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir.

Tip 4: Endotel altında, lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve ekstrasellüler lipid kümeleri bir araya gelerek bir lipid çekirdek oluştururlar ve yoğun bağ dokusu depolanması söz konusudur.

Tip 5a: Lipid çekirdek ile bir fibröz başlık içerir.

Tip 5b: Plakta yoğun kalsifikasyon vardır.

Tip 5c: Yoğun kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur.

Bu plakların 4. ve 5.'sinde tromboz görülür. Genel olarak iskemik kalp hastalarında bulunan plaklar, olası tüm morfolojik dağılımı sergilerler. Bireyler arasında bu tarz farklılık olması, risk faktörü profiline bağlı olabilir. Sigara içme ve yüksek homosistein düzeyleri yüksek plazma lipid düzeylerinde olandan farklı özelliklere sahip lezyonları indükleyebilir (60).

Ateroskleroz, genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Bununla beraber, prensipte ateroskleroz için tek gerekli ve bağımsız etyolojik ajan vardır ki bu: Serum Düşük Dansiteli

Lipoprotein (LDL) veya onun yansıması ve hatta yerini alan serum total kolesterol düzeyinin yüksekliğidir. Aterosklerozun temelinde, serum total kolesterol seviyesinin yüksek, LDL seviyesinin yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesinin düşük olmasının yanı sıra sigara kullanımı, yüksek kan basıncı, diabetes mellitus (DM) ve ileri yaş gibi bağımsız risk faktörleri de tanımlanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, kan homosistein düzeyindeki yükseklik de, kalp ve damar hastalıkları için diğer risk faktörleri üzerine, bağımsız bir risk faktörü olarak eklenmiştir (61).

2.3.1. Koroner Arter Aterosklerozunda Semptomların Ortaya Çıkmasındaki Mekanizmalar

Bu mekanizmalar: Koroner arter trombozu ve Tromboz olmadan plak varlığıdır.

Plak trombozunu uyaran faktörler ise endotel erozyonu ve plak yırtılmasıdır.

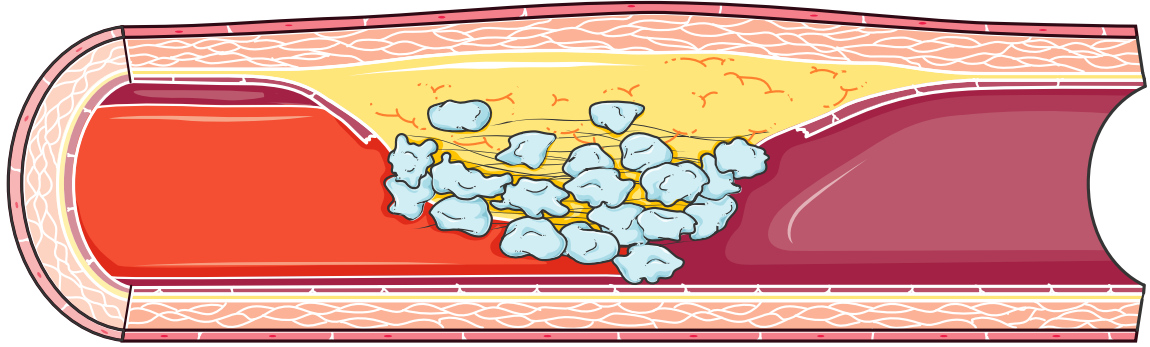
2.3.1.1. Endotel Erozyonu

Plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artmasına, kan lökositlerine adhezyon kapasitesinin artmasına, protrombotik ve antitrombotik faktörlerin ve vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında bölgesel dengesizliklere neden olur. Ayrıca birçok Tip 4 ve Tip 5a plağı kaplayan endotel yüzeyinde, endotel hücrelerinin kaybolduğı, küçük alanlarda subendotel bağ dokusunun açığa çıktığı ve trombüslerin yapıştığı ultramikroskopik alanların olduğı gösterilmiştir (62,63).

2.3.1.2. Plak Yırtılması

Majör koroner trombüsler aynı zamanda plak yırtılması sebebi ile gelişir. Lipidden zengin bir plakta, makrofajların en yoğun olduğı plak başlığı yırtılır. Kan, arter lümeninden lipid çekirdeğe girer, doku faktörü ve kollajen trombositleri uyararak kümelenmelerine ve aktive olmalarına neden olur.

Yırtılan başlık ise, lümen içerisine uzanabilir. Rüptüre bağlı olarak, plak içine kanama, lümen trombozu ve oluşan vazospazm koroner akımın aniden kesilmesine neden olur ve akut koroner sendromlara yol açar. Plak yırtılması, beyaz erkeklerde ani ölüm veya miyokard enfarktüsüne yol açan koroner trombüslerin en az %80'inden sorumludur (63).



- Şekil 2. Aterom Plağı Yırtılması ve Alanda Trombosit Kümelenmesi -

2.3.2. Aterogenezi Etkileyen Faktörler

Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total ve LDL kolesterol, düşük serum HDL düzeyi, sigara, hipertansiyon (HT), DM ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır (64). Tedavi edilmedikleri takdirde bu majör risk faktörlerinden herhangi birisi klinik hastalığa yol açabilir. Bununla beraber, prensipte ateroskleroz için sadece tek gerekli ve bağımsız etyolojik ajan vardır ki o da yüksek serum LDL kolesterolüdür (64,65). Total serum kolesterol düzeyleri 150 mg/dl olan toplumlarda, başka majör risk faktörü olsa bile, aterosklerotik olaylar seyrek (66,67). Daha yüksek kolesterol düzeylerinde sigara, HT, düşük HDL ve DM koroner arteroskleroz oluşumuna teşvik ederek bireyin koroner arter hastalığına maruz kalmasına yol açar. Ancak istatistiksel olarak bağımsız olan bu risk faktörleri tek başlarına ateroskleroza neden olmazlar (65). İnsan ve hayvan

çalışmaları, damar duvarında ateroskleroz başlaması ve ilerlemesi için belli bir serum kolesterol düzeyinin (150 mg/dl) olması gerektiğini kuvvetle vurgulamaktadır (60,64). Bu düzeyin altında diğer risk faktörleri olsa bile, KAH nadirdir.

2.3.2.1. Lipoproteinler

Yüksek serum total (ve LDL) kolesterol ile düşük serum HDL düzeyleri KAH için bağımsız majör risk faktörleridir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ile lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalar da erkek ve kadınlarda yüksek LDL düzeylerinin aterosklerozun (KAH semptomları olsun ya da olmasın) önemli bir nedeni olduğunu doğrulamaktadır (65,67). Yüksek LDL, primer KAH risk faktörü olarak görülmektedir. Total ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksek ise aterosklerotik olay görülme riski de o kadar yüksektir (64,65).

Ortalama kolesterol düzeylerinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda, düşük HDL düzeyi KAH'nı öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total ve LDL kolesterol düzeyinin düşük olduğu toplumlarda bir prediktör olmayabilir (65). Bu bağlamda düşük HDL, diğer majör risk faktörlerine benzer ve koroner aterosklerozu yüksek LDL düzeyleri varlığında uyarır (65). Ateroskleroz; LDL, orta yoğunlukta lipoproteinler ve VLDL'nin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesine bağlıdır.

Trigliseridlerin (TG) aterosklerozla bağlantısı ise halen tartışma konusudur. Son veriler eşliğinde, hipertrigliseridemi'nin de KAH risk faktörü olduğu bildirilmiştir (67).

Plak içeriği açısından son yapılan ani ölüm çalışmaları, erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda yüksek serum total kolesterol ve düşük HDL kolesterolün özellikle yüksek total/HDL oranının hassas, yırtılmaya yakın ve tromboz eklenme riskine sahip plak oluşma riskini belirtmektedirler (60).

2.3.2.2. Sigara

Sigara, hem yüksek riskli (65,68) hem de düşük riskli (69) toplumlarda aterosklerozla ilgili klinik olaylarda majör ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür. Sigara, periferik arter hastalığı ve abdominal aorta anevrizmasının önde gelen nedenlerinden, iskemik inme için majör risk faktörlerindedir. Diğer birçok kronik hastalık riskini de arttırmaktadır (68). Sigaranın aterojen etkisi çok azdır. Sigara içme, sigara içiciliğinin yoğun ama kolesterol düzeylerinin düşük olduğu (<150 mg/dl) toplumlarda olduğu gibi, tek başına KAH riskini arttırmaz (70).

Sigara stabil anjina için değil, ancak miyokard infarktüsü (MI) için güçlü bir prediktördür (71,72,73). Bu, sigaranın koroner ateroskleroza yol açmadığı ama belirli bir koroner ateroskleroz düzeyine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini arttırdığı anlamına gelebilir. Bu konuda kanıtlar otopsi takipleri yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir. Bu çalışmalarda sigara içenlerde koroner aterosklerozun içmeyenlerden daha yaygın olmadığı gözlenmiştir (73,74).

KAH'na bağlı ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha sık koroner trombose rastlanmıştır (60). Mevcut bilgiler sigaranın, doku faktör ekspresyonunu arttırarak plağın trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir (75).

Koroner aterosklerozun aksine aort sklerozu, özellikle abdominal aort anevrizması, sigara içme ile yakından ilişkilidir (73,74,76). Ayrıca sigaranın aterojen değil de trombojen olduğuna dair de kanıtlar bulunmaktadır (77).

2.3.2.3. Hipertansiyon

Sistemik arteriyel hipertansiyon (HT), patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla beraber koroner arter hastalığı için de bağımsız majör bir risk faktörüdür (66,70). Hipertansiyon, sistolik kan basıncı 140 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncı 90 mmHg veya üzeri ya da

her ikisi birlikte tanımlandığında, yapılan çalışmalarda KAH ve ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. HT ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir (65). HT normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında ateroskleroza indüklemeyen, tek başına aterojenik değildir.

Kan basıncının temel bileşenleri arasında kararlı bir bileşen (ortalama arter basıncı) ve pulsatil bir bileşen (nabız basıncı) bulunur. Framingham çalışmasının son verilerine göre KAH riskini öngörmeye nabız basıncı, sistolik ve diastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin rijiditesinin artması yukarıdaki bilgi ışığında, yaşlılarda KAH riskinde önemli bir paya sahiptir.

2.3.2.4. Diabetes Mellitus (DM)

Patojenik olarak kolesterole bağımlı olmakla birlikte, istatistiksel olarak bağımsız olan diğer majör risk faktörü insülin bağımsız diabetes mellitus'dur (NIDDM). KAH oluşumunda NIDDM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir (65). NIDDM, KAH riskini kadınlarda 7, erkeklerde 2-3 kat artırır (78). Son zamanlarda yapılan yayınlarda belirtildiği gibi DM bir kardiyovasküler hastalıktır (64). Ayrıca, Tip 2 DM öncüsü insülin direnci ile glikoz tolerans bozukluğu KAH riskini oldukça arttırmaktadır.

DM ve aterosklerozla ilişkili en büyük otopsi çalışması International Atherosclerosis Project'de koroner arterler ve abdominal aortada ateroskleroz miktarı (plak yaygınlığı) diabetik hastalarda cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafik bölgeden bağımsız olarak daha fazla bulunmuştur (79).

Diabet, ateroskleroza hızlandırmıyorsa bile trombotik olayları teşvik ederek ateroskleroza bağlı olay riskini artırabilir. Diabette trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyleri yükselir (80). Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diabetik hastalarda koroner trombozdan, plak rüptüründen ziyade endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (81).

2.3.2.5. Enflamasyon/Enfeksiyon

Enflamasyon, aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynar (82). CRP, serum amiloid A ve fibrinojen gibi enflamasyonun sistemik belirteçleri asemptomatik erkekler (83) ve kadınlarda (84), kararlı ve kararsız anjinası olan hastalarda ve infarktüs sonrası koroner olayları öngörmede güçlü parametreler olarak ortaya çıkmışlardır (85). Vasküler enflamasyonun diğer belirteçleri arasında devam eden aterosklerozu gösteren ICAM-1 gibi çözünür lökosit adhezyon molekülleri bulunur (86). Bugün için, enflamasyonla ilişkili 20'den fazla hücre adhezyon molekülü ve yaklaşık 50 proenflamatuvar sitokin tanımlanmıştır (87) ve bunların önemli bir kısmı insan aterosklerotik plaklarında saptanmıştır (88). Fibrinojen ve ileri lezyonlarda sıklıkla CRP (89) ve serum amiloid A gibi akut faz reaktanları da bulunur.

Ateroskleroz patogeneğinde enfeksiyondan da şüphelenilmekle beraber henüz kanıtlanamamıştır. Özellikle seroepidemiolojik delillerin çoğu *Helicobacter Pylori* (HP) ve bazı herpes virüslere (özellikle CMV) yöneliktir (90). Ancak HP'ye ilişkin deliller halen tartışmalıdır. CMV için ise aterosklerozdan çok anjioplasti sonrası restenozda ve transplant vasküler hastalığında daha büyük rolü olabileceği yönünde deliller vardır (90,91).

2.3.2.6. Hemostatik Faktörler

Fibrinojen, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve trombositler gibi bazı sistemik hemostatik faktörlerin gelecek KAH olaylarını öngörebileceği bildirilmektedir (92).

2.3.2.7. Homosistein

Çok sayıda retrospektif vaka kontrol çalışmasında hafif-orta homosisteinemi'nin KAH, inme ve periferik damar hastalığı için bir risk faktörü olduğu tanımlanmıştır (93,94). En azından birisi düşük riskli bir toplumda yapılan çalışmalarda, plazma homosistein'i ile karotis, koroner, aort ve periferik

vasküler hastalığın anatomik yaygınlığı arasında net bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Yüksek homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalığın sebebinden çok bir belirteç olabileceği delilleri ortaya sürülmektedir (95-97). İnvitro fizyolojik olmayan yüksek konsantrasyonlarda homosistein'in endotel toksisitesi (97) ve düz kas hücre büyümesi ile kollajen üretimini uyarma (98) gibi proaterojen etkileri tanımlanmıştır. İnvivo hiperhomosisteinemi'nin endotel disfonksiyonu ile birlikte olmasına karşın, hayvan çalışmalarında homosistein'in hafif ile orta düzeyde artmasının ateroskleroza yol açtığını gösteren kanıt bulunmamaktadır (99).

Homosistein artışı, insanlarda da endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Homosistein'in ayrıca endotel hücrelerinde trombomodülünün downregulasyonu (100) ve makrofajlarda (101) doku faktörünün upregulasyonu gibi protrombotik etkileri de tanımlanmıştır.

2.3.2.8. Alkol

Genel olarak bir ile üç duble içki tüketenler, KAH riski azalmasına bağlı olarak, içmeyenlerden daha uzun yaşarlar (102). İlmli düzeyde alkol tüketimi ile KAH arasında ters ilişki olduğu farklı toplumlarda yapılan 40'ın üzerinde çalışmada gösterilmiştir (102). Hafif-orta düzeyde alkol alımı, hiç alınmamasına göre KAH riskini %10-40 azaltmaktadır. Alkol ayrıca trombosit agregasyonunu inhibe eder ve fibrinolizi teşvik edebilir (103).

Bazı büyük ölçekli kesitsel çalışmalarda alkol ile insülin duyarlılığında artış arasında ilişki olduğu (102) ve ılımlı düzeyde alkol alımının geç başlayan diabette de oldukça yararlı olduğu bildirilmiştir (103).

2.3.2.9. Cinsiyet

Her 2 cinsde majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşın, KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır (105). 60 yaş sonrası ise gerek erkek gerekse kadınlarda ölümün önde gelen nedeni

KAH olmakta ve erkeklerin sayısı kadar kadınlar da bu hastalıktan ölmektedir (105). DM ise kadınlarda, kadın olmanın verdiği koruma faktörünü yok edecek kadar güçlü bir risk faktörüdür.

Premenapozal dönemle uyumlu olarak KAH'dan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menapozla birlikte LDL seviyeleri yükselmeye başlar.HDL'de ise artma durur veya biraz düşüş gözlenir. Özellikle östrojen tedavisiyle endotel fonksiyonlarında iyileşme görülmesi, östrojenin damar duvarında doğrudan ateroskleroza karşı koruyucu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir (106).

2.3.2.10. Yaşlanma

Yaş, KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik farklılıklardan bağımsız şekilde ateroskleroz oluşumu yaşla giderek artar. Ateroskleroz ve stabil anjının 65 yaşından sonra daha az belirgin artmasına karşı yeni başlayan kalp krizlerinin çoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaşından sonra görülür (107). KAH mortalitesi ise yaşla beraber giderek artar (107).

2.4. ÇALIŞAN KALPTE KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ

Koroner arter sisteminin revaskülarizasyonu kardiyothorakik cerrahinin halen temeli olarak görülmektedir.Yıllık toplam sayılara bakıldığında KABG operasyonlarının açık kalp girişimlerinin halen büyük bir bölümünü teşkil ettiği gözlenmiştir. Miyokard korumasının iyileştirilmesine yönelik olan yeni tekniklerin haricinde prosedürün teknik ayrıntıları yıllarca değişmeden devam etmiştir. KABG operasyon teknikleri bu kalıcılığını tarihsel olarak ispat edilmiş olan güvenilirlik ve etkinlik parametrelerine borçludur (18-20).

İskemik koroner sendromların tedavisinde başarılı kateter girişimlerinin olması ve bunlarla cerrahiye bazen ihtiyaç bırakmayacak kadar iyi müdahalelerin yapılması ve diğer cerrahi branşlarda da daha az girişimsel

tekniklerin uygulanmaya başlanması gibi nedenlerden dolayı kalp cerrahisinde, ÇKB operasyonunu da içeren, daha az invaziv metodlarla operasyon yöntemlerine ilgi giderek artmıştır.

Kardiyopulmoner bypass'ın elimine edilerek yapılan seçilmiş hastalardaki cerrahi girişimlerin başarılı sonuçlar vermesi pompasız koroner bypass (OPCAB) operasyonunun gelişmesine olanak sağlamıştır (23-25). Tecrübeler ilerledikçe OPCAB ile yapılan vaka sayısında ve başarısında artış gözlemlenmesi de kaçınılmaz olacaktır.

Bu ameliyatlardaki esas problem ameliyat sahasının arrest kalpte yapılan operasyonlardaki gibi stabil olmaması ve koroner arterlerin anastomoz esnasında oluşan kan nedeniyle yeterince görülememesidir. Bu nedenle, ameliyat masasına ya da sternum ekartörüne tutturulan miyokard stabilizatörleri ve cerrahi sahadaki kanın dağılmasını ve sahanın temiz kalmasını sağlayan yöntemler cerrahinin işini oldukça kolaylaştırmıştır (109). Anastomoz alanında rahat bir görüş sağlanması için uygulanan teknikler arasında; Koroner damarın çevresinden prolen veya elastik dikiş geçirilip sinerle sıkıştırılması, yüksek hızlı gaz üflenmesi, salin solusyonu ile nemlendirilmiş yüksek hızlı gaz üflenmesi (110), salin ile alanın aralıklı olarak yıkanması ve emici araçlarla ortamdaki kanın uzaklaştırılması sayılabilir.

Tüm bu yöntemlerin kendilerine ait olumlu ve olumsuz yanları bulunmaktadır. Ancak, bunlara rağmen genelde ÇKB cerrahisinde kullanılan en etkili yöntem, anastomoz sahasının sadece gaz veya salin ile nemlendirilmiş gazla yıkanmasıdır.

2.4.1. Endotel

Endotel, devamlı ve yumuşak bir substrat olarak görev yapan bazal lamina üzerinde uzanır. Hücre şeklindeki ve komşu endotel hücreler arasındaki birleşim noktalarının uzunluğundaki değişiklikler şunlara bağlı olarak değişir:

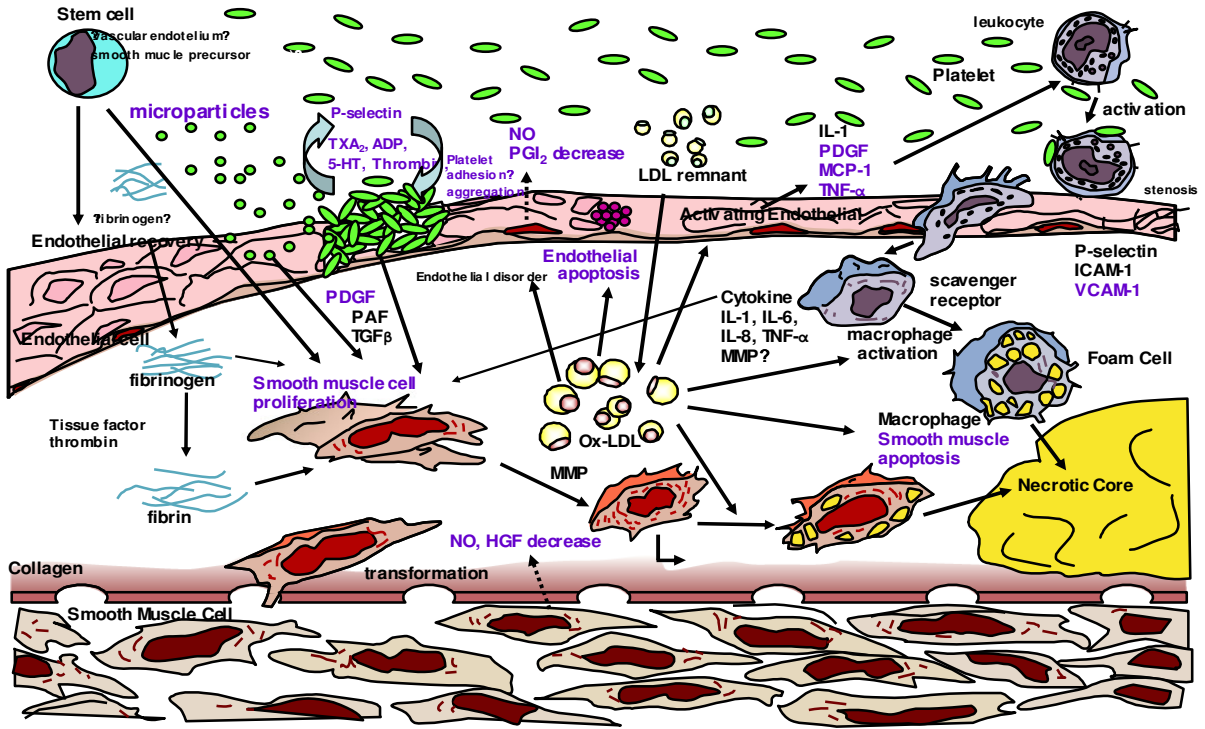
- i-** Pulsatil duvar hareketi ile ilgili arter çapı değişiklikleri
- ii-** Eğilip bükülmek ya da gerilmek ile ilgili konfigürasyon değişiklikleri
- iii-** İntimal aterosklerotik plakların gelişimi sırasında hücrelerin ve matriks fiberlerin intimal birikimi.

Bu değişiklikler endotel çizgisinin devamlılığının sağlanmasına yardım eder.

Endotelin ayrıca alttaki elastik laminaya fokal tutunma alanları vardır (112). Bu sıkı ve rijid bileşkeler kayganlık, iç içe geçme, endotel hücrelerinin ayrılması gibi özellikleri sayesinde stabiliteye katkıda bulunur. Endotel; Difüzyon, ısı yayımı, dolaşımdaki maddelerin arter duvarından aktif transportunu sağlamanın yanı sıra tromboresistan bir yüzey oluşturur (113).

Endotel hücreleri, vasküler hastalıkların fizyoloji ve patofizyolojisinde kritik rol oynar (114). Hemodinamik streslere yanıt verirler ve intimal plakların başlaması ve ilerlemesinde rol alan lipoproteinler ve diğer ajanların metabolizmalarını düzenleyerek damar koruyucu bir güç oluşturabilirler (115).

Vasküler homeostazda endotel bütünlüğü en önemli kriterdir (111). Vasküler endotel hücrelerinin homeostazın sağlanmasında bir çok rolü vardır. Membran permeabilitesinin kontrolü, vasküler tonusun nitrik oksid salgılanarak ayarlanması, 'Endothelial-Derived Relaxing Factor' (EDRF) salgılanması gibi fonksiyonlar endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilmektedir (111-116). Endotel hücreleri vasküler düz kas büyüme faktörleri ve dolayısıyla da kasın büyümesini kontrol ederler. Ayrıca, fiziksel bir bariyer oluşturarak kan pıhtılaşma faktörleri ve subendotel yerleşimli elemanların etkileşiminde kontrolü sağlarlar.



- Şekil 3. Endotel Fonksiyonları ve Ateroskleroz Gelişimi -

2.4.2. Endotel Disfonksiyonu

Herhangi bir nedenle oluşan endotel hasarı trombosit adhezyonu, agregasyonu ve degranulasyonuna neden olarak tromboza neden olur (117). Bunlara ek olarak trombositlerden salgılanan ‘Platelet Derived Growth Factor’ (PDGF) gibi potent mitojenlere bağlı olarak düz kas hücrelerinden intimaya göç ve proliferasyon görülür. Ayrıca P-Selectin, ICAM-1, GP-IIb/IIIa gibi hücre adhezyonunu etkileyen faktörler de hasarlanmış endotelden salgılanabilir (118).

İp ve ark.’na göre koroner endoteldeki hasarlanma:

Tip 1: Endotel tabakada fonksiyonel değişikliğe rağmen normal morfoloji

Tip 2: Endotel tabaka soyulması ve intimal hasar oluşmasına rağmen internal elastik amina ve media tabakasının sağlam kalması

Tip 3: Endotel tabakada soyulma ile beraber intimal ve medial hasar, olmak üzere üç çeşittir (119).

Özellikle Tip 3 hasarlanmada subendotelyal tabakanın ortaya çıkması ile kan elemanlarının bu tabakaya teması trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumuna neden olacak, PDGF gibi aktive trombositlerden salgılanan mitojen faktörlerle düz kas proliferasyonu tetiklenecek, bunların sonucunda postoperatif dönemde, erken ya da geç, anastomoz bölgesi darlığına yol açabilecektir (113,114).

ÇKB cerrahisinde sahayı temiz tutmak ve sağlıklı anastomoz yapabilmek için kullanılan yöntemler mekanik hasar yapıcı etkileri ile endotel hücreleri üzerinde bozulmalara ve tarif edilen tiplerde endotel hasarlanmalarına neden olabilmektedirler (41,110). Bunun yanısıra ÇKB cerrahisinde, kalp- akciğer makinesi kullanılan bypass cerrahisine göre trombosit fonksiyonlarında daha fazla artma ve daha yüksek trombosit sayısı bildirilmiştir (118). Bu nedenle ÇKB cerrahisinde endotelde oluşabilecek hasarlanmaya yanıt bu etkilerin de katkısı ile konvansiyonel bypass cerrahisine göre daha şiddetli olabilir. Bu nedenle, ÇKB cerrahisinde endotel bütünlüğünün korunmaya çalışılması daha önemli bir amaç haline gelmektedir.

2.4.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalp kası ve düz kas hücre membranlarının uyarılması ile oluşan kalsiyum iyonlarının hücre içine girişini inhibe eden ilaçlardır. Başlıca dört gruba ayrılır:

- i-** Dihidropiridin türevleri (nifedipin, nikardipin, amlodipin, felodipin)
- ii-** Fenilalkilaminler (Verapamil)
- iii-** Benzotiazepinler (Diltiazem)
- iv-** Diarilaminopropilamin eter (Bepridil)

Fenilalkilamin grubunun prototipi verapamil'dir. Refleks sempatik aktivasyon özelliği daha azdır. Özellikle ventrikül disfonksiyonu olanlarda miyokard fonksiyonlarını deprese eder. Sağ ve sol ventrikül end-diastolik basıncını arttırır, sistemik damar direncini azaltarak ejeksiyon fraksiyonunu (EF) düzeltir. Pulmoner arter basıncında küçük değişiklikler yapar. Antiaterojenik etkilere sahiptir (120). Platelet agregasyonunu inhibe eder, kalsiyumun indüklediği faktörlerin salınımını inhibe eder.

3. MATERYAL-METOD

3.1. Çalışma Gruplarının Tanımlanması

Çalışmaya ağırlıkları 230-260 gr arasında değişen 14 adet Wisstar-Albino rat alındı. Ratlar randomize olarak biri kontrol grubu (Grup 1) diğeri de çalışma grubu (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Ratlara 10 mg/kg dozunda intramüsküler ketamin anestezisi altında sternotomi yapıldı. Sternotomiyi takiben asendan aortaya, aort kapağından 0.5 cm. yukarıya klemp konulmasının ardından aortotomi yapıldı. Aortotomiyi takiben Grup 1’de oda ısısında serum fizyolojik 20 dakika boyunca (43,110) 15 cm. mesafeden 5 lt/dk hızla aortotomi içine insufle edildi. Grup 2’de ise 500 cc serum fizyolojik içine 10 mg verapamil (Isoptin, 5 mg/2.2 mLx5 amp-Abbott) konularak oluşturulan solusyon, 20 dakika boyunca 15 cm. mesafeden 5 lt/dk hızla insufle edildi.

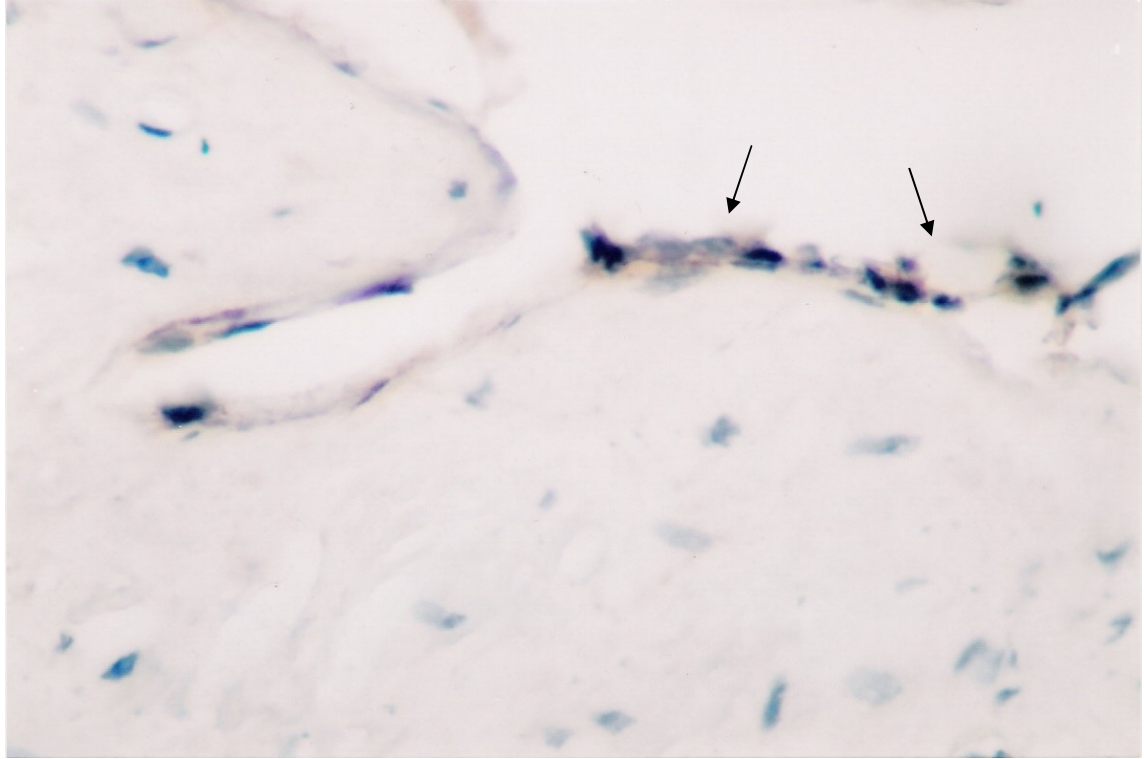
Daha sonra işlem uygulanan aort segmentleri eksize edilerek %10’luk formol ile tesbit edilip histopatolojik çalışma için ayrıldı. Kesitler parafin ile 5µm parçalar halinde hazırlandı.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Kesitler hematoxylen-eosin ve Verhoff’un elastik boyası ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobu altında (Eclips Nikon E-400, Japon) iki ayrı patalog tarafından çift kör olarak değerlendirildi.

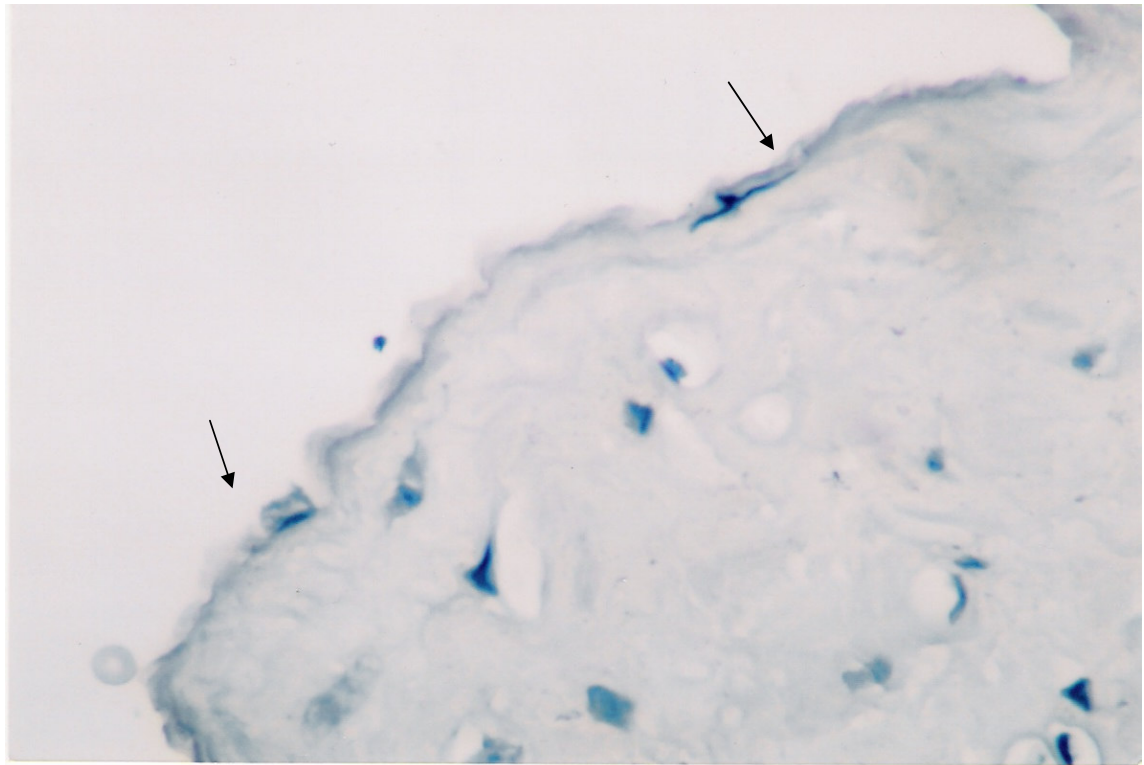
4. BULGULAR

Kontrol grubunda bakılan aorta segmentlerinde, aortaya uygulanan serum fizyolojik insuflasyonuna bağlı olarak gelişen, endotelyal hasar alanları **Şekil 4'**de gözlenmektedir.



- Şekil 4. Kontrol Grubu -

Çalışma grubunda bakılan aort segmentlerinde, vazoaktif ajan olan Verapamil ile hazırlanmış serum fizyolojik insuflasyonu uygulanması sonucu görülen endotelyal hasar **Şekil 5'de** gösterilmiştir.



- Şekil 5. Çalışma Grubu -

5. SONUÇ

Yaptığımız çalışma sonucunda üfleme ile verdiğimiz sıvı içerisine vazoaktif ve antioksidan etkileri olduğunu bildiğimiz ilaç ilavesi yapıldığında, endotel hasarının derecesinin değişmediğini gözlemledik. Bizim gözlemlerimizin yapıldığı ışık mikroskobu altında olan incelemelerin haricinde, koruyucu vazoaktif maddeler kullanılarak hazırlanan üfleme solusyonlarının endotel üzerinde oluşturdukları ultrastrüktürel değişikliklerin elektron mikroskobu gibi daha ileri tekniklerle incelenmesi ile de etkilerin daha iyi gözlemlenebileceği ve bu sayede daha etkin sonuçlara varılabileceği kanaatindeyiz.

Ayrıca endoteli koruyucu etkilerinin deneysel çalışmalarla saptanmış olduğu KKB gibi vazoaktif maddelerin, özellikle son yıllarda daha çok tercih edilen bir girişim haline gelen ÇKB cerrahisindeki yıkama solusyonlarında kullanılmasının endotel üzerindeki koruyucu etkilerinin araştırılması amacıyla daha fazla çalışmaya yer verilmesi ile sağlanacak ilerleme sayesinde hem anastomoz açıklığının uzun süre korunmasında, hem de buna ikincil olarak gelişebilecek olan morbidite ve mortalite oranları üzerinde daha olumlu bir etki elde edilebileceği inancındayız.

6. TARTIŞMA

Kesin ve etkili koroner arter anastomozu İKH tedavisinde esas amaçtır. Son yıllarda popülarite kazanan çalışan kalpte koroner arter bypass ameliyatlarının artması bu gerçeği görmezden gelmemize neden olamaz. VDD kullanılarak yapılan koroner arter bypass cerrahisi teknik olarak daha kolay gibi görünse de hasta kanının yabancı yüzeyle teması sonucunda aktive olan immün cevap ve bu cevabın özellikle ileri yaştaki, altta yatan KOAH, diabet gibi hastalığı olan kişilerde daha ciddi seyretmesi ve son yıllarda girişimsel kardiolojideki gelişmelere paralel olarak hasta grubunun daha çok böyle kişilerden oluşması, ÇKB ameliyatının popülaritesine katkıda bulunmaktadır.

ÇKB'ın teknik olarak kolaylaştırılması için cerrahi sahanın stabilizasyonu ve anastomoz esnasında arteriyotomi yapılan koroner arterden kan gelmesinin engellenmesi gerekmektedir. Özellikle etkili ve güvenli bir anastomoz, dolayısıyla cerrahinin başarısı, anastomoz sahasının kandan yeterince temizlenmesine bağlıdır. Bu amaçla anastomoz sahasının emici bir materyalle kurulanması, salin solusyonu ile aralıklı olarak yıkanması, lümen içi koroner şantlar ve yüksek akımlı gaz üflenmesi kullanılmaktadır (110,121,122,123). Arteriyotomi sahasından kanın uzaklaştırılması için kullanılan bu yöntemlerdeki esas sorunu bypass bölgesindeki koronerlerin endoteline hangi yöntemin ne kadar zarar verdiği oluşturmaktadır.

Lümen içi koroner şantların boyutu önem arz etmektedir. Koroner çapıyla tam uyumlu şantlar endotelde hasar oluşturabilirken, endotele daha az zarar verdiği düşünülen küçük boyutlu şantlar ise cerrahi sahadan kan gelişini tamamen engelleyememektedir. Bu da anastomozun yapılmasını zorlaştırmakta ve doğrudan cerrahinin başarısını etkilemektedir (123).

Arteriyotomi sahasındaki kanı uzaklaştırmak için koroner arterlerin etrafına konulan sinerlerin ise endotel hasarı yaptığı bilinmektedir. Bu nedenle

özellikle nativ damarda (41,110,122,123) anastomoz distaline snerli dikiş konulmasından kaçınılması gerekmektedir.

Gaz insuflasyonunda ise oksijen, karbondioksit, filtre edilmiş oda havası kullanılmakta ancak bunlarda da intimal hasar oluşturma tehlikesi bulunmaktadır (43,110). Kullanılan salin solusyonunun da mekanik olarak endotel hasarı yapma etkisi bulunmaktadır. Buna ilave olarak koroner arterlere gaz embolisi olması da korkulan problemler arasında yer almaktadır (124).

Ancak, yapılan bazı çalışmalarda anastomoz için sahanın yıkanması amacıyla kullanılan salin ile nemlendirilmiş yüksek hızlı gaz tekniğinde, salin solusyonuna heparin veya dipiridamol eklenmesi ile, oluşan koroner endotel hasarlanmasının azaldığı da gösterilmiştir (110). Tüm bu potansiyel olumsuz etkilerine karşın cerrahi sahanın gaz veya salin ile nemlendirilmiş gaz kullanılarak yıkanması en etkili yöntem olarak günümüzde kullanılmaktadır.

Endotelyal hücreler vasküler endotelyal homeostazın sürdürülmesinde çok önemli görevlere sahiptirler. Membran geçirgenliğini idare etme yeteneklerine ilave olarak endotelyal hücreler, nitrik oksit ve diğer endotel kaynaklı relaksasyon sağlayıcı maddeler salgılayarak vasküler tonusu düzenlerler. Endotelyal hücreler aynı zamanda birincil olarak vasküler düz kas hücrelerini etkileyen büyüme ve inhibitör faktörlerini de sentezlerler (113). Sonuç olarak endotel hücreleri, salgıladıkları mediatörlerle koaglasyon, fibrinoliz, damar tonusunu dolayısıyla kan akışını ve basıncını etkileyip çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol alan aktif hücrelerdir (125,126).

Oluşan endotel hasarı açık kalp cerrahisi uygulanan olgularda mortalite ve morbiditeyi belirleyen temel faktördür. Özellikle bypass sonrası reperfüzyon evresinde oluşan hasar belirleyicilerinden biri endotel hasarıdır. Oluşan endotel hasarı kalsiyum metabolizması, mitokondri disfonksiyonu ve pürin nükleotid kaybı ile ilişkilidir. Sonuçta lipid peroksidasyonu gelişmekte ve hücre hasarı oluşmaktadır. Tüm bu lipid peroksidasyonu ürünleri sitotoksiktir (127).

Oksidasyona uğramış olan LDL gibi lipid fragmanları, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi proliferen olan hedef hücreler üzerinde toksik etki gösterirler (127,128).

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) vasküler hücrelere kalsiyum akımını düzenleyen bir etkiye sahiptirler (129). Çeşitli bağımsız araştırmacılar bu ajanların, sıkça kullanıldığı hipertansiyon ve anjina pectoris ile beraber çeşitli sellüler ve subsellüler preparatların da kullanıldığı çalışmalarda doz bağımlı antioksidan etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (130,131,132). Bu lipofilik ajanların antioksidan aktivitesi, aterosklerosis gibi oksidatif stresin yol açtığı hastalıkların tedavisinde kullanılmalarına imkan sağlayabilir (133,134,135). Böylece KKB, LDL'nin oksijen radikalleri ile oksidasyonunu inhibe eder. Değişik kimyasal yapıya sahip KKB, LDL oksidasyonuna karşı, antioksidanlar gibi, konsantrasyon bağımlı etkiye sahiptirler (136,137,138). Yapılan çalışmalarda verapamil ve nifedipin'in doz bağımlı olarak belirgin şekilde LDL üzerindeki lipidlerin peroksidasyonunu engelledikleri gösterilmiştir (138). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda, çeşitli L-kanal KKB'nin membran antioksidan etkisi gösterdiği belirlenmiştir (132,134,139-140,141). Tüm bu antioksidan etkileri sayesinde bu KKB'leri aynı zamanda dolaylı olarak endotel üzerinde koruyucu etki de yapmaktadırlar.

Bu çalışmalar ışığında biz, antioksidan etkiler ve endotel koruyucu etkileri gösterilen KKB'den Verapamil'in çalışan kalpte yapılan bypass operasyonu sırasında kullanılan koroner üfleme solusyonuna konulmasının, işlem sırasında oluşabilecek olan endotel hasarlanmasına karşı koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızın sonucunda, üfleme solusyonuna konulan verapamil'in koroner endotel üzerinde, normal salin solusyonu ile karşılaştırıldığında, belirgin bir koruyucu etki yapmadığını gözlemledik. Bu koruyucu etkinin gözlemlenmemesi sonucu nedeniyle biz, kullanılacak optimum endotel

koruyucu üfleme solusyonları hazırlanabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiği ve bu çalışmaların elektron mikroskobu gibi ileri teknoloji kullanımı ile ultrastrüktürel düzeyde yapılmasının daha faydalı sonuçlar verebileceği kanaatindeyiz. Aynı zamanda, ilerideki yapılacak olan çalışmalarda endotel koruyucu özelliği olduğu bilinen başka maddelerin üfleme solusyonlarında kullanılmasının ve koruyucu etkilerinin araştırılmasının sonucunda elde edilebilecek olumlu verilerin ÇKB’de kullanılan üfleme solusyonlarının daha az endotel hasarı yapan ve dolayısı ile ilerideki greft açıklığının daha iyi olmasını sağlayacak sonuçlar oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Bunun dışında, biz bu çalışmayı aterosklerotik olmayan damarlar üzerinde yaptık. Ancak cerrahiye aldığımız hasta grubumuzun aterosklerotik olduğu ve aterosklerotik damar intimasının, non aterosklerotik gruba göre daha dayanıksız olduğu düşünüldüğünde pratikte verdiğimiz hasar, bizim çalışmada gösterdiğimizden muhtemelen daha fazla olmaktadır. Bu durumun göz önünde tutulmasının hem cerrahi başarıyı beraberinde getireceği, hem de postoperatif dönemde hastaların daha konforlu bir hayat sürdürmesini sağlayacağı kanaatindeyiz.

Ayrıca çalışmamızda arter üzerine sadece 20 dakika insuflasyon uyguladık. Buna rağmen her iki grupta da endotel hasarlanması gözlemledik. Bu sebepten dolayı, özellikle çok damar hastaları göz önüne alındığında, anastomoz süresinin uzamasının kullanılan mekanik stabilizatörler ve yıkama solusyonları nedeniyle muhtemel daha fazla endotel hasarı yapabileceği gerçeğini göz önünde tutarak, anastomoz süresinin mümkün olduğunca kısa tutulmasının ve buna bağlı olarak anastomoz uygulanan damarlarda oluşabilecek olası endotel hasarının makul düzeye indirilmeye çalışılmasının öneminin daha iyi anlaşılacağı düşüncesindeyiz.

7.ÖZET

Çalışan Kalpte Koroner Bypass Cerrahisinde Koroner Üfleme Sistemine Eklenen Verapamilin Endotel Hasarı Üzerine Etkisi

Koroner arter hastalığı tüm dünya ülkelerinde başta gelen ölüm nedenleri arasında bulunmaktadır. Koroner arter hastalığının gelişiminde temeldeki en önemli patolojisi olarak arter duvarında gelişen aterosklerosis'dir. Ayrıca, bebeklik çağından itibaren arterlerde tıkalı olmayan intimal kalınlaşmalar meydana gelmektedir. Sonuçta koroner arterlerde tıkalı lezyonlar gelişmektedir. Cerrahi revaskülarizasyonun bu tip koroner lezyonların tedavisinde yeri önemlidir. Ancak, operasyonlarda kullanılan kalp-akciğer makinesi nedeniyle yabancı yüzeye temas eden kan, inflamatuvar mekanizmaların aktive olmasına ve sonuçta hastada potansiyel problemlere neden olabilmektedir. Son yıllarda bu etkiyi en aza indirebilmek amacıyla kalp-akciğer makinesinin kullanılmadığı, çalışan kalpte yapılan bypass (ÇKB) operasyonları önem kazanmıştır.

ÇKB'da anastomoz sahasının kansız olması amacıyla çeşitli uygulamalar geliştirilmiştir. Bölgenin basınçlı sıvılarla yıkanması (insüflasyon) bu uygulamalardandır. Ancak bu yöntemin endotel hasarı yaptığı bilinmektedir. Biz çalışmamızda, antioksidan ve endotel koruyucu özelliği olduğu bilinen Verapamil'in yıkama solüsyonlarına eklenmesinin endotelde oluşan hasarlanmayı azaltıp azaltamayacağını araştırmayı amaçladık.

Çalışmada ağırlıkları 200-230 gr arasında değişen 14 adet Wisstar-Albino türü rat kullanıldı. Ratlar biri kontrol (Grup 1) ve diğer çalışma grubu olarak (Grup 2) 2 gruba ayrıldı. Uygun anesteziyi takiben sternotomi ve ardından aorta aortotomi yapıldı. Grup 1'e 20 dk boyunca %0.9 serum fizyolojik 5lt/dk hızla insüfle edildi. Grup 2'ye ise, 500 cc %0.9 serum fizyolojik içine 10 mg Verapamil konularak hazırlanmış solüsyon aynı metodla insüfle edildi. Aort segmentleri patolojik incelemeye alındı.

Değerlendirme sonucunda 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışma sonucunda olarak biz, çalışan kalpte yapılan bypass cerrahisinde kullanılacak olan ideal endotel koruyucu üfleme solüsyonunu elde edebilmek için çalışmaların devam ettirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Çalışan Kalpte Koroner Bypass, Ateroskleroz Koroner İnsüflasyon, Endotel Hasarı, Kalsiyum Kanal Blokerleri.

8.ABSTRACT

The Effect of Verapamile Added Coronary Insufflation Solution on Endothelial Injury in Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery

Coronary artery disease is still a leading mortality factor in all countries around the world. The most important pathology that causes the coronary artery disease is atherosclerosis. Except atherosclerosis, there could some intimal thickening observed on the arterial wall. These consequences could cause severe coronary artery occlusions. Surgery is still the treatment method of choice in these pathology. However, heart-lung machines used in surgery causes the interaction between blood and foreign surfaces and eventually an inflammatory chain reaction. These inflammatory reactions cause adverse effects on patients. In recent years, for avoiding these effects off-pump surgery (OPCAB) become popular. But, in OPCAB, coronary arterial flow continues. To gain a bloodless field some approaches were used. Washing the field with a solution is one of these. But, the solutions also cause damage on endothelial surfaces.

The aim of our study is to observe if Verapamile, a vasoactive and known antioxidant agent , added insufflation solutions could protect the integrity of endothelial surface while performing OPCAB.

14 Wistar-Albino rats weight 200-230 grams were taken and randomized in 2 groups as Group1(control) and Group 2(study). After anesthesia, sternotomy performed and aortotomy performed after clamping. In group 1, %0.9 Isotonic solution was insufflated at 5lt/min speed for 20 minutes. In group 2, %0.9 Isotonic solution prepared with 10 mg Verapamile was insufflated in the same method. And aorta segments taken for pathologic examination.

As a result, we found no differences between two groups.

According to these results, we think that more studies must be planned for finding an ideal solution which cause a little or no damage on endothelium for insufflating coronary arteries in OPCAB .

Key Words: Beating Heart Coronary Bypass Surgery, Atherosclerosis, Coronary Insufflation, Endothelial Damage, Calcium Channel Blockers.

9. KAYNAKLAR

1- Hennekens CH, Risk Factors in Coronary Artery Disease in Women. Heart Disease in Women; Cardiology Clinics 16:1,1998.

2- Onat A, Oniki yıllık izlenimlerine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. Argos iletişim hizmetleri reklamcılık ve ticaret AŞ. Temmuz İstanbul-2003.

3- Sans S, Kesteloot H. Kromhout D on behalf of the Task Force . The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. E Heart J 18:1231-1248, 1997.

4- Aytekin V. Girişimsel kardioloji ve perkütan intrakoronar girişimler. Paç M, Akçevin A, Aka AS, Buket S, Sarioğlu T(ed). I.Kalp ve Damar Cerrahisi, Ankara,623-44, 2004.

5- Edmunds HL.Extracorporeal perfusion.In.Cardiac Surgery in the Adult.Ed.Edmunds HL Mc GrawHill, USA.,2004.

6- Carrel A. On experimental surgery of the thoracic aorta and the heart. Ann Surg 52:83-95, 1910.

7- Goetz RH, Rohman M, Haller JD, et al.Internal mammary artery coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. J Thoracic Cardiovasc Surg 41:378-386, 1961.

8- Kolesov EV.Pioneering minimally invasive coronary surgery. A historical perspective. In minimal Access cardiothoracic surgery (eds: Yim AP, Hazelrigg SR, Izzat MB, Landreneau RJ, Mack MJ, Naunheim KS). First edition, WB Saunders, Philadelphia, USA, pp:399-407, 2000.

9- Gibbon JH.Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 37:171, 1954.

10- Kirklin JW, Brian G. Stenotic arteriosclerotic coronary artery disease. In: Kirklin JW, Brian G, eds.Cardiac Surgery, Second Edition.New York: Churchill Livingstone Inc, pp:285-382, 1993.

11- Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med* 13:89-95, 1987.

12- Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW. Cardiopulmonary by-pass: studies on its damaging effects. *Blood Purif* 5:168-78, 1987.

13- Howard RJ, Crain C, Franzini DA, et al. Effects of cardiopulmonary by-pass on pulmonary leukocytosis and complement activation. *Arch Surg* 123:1496-501, 1988.

14- Edmunds HL. Extracorporeal perfusion. In: *Cardiac Surgery in the Adult*. Ed. Edmunds HL Mc GrawHill, USA, pp:255-294, 1997.

15- Edmunds HL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thoracic Surg* 66: s12-s16, 1998.

16- Magee MG, Jablonski KA, Stamou SC et al. Elimination of cardiopulmonary bypass improves early survival for multivessel coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg* 73:1196-202, 2002.

17- Calafiore AM, Di Mauro M, Teodori G, Di Giammarco G, Cirmenni S, Contini M, Iaco AL, Pano M. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular disease after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 73:1387-93, 2002.

18- The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group, 1984: Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized Trial of Coronary Bypass Surgery for stable angina. *N Engl J Med* 311:133, 1984.

19- European Coronary Surgery Study Group: Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2:1173.

20- CASS principal investigators and their associates: Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery, survival data. *Circulation* 1983; 68:939.

21- Kirklin JW, Brian G. Stenotic arteriosclerotic coronary artery disease . In:Kirklin JW, Brian G,eds. Cardiac Surgery,second edition . New York: Churchill Livingstone Inc, pp:285-382,1993.

22- Edmunds HL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thoracic Surg 66: s12-s16, 1998.

23- Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, et al: Off-pump multivessel coronary bypass via sternotomy is safe and effective. Ann Thorac Surg 1998; 66:1068.

24- Trehan M, Mishra M, Sharma OM, et al: Further reduction in stroke after off-pump coronary artery bypass grafting: a 10-year experience. Ann Thorac Surg 2001; 72:s1026.

25- Guler M, Kirali K, Toker ME, et al: Different CABG methods in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Thorac Surg 2001: 71:152.

26- Trapp WG, Bisarya R.Placement of coronary artery bypass graft without pump oxygenator. Ann Thorac Surg 19:1-9, 1975.

27- Ankemey JL. To use or not to use pump oxygenator in coronary bypass operations. Ann Thorac Surg 19:108-9, 1975.

28- Archer R, Ott DA, PatiravinciniR, et al. Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass. Tex heart Inst J 11:52-7, 1984.

29- Buffalo E, Andreade JCS, Branco JNR, et al. Myocardial revascularization without extracorporeal circulation: seven-years experience in 593 cases. Eur J Cardiothorac Surg 4:504-8, 1990.

30- Tasdemir O, Vural KM, Karagöz H, Bayazit K.Coronary artery bypass grafting on the beating heart without use of extracorporeal circulation: review of 2052 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 116:68-73, 1998.

31- Isik O, Daglar B, Kirali K, Balkanay M, Arbatli H, Yakut C. Coronary bypass grafting via mini thoracotomy on the beating heart. Ann Thorac Surg 63:s57-s60, 1997.

32- Omeroglu SN, Kirali K, Guler M, Toker ME, Ipek G, Isik O, Yakut C. Midterm angiographic assesment of coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 70:844-9, 2000.

33- Farsak B, Gunaydin S, Kandemir O, Tokmakoglu H, Aydin H, Yorgancioglu C, Suzer K, Zorlutuna Y. Midterm angiographic results of off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 5:358-63, 2002.

34- HCA Case Mix Database, HCA Hospital Company, Nashville-TN.

35- Ener S, Atasoy S, Gücü A, Paker AF, Bayram S, Candan T, Özer ZG. Çalışan kalpte lokal stabilizasyonla (Octopus ve CTS) çok damar koroner bypass.XV. Ulusal Karioloji Kongresi, İzmir, 09-12 Ekim 1999.

36- Ener S. Koroner cerrahisinde yeni çağ “OPCAB”. Uludağ Üniversitesi deneyimi. (Minimal İnvaziv Kalp cerrahisi Paneli) VI. Ulusal Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Kongresi.Antalya, 21-25 Ekim 2000.

37- Hart JC, Sponer T, Pym J, Flavin FT, Edgerton JR, Mack MJ, Jansen WLE. A review of 1582 consecutive octopus off-pump coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg* 70:1017-21, 2000.

38- Enver S, Serdar OA, Atasoy S, Gücü A, Paker AF, Bayram AS, Cengiz M, Özer ZG. Initial results of consecutive 170 opcab surgery using mechanical stabilization. The 6th Annual Cardiothoracic Techniques & Technologies, Bal Harbour, Florida USA, January 27-29, 2000.

39- Saba D, Senkaya I, Ercan A, Kan İ, Özkan H. Is %100 beating heart coronary by-pass justified? *Cardiovasc Surg* 10:579-85, 2002.

40- Bergsland J, Ancona GD, Karamanoukian H, Ricci M, Salerno T,.Technical tips and pitfalls in OPCAB surgery. The Buffalo Experience. *Heart Surg Forum* 3:189-93, 2000.

41- Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 15:1667-87, 1990.

42- Poulton TJ. Visualization of coronary artery anastomoses by gas jet (letter). *Ann Thorac Surg* 54: 598-9, 1992.

43- Burfeind WR, Duhaylongsod FG, Annex BH, Samuelson D. High-flow gas insufflation to facilitate MIDCABG: Effects on Coronary Endothelium. *Ann Thorac Surg* 66:1246-9, 1998.

44- Attilio M. Koroner Kan Akımı Ve Miyokard İskemisi, Hurst's THE HEART 10. BASKI Valentin F. 3.Cilt AND Danışmanlık 2002).

45- Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reverse in young men with familial combined hyperlipidemia *Circulation* 1999;99:1678.

46- Vassali G, Hes OM. Measurement of coronary flow reserve and its role in patient care. *Basic Res. Cardiol.*1998;93:339.

47- Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 1992;85:1390-1397.

48- Gabella G. Cardiovascular System. In: Williams PL, ed. Gray's anatomy. New York: Churchill Livingstone; 1995:1505-1510.

49- Cheitlin MD, DeCastro CM, McAllister HA. Sudden death as a complication of anomalous left coronary origin from the anterior sinus of valsalva, a not-so-minor congenital anomaly. *Circulation* 1974;50:780-87.

50- Muriago M, Sheppard MN, Ho SY, Anderson RH. The location of the coronary arterial orifices in the normal heart. *Clin Anat* 1997;10:1-6.

51- Waaler BF, Orr CM, Slack JD, Pinkerton CA, Van Tassel J, Peters T. Anatomy, histology and pathology of coronary arteries: a review relevant to new interventional and imaging techniques-Part 1. *Clin Cardiol* 1992;15:451-57.

52- McAlpine WA. Heart and coronary arteries: anatomical atlas for clinical diagnosis, radiological investigation and surgical treatment. Berlin: Springer-Verlag; 1975:134.

53- The principal investigators of CASS and their associates. The National Heart, Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation* 1981;63:11-181.

54- DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:387.

55- Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999;10:241-256

56- Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *Am Coll Cardiol* 1994;23:833-843.

57- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.

58- Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677-685.

59- Williams KJ, Tabas I. The response-to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin. Lipidol.* 1998; 9:471-474.

60- Burke A, Farb A, Malcom G, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-1282.

61- Nygard O, Vollset SE, Refsum H. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. *JAMA* 1995; 224: 1526-1533.

62- Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J* 1988;60:459-464.

63- Burring KF. The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in human . *Arterioscler Thromb* 1991;11:1678-1689.

64- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assesment of cardiovascular risk by use of multible-risk factor assesment equations:A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Collage of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-1492.

65- Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary Heart Disease in high-risk populations: Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990;11:462-471.

66- Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge :Harvard University Pres;1980.

67- Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur heart J* 1998;19:1434-1503.

68- Ockene IS, Miller NH. Cigarette Smoking, cardiovascular disease, and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997;96:3243-3247.

69- Chen Z-M, Xu Z, Collins R, et al. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China: A 16-year prospective study. *JAMA* 1997;278:1500-1504.

70- Roberts WC.Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am heart J* 1995;130:580-600.

71- Kannel WB, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990;8(suppl):S3-S8.

72- Wilhelmsen L. Coronary heart disease: Epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J*.1988;115:242-249.

73- Solberg LA, Strong JP.Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-198.

74- Reed D, Marcus E, Hayashi T. Smoking as a predictor of atherosclerosis in the Honolulu heart program. *Adv Exp Med Biol* 1990;273:17-25.

75- Moreno PR, Leon MN, Vyalkov VA, et al. Coronary plaque composition and tissue factor in cigarette smokers (abstr). *Circulation* 1998;98(suppl I):I-145.

76- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY research group: Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:95-106.

77- Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smokers and nonsmokers. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:299-302.

78- Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-2484.

79- Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in patients with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 1968;18:538-551.

80- Marso SP, Mak K-H, Topol EJ. Diabetes mellitus: Biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Semin Intervent Cardiol* 1999;4:129-143.

81- Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques(editorial). *N Engl J Med* 1997;336:1312-1314.

82- Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.

83- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.

84- Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731-733.

85- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-Reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1477-1482.

86- Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96:4219-4225.

87- Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 but not tumor necrosis factor alpha is correlated with monocyte infiltration in Mouse lipid lesions. *Circulation* 1999; 99:2310-2316.

88- Duplaa C, Couffignal T, Labat L, et al. Monocyte/macrophage recruitment and expression of endothelial adhesion proteins in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1996; 121:253-266.

89- Reynolds GD, Vance RP. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:265-269.

90- Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96:4095-4103.

91- Epstein SE, Zhu J. Lack of association of infectious agents with the risk future myocardial infarction and stroke: Definitive evidence disproving the infection/coronary artery disease hypothesis. *Circulation* 1999; 100:1366-1368.

92- Maresca G, Blasio AD, Marchioli R, Minno GD. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1368-1377.

93- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intake. *JAMA* 1995; 274:1049-1057.

94- Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49:31-62.

95- Ewans RW, Shaten BJ, Hempel JD, et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1947-1953.

96- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81:165-176.

97- Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: A model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980; 18:113-121.

98- Tsai JC, Perella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:6369-6373.

99- Kuller LH, Evans RW. Homocysteine, vitamins, and cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 98:196-199.

100- Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein-c activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88:1906-1914.

101- Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine-load induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage derived tissue factor activity in rats. *FASEB J* 1997; 11:1157-1168.

102- Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: Meta analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523-1528.

103- LEE AJ, Flanagan PA, Rumley A, et al. Relationship between alcohol intake and tissue plasminogen activator antigen and other haemostatic factors in the general population. *Fibrinolysis* 1995; 8:49-54.

104- Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, et al. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 1999; 282:239-246.

105- Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham-A statement for healthcare professionals from the AHA task force on Risk Reduction, American heart Association. *Circulation* 1998; 97:1876-1887.

106- Bush DE, Jones CE, Bass Km, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998; 104:552-558.

107- Denke MA, Grundy SM. Hypercholesterolemia in elderly persons: Resolving the treatment dilemma. *Ann Intern Med* 1990; 112:780-792.

108- HCA Case Mix Database, HCA Hospital Company, Nashville, TN.

109- Ener S. Çalışan Kalpte Koroner By Pass Cerrahisi. Paç M, Akçevin A, Aka AS, Buket S, Sarioğlu T(ed). *I.Kalp ve Damar Cerrahisi*, Ankara,713-36, 2004.

110- Okazaki Y, Takarabe K, Murayama J, et al. Coronary endothelial damage during off-pump CABG related to coronary-clamping and as insufflation. *Eur J Cardiothorac Surg* 19:834-9, 2001.

111- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 3:2007-18, 1989.

112- Tsao CH, Glasgow S. Basal endothelial attachment. Tenacity at cytoplasmic dense zone in the rabbit aorta. *Lab invest* 23:520, 1970.

113- Jaffe EA. *Biology of endothelial cells*. Boston, Martinus Nijhoff, 1984.

114- Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in the physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 91:3527, 1998.

115- Schwartz S, Heimark R, Majesky M. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 70:1177, 1990.

116- Biliar TR. Nitric Oxide: novel biology with clinical relevance. *Ann Thorac Surg* 221:339-49, 1995.

117- Fingerle J, Tina Au YP, Clowes AW, Reidy MA. Intimal lesion formation in rat carotid artery after endothelial denudation in absence of medial injury. *Arteriosclerosis* 10:1082-7, 1990.

118- Mariani MA, Gu YJ, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W, Ebels T. Procoagulant activity after off-pump coronary operation: Is the current anticoagulation adequate. *Ann Thorac Surg* 67:1370-5, 1996.

119- Taylor KE, Glagov S, Zarins CK. Preservation and structural adaptation of endothelium over experimental foam cell lesions. *Arteriosclerosis* 9:881, 1989

120- Henry PD. Atherosclerosis, calcium and calcium antagonists. *Circulation* 72:456-9, 1985.

121- Gerola LR, Maura LA, Leao LE, Soares HC, Branau JN, Buffalo E. Arteriel wall damage caused by snaring of the coronary arteries during off-pump revascularization. *Heart Surg Forum* 2000; 3(2):103-6.

122- Wippermann J, Albes JM, Brandes H, Kosmehl H, Bruhin R, Wahlers T. Acute Effects of Tourniquet occlusion and intraluminal shunts in beating heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Nov;24(5): 757-61.

123- Burfeind WR Jr, Duhaglongsod FG, Annex BH, Samuelson D. High-Flow gas insufflation to facilitate MIDCABG: Effects on coronary endothelium. *Ann Thorac Surg* 1998 Oct; 66(4):1246-9.

124- Brown KM, Sabetai MM, Venn GE. Gas embolism from the left ventricle and aortic root; A possible side effect of high-flow gas insufflation during coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2004 Jul; 78(1) 387-8.

125- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 327: 524-26 1987.

126- Pahl U, Holtz J, Buse R, Bessenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 8:27-44, 1986.

127- Cathcart M.K, D.W. Morel and G.M Chisolm 1985. Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoprotein making it cytotoxic. *J. Leukocyte Biol.* 38:341-350.

128- Hessler JR, DW Morel, LJ Lewis and GM Chisolm 1983. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity. *Arteriosclerosis.* 3:215-222.

129- Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, Olmstead Jr EG, Mason PE. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist Amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 31:275-281, 1999.

130- Janero DR, Burghardt B, Lopez R. Protection of cardiac membrane phospholipid against oxidative injury by calcium antagonists. *Biochem Pharmacol* 37:4197-4203, 1988.

131- Ondrias K, Misik V, Gergel D, Stasko A. Lipid peroxidation of phosphatidylcholine liposomes depressed by the calcium channel blockers nifedipine and verapamil and by the antiarrhythmic-antihypoxic drug stobadine. *Biochim Biophys Acta*; 1003:238-245, 1989.

132- Mak IT, Weglicki WB. Comparative antioxidant activities of propranolol, nifedipine, verapamil and diltiazem against sarcolemmal membrane lipid peroxidation. *Circ Res*; 66:1449-1452, 1990.

133- Henry PD. Antiperoxidative actions of calcium antagonists and atherogenesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* ; 18:S6-S10, 1991.

134- Mak IT, Boehme P, Weglicki WB. Antioxidant effects of calcium channel blockers against free radical injury in endothelial cells: correlation of protection with preservation of glutathione levels. *Circ Res*; 70:1099-1103, 1992.

135- Tulenko TN, Laury-Kleintop L, Walter MF, Mason RP. Cholesterol, calcium and atherosclerosis: is there a role for calcium channel blockers in atheroprotection? *Int J Cardiol*; 62(Suppl. 2): 855-866, 1997.

136- Napoli C, Chiariello M, Palumbo G, Ambrosio G. Calcium channel blockers inhibit low-density lipoprotein oxidation by oxygen radicals. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10:417-24.

137- Lupo E, Locher R, Weisser B, Vetter W. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha-tocopherol. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203:1803-8.

138- Rojstaczer N, Triggle DJ. Structure-function relationship of calcium antagonists. Effect on oxidative modification of low density lipoprotein. *Biochem Pharmacol* 1996; 51:141-50.

139- Mak IT, Boehme P, Weglicki WB. Antioxidant properties of active and inactive isomers of nifedipine in cardiac membranes, endothelial cells and perfused rat hearts. *Coron Artery Dis* 1992; 3:1095-103.

140- Mak IT, Boehme P, Weglicki WB. Protective effects of calcium channel blockers against free radical-impaired endothelial cell proliferation. *Biochem Pharmacol*. 1995;50:1531-4.

141- Mak IT, Boehme P, Weglicki WB. Antioxidant properties of calcium channel blocking drugs. *Method Enzymol* 1994; 234(Part D):620-30.

142- Li Q, Talant A, Catcart K. Dual calcium requirement for optimal lipid peroxidation of low density lipoprotein by activated human monocytes. *J Clin Invest*. 1993; 91:1499-1506.

10.KISALTMALAR ve EKLER

- KAH:** Koroner Arter Hastalığı
- ITA:** Internal Thorasik Arter
- LAD:** Sol Ön İnen Koroner Arter
- RCA:** Sağ Koroner Arter
- Cx:** Sirkümfleks Koroner Arter
- PDA:** Posterior Desendan Koroner Arter
- VDD:** Vücut Dışı Dolaşım
- KABG:** Koroner Arter Bypass Greft
- ÇKB:** Çalışan Kalpte Bypass Cerrahisi
- OPCAB:** Pompasız Koroner Bypass
- CO₂:** Karbondioksit
- MVO₂:** Miyokard Oksijen Tüketimi
- İKH:** İskemik Kalp Hastalığı
- DM:** Diabetes Mellitus
- NIDDM:** İnsülin Bağımsız Diabetes Mellitus
- HT:** Hipertansiyon
- LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- TG:** Trigliserid
- HP:** Helicobacter Pylori
- CMV:** Sitomegalovirüs
- t-PA:**Doku Plazminojen Aktivatörü

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

KKB:Kalsiyum Kanal Blokerleri

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı