

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANJİYOGRFİK OLARAK SAFEN VEN GREFT HASTALIĞI
SAPTANAN AORTA KORONER BAYPASLI HASTALARDA KLİNİK
VE BİYOKİMYASAL RİSK PARAMETRELERİ İLE HASTALIĞIN
ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Metehan KILIÇ

Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kamil Turan Berki

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Kamil Turan Berki

KOCAELİ 2009

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANJİYOGRFİK OLARAK SAFEN VEN GREFT HASTALIĞI
SAPTANAN AORTA KORONER BAYPASLI HASTALARDA KLİNİK
VE BİYOKİMYASAL RİSK PARAMETRELERİ İLE HASTALIĞIN
ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Metehan KILIÇ

Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kamil Turan Berki

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Kamil Turan Berki

KOCAELİ 2009
Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 16.12.2008/İAEK-18/13
Proje No: 2008/130

ÖNSÖZ

Üniversitemizi büyük bir yıkım sonrası yeniden kurarak eğitimimizi üniversiteye yakışır düzeye taşıyan Merhum Rektörümüz Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'nu saygı ve şükranla anıyorum.

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk andan beri sadece bilgi ve mesleki birikimini değil engin hoşgörü ve alçak gönüllük özelliklerini de örnek almaya çalıştığım, tez çalışmamda destek ve yönlendirmelerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Kamil Turan Berki'ye;

Yetişmemde büyük emekleri olan ağabeyliklerini her zaman yanımda hissettiğim Doç. Dr. Muhip Kanko ve Yrd. Doç. Dr. Şadan Yavuz'a;

Yetişmemde emekleri geçen Prof. Dr. Salih Topçu, Doç. Dr. Ş. Tuba Liman'a;

Uzmanlık eğitimimde emekleri olan eski öğretim üyeleri Doç. Dr. Haluk Akbaş, Op. Dr. Oğuz Omay, Op. Dr. M. G. Eevli'ye, klinikte omuz omuza her zorluğu paylaştığımız tüm değerli asistan ve perfüzyonist arkadaşlarıma;

Kliniğimizin ve uzmanlık alanımızın ayrılmaz bir bütünü olan Kardiyoloji Ana Bilim Dalının değerli öğretim üyeleri, başta Prof. Dr. Ertan Ural ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında her türlü desteğini esirgememiş, çok şey borçlu olduğum canım kardeşim sevgili Yrd. Doç. Dr. Teoman Kılıç'a, Kardiyoloji ana Bilim Dalının diğer tüm öğretim görevlileri ve asistan arkadaşlarıma,

Anestezi kliniğinin tüm öğretim üyeleri, ameliyathanenin tüm hemşire, personel ve çalışanlarına,

Birlikte çalıştığımız tüm hastane hemşire, personel ve çalışanlarına,

Tüm yaşamım boyunca yürekleri ellerinde karşılık beklemeden hiçbir özveriden kaçınmadan desteklerini esirgemeyen sevgili annem Asniye ve babam Hasan Kılıç'a,

Bu zor ve uzun eğitim dönemim boyunca hep yanımda olan sevgili eşim Suna ve biricik oğlum Ozan Kuzey Kılıç'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vı
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
GRAFİK DİZİNİ.....	ix
1. AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AORTA-KORONER SAFEN VEN GREFT HASTALIĞI	2
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ, HASTALIĞIN TANIMLANMASINDAKİ TARİHSEL SÜREÇ VE HASTALIĞIN KLİNİK ÖNEMİ.....	2
2.1.2. AORTOKORONER SAFEN VEN GREFT HASTALIĞININ SINIFLANDIRILMASI VE PATOGENEZİ.....	5
2.1.2.1. ERKEN GREFT YETERSİZLİĞİ-TROMBOZ.....	5
2.1.2.2. ORTA DÖNEM GREFT YETERSİZLİĞİ- FİBROİNTİMAL HİPERPLAZİ.....	6
2.1.2.3 GEÇ DÖNEM GREFT YETERSİZLİĞİ-ATEROSKLEROZ.....	6
2.1.2.3.A. GEÇ TROMBOTİK OKLÜZYON.....	8
2.1.3. SAFEN VEN GREFT HASTALIĞI GELİŞİMİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
2.1.3.1. MORFOLOJİK FAKTÖRLER.....	9
2.1.3.1. A. NATİV DAMAR ÇAPI	9
2.1.3.1. B. GREFT UYGULANAN DAMAR	9
2.1.3.1.C. BAYPAS YAPILAN PROKSİMAL DARLIKLARIN ŞİDDETİ.....	9
2.1.3.2. KLİNİK FAKTÖRLER.....	10
2.1.3.2.A. SİGARA İÇİMİ.....	10
2.1.3.2.B. HİPERLİPİDEMİ	10
2.1.3.2.C. HİPERTANSİYON	11
2.1.3.2.D. DİYABET.....	11
2.1.3.2.E. CİNSİYET	12
2.1.3.3. YENİ TANIMLANAN RİSK FAKTÖRLERİ	12
2.1.3.3.A. LİPOPROTEİN (A)	12
2.1.3.3.B. HOMOSİSTEİN.....	13
2.1.3.3.C. FİBRİNOJEN.....	13
2.1.3.3.D. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI.....	14
2.1.3.3.E. METABOLİK SENDROM	14
2.1.3.3.F. KRONİK İNFLAMASYON VE YÜKSEK DUYARLI C REAKTİF PROTEİN .	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	166
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	19
4. BULGULAR.....	200
5. TARTIŞMA.....	36

6. SONUÇ	41
ÖZET	42
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

SVG	Safen Ven Grefti
SVGH	Safen Ven Greft Hastalığı
A.B.D	Amerika Birleşik Devletleri
CRP	C Reaktif Protein
PG	Prostoglandin
Hs-crp	Yüksek Sensitif Serum Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
NO	Nitrik Oksit
DVT	Derin Ven Trombozu
EKG	Elektrokardiyogram
CASS	Koroner Arter Cerrahi Çalışması
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AT II	Anjiotensin iki
IVUS	Intravasküler Ultrasonografi
m- RNA	Messenger- Ribo Nükleik Asit
MMP	Matriks Metalloprotein
PTKA	Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti
KABG	Koroner Arter Baypas Greft
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
TK	Total Kolesterol
b- FGF	Beta Fibroblast Büyüme Faktörü
Lp- a	Lipoprotein a
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
AHA	American Kalp Cemiyeti
NHLBI	Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
TG	Trigliserid
AST	Aspartat Transaminaz
ALT	Alanin Transaminaz
ICD	Kalp İçi Defibrilatör
BKI	Beden Kitle İndeksi
MetS	Metabolik Sendrom
MI	Miyokard infarktüsü
LIMA	Sol İnternal Mammarian Arter
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
PKG	Perkütan Koroner Girişim
IDF	Ulusal Diyabet Federasyonu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ROC	Receiver Operating Characteristic
SKB	Sistolik Kan Basıncı

DKB	Diastolik Kan Basıncı
ng	Nanogram
ml	Mililitre
U	Ünite
L	Litre
mmHg	Milimetre Civa
cm	Santimetre
mg	Miligram
dl	Desilitre
K	Kappa
µL	Mikrolitre
g	Gram
mEq	Miliekivalan
mm	Milimetre
h	Saat
pg	Pikogram
±	Artı eksi
%	Yüzde
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1 BAYPAS CERRAHİSİNDEN SONRA SAFEN VEN GREFT AÇIKLIĞI VE OLAYSIZ SAĞKALIM.....	3
ŞEKİL 2 BAYPAS CERRAHİSİNİ TAKİBEN SAFEN VEN GREFTLERİ İÇİN REVASKÜLARİZASYON GEREKSİNİMİ OLMAMA ORANI	4
ŞEKİL 3 YENİ İMPLANTE EDİLEN SAFEN VEN GREFTİNDE TROMBÜS'ÜN ANJİYOĞRAFİK VE İNTRAVASKÜLER ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNÜMÜ	8
ŞEKİL 4 A-VEN GREFT NEOİNTİMAL HİPERPLAZİSİ, B-KONSANTRİK LİPİDDEN ZENGİN GREFT ATEROM PLAĞI, C-EKSANTRİK KALSİFİK NATİV KORONER ARTER ATEROM PLAĞI'NIN İNTRAVASKÜLER ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNÜMLERİ	8
ŞEKİL 5 SAFEN VEN GREFT HASTALIĞININ FİZYOpatOLOJİSİ VE EVRELERİ.....	9

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1 TEMEL KLİNİK ÖZELLİKLER.....	21
TABLO 2 İLAÇ KULLANIM ÖYKÜSÜ.....	22
TABLO 3 FİZİK MUAYENE BULGULARI	23
TABLO 4 KORONER ANJİYOGRAFİK BULGULAR	24
TABLO 5 BİYOKİMYASAL BULGULAR	25
TABLO 6 ÇALIŞMA POPÜLASYONUNDA FARKLI TANI KRİTERLERİNE GÖRE METABOLİK SENDROM VARLIĞI VEYA YOKLUĞU	26
TABLO 7 HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	27
TABLO 8 HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA KLİNİK ÖZELLİKLER VE İLAÇ KULLANIM ÖYKÜSÜNÜN KARŞILAŞTIRILMASI.....	28
TABLO 9 HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	29
TABLO 10 BAZAL KLİNİK ÖZELLİKLER VE SVG HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ	30
TABLO 11 İLAÇ KULLANIM ÖYKÜSÜ VE SVG HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ ..	31
TABLO 12 FİZİK MUAYENE BULGULARI VE SVG HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ	31
TABLO 13 METABOLİK SENDROM VE SVG HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	32
TABLO 14 BİYOKİMYA PARAMETRELERİ VE SVG HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ	33
TABLO 15 TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ BİNARY LOJİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ	34

GRAFİK DİZİNİ

GRAFİK 1 SAFEN VEN GREFT HASTALIĞINI ÖNGÖRDÜRMEDE HS-CRP İÇİN ROC EĞRİSİ ANALİZİ.....	35
GRAFİK 2 YÜKSEK DUYARLI C REAKTİF PROTEİNİN ROC EĞRİSİ ANALİZİ İLE ELDE EDİLEN KESTİRİM DEĞERİNİN SVG HASTALIĞINI ÖNGÖRDÜRMEDEKİ ETKİNLİĞİ.....	35

1. AMAÇ VE KAPSAM

Aorta koroner arter baypas cerrahisi aterosklerotik koroner arter hastalığı olan kişilerde anginal belirtileri azaltan, hayat kalitesini artıran ve yaşam süresini uzatan bir tedavi yöntemidir. Baypas cerrahisi sırasında tıkanan koroner damar yapısına göre arteriyel veya safen ven greftleri kullanılmaktadır. Arteriyel greftlerin aksine aorta-koroner safen ven greftleri aterosklerotik dejenerasyona olan artmış eğilimleri nedeniyle daha erken ve daha fazla oranda tıkanma eğilimi göstermektedir (1). Baypas cerrahisini izleyen ilk yılda safen ven greftlerinin %15'i tıkanmaktayken, bu oran 10 yıl sonra %50–60'lara çıkabilmektedir (2- 5). Bu açıdan baypas cerrahisi yapılan hastalarda uzun dönemdeki miyokard beslenmesi ve canlılığının belirlenmesinde safen ven greft (SVG) hastalığı varlığının saptanması çok önemlidir. SVG hastalığının oluşumunda nativ (doğal) damar çapı, greft uygulanan damarın niteliği, baypas edilen proksimal darlıkların şiddeti, greft yaşı, sigara içimi, artmış kolesterol seviyeleri, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperfibrinojenemi ve baypass sonrası geçen süre gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmasına karşın literatürde klinik ve biyokimyasal risk faktörlerinin etkisini bir arada değerlendiren çalışma sayısı kısıtlıdır (1, 6-13). Özellikle nativ damar hastalığı riskini belirlemede klasik risk faktörlerine katkı sağlayan metabolik sendrom (MetS), kronik böbrek hastalığı ve kronik inflamasyon gibi yeni tanımlanmış olan risk faktörlerinin ve fizyopatolojik süreçlerin SVG hastalığı ile ilişkisini bir arada değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu noktadan hareketle; bu çalışmada baypas cerrahisi geçiren ve klinik izlemde anjiyografik olarak SVG hastalığı saptanan ve saptanmayan kişilerde, uygulanan cerrahi tedavi yöntemi ve cerrahi sonrası geçen süreye ek olarak, MetS ve kronik inflamasyon gibi nativ damar hastalığı için yeni tanımlanan risk faktörlerinin ve diğer klinik ve biyokimyasal parametrelerin SVG hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aorta-Koroner Safen Ven Greft Hastalığı

2.1.1. Epidemiyoloji, hastalığın tanımlanmasındaki tarihsel süreç ve hastalığın klinik önemi

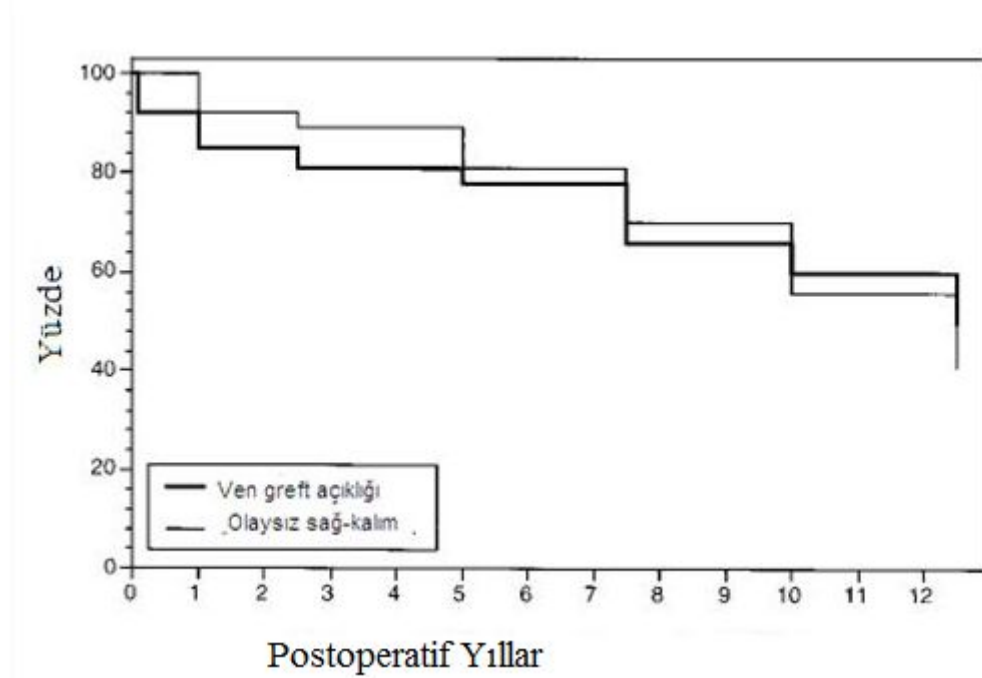
İlk klinik Aorta-koroner safen ven greft implantasyonu 1967 yılında Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde Baylor Tıp Kolejinde Garret ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (1, 14). Favaloro tarafından geliştirilen teknikler sonucunda bu tedavi yöntemi, o dönemde iskemik kalp hastalığının cerrahi tedavisi için yeni bir çığır açılmasına sebep olmuştur (1, 15). Türkiye'de ise ilk koroner baypas operasyonu 1974 yılında Doktor (Dr.) Aydın Aytaç tarafından yapılmış, daha sonra seri halinde vakalarla Dr. Bayazıt ve arkadaşları tarafından koroner bypass ameliyat tekniği yerleştirilmiştir (16).

1970'li yıllarda yapılan prospektif randomize çalışmalar medikal tedavi ile izlenen hastalara kıyasla baypas cerrahisinin kararsız angina ataklarını azaltmada ve yaşam kalitesini artırmadaki yeteneği üzerine odaklanmıştır (17-19). Bu çalışmalarda seri anjiyografik incelemeler sonucunda SVG açıklık oranları izlenmiş ve postoperatif 60. günde SVG'lerinin %90 oranında açık kaldığı, 18 ay ve 5 yıl içerisinde ise bu oranların %82'ye düştüğü belirlenmiştir (20). Yapılan araştırmalar sonucunda, ilk otuz gün içerisinde ortaya çıkan SVG oklüzyonunun (erken oklüzyon) genellikle tromboz nedeniyle olduğu saptanmıştır (21). İlerleyen yıllarda, SVG ve koroner arter anastomoz hattı üzerinde en erken 2 hafta içerisinde, sıklıkla 1 ay- 1 yıl süresi içerisinde düz kas hücrelerinin hiperplazisi nedeniyle fibröz intimal hiperplazi ortaya çıkabileceği; ancak bu durumun sıklıkla hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açmadığı ileri sürülmüştür (17, 22-24). 1980'li yılların ortalarında postoperatif greft oklüzyon oranlarında dikkat çekici bir artış ortaya çıkmış, ve aterosklerotik SVG hastalığı kavramı tanımlanmıştır. Devam eden izlem çalışmaları neticesinde, ilk 5 yıl içinde %1–2 oranında gözlenen SVG tıkanıklığı oranlarının postoperatif 6–11. Yıllarda %4'e çıkabileceği; uzun süreli takiplerde ortaya çıkan bu darlıkların

SVG'lerinin kendilerine ait aterosklerotik lezyonlara bağı olduğu belirlenmiştir (17, 20).

Günümüzde; yalnızca A.B.D.'de, yıllık 500.000'in üzerinde, dünya genelinde ise bu oranın 2-3 katı kadar baypas operasyonu uygulanmaktadır (25). Açıklık oranlarındaki üstünlük nedeniyle öncelikle arteriyel greftler seçilmesine karşın otolog SVG'ler halen en sık kullanılan baypas greft türüdür. Baypas cerrahisinden sonraki ilk yılda SVG'lerinin açıklık oranları %85 civarındadır. Postoperatif 1 ve 6 yıl arasında SVG tıkanma oranı yılda %1-2 şeklindeyken, 6-10 yıl içerisinde bu oran her yıl için %4'e çıkmakta ve 10. yıl sonunda SVG'lerinin yalnızca %60'ı açık kalabilmektedir (2-5). (Şekil 1). Ek olarak, her yıl yaklaşık %5 hastada nativ koroner arter hastalığındaki ilerlemeye bağı olarak tekrarlayan semptomlar ortaya çıkabilmektedir (2, 5).

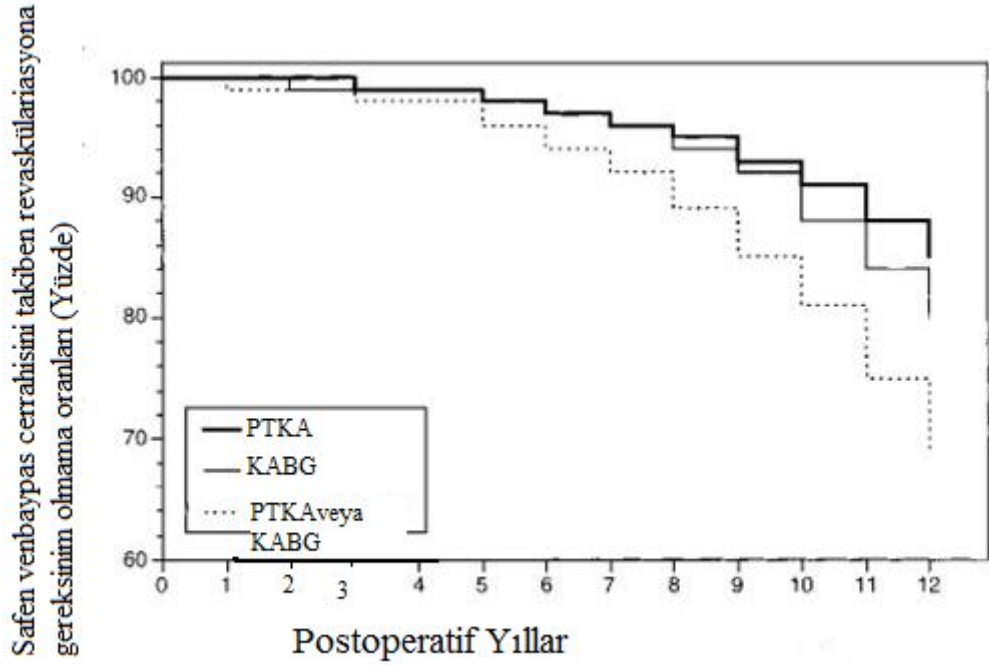
Şekil 1: Baypas cerrahisinden sonra SVG açıklığı ve olaysız sağkalm. (1)



Nativ damar ve greft damarlarındaki hastalığı yansıtabilecek şekilde SVG implantasyonundan sonraki 5 yıl içerisinde her yıl %4 hastada anginal semptomlar tekrarlamaktadır (26). Beş yıl içerisinde hastaların %5'inde, 10 yıl içerisinde %19, 12 yıl içerisinde ise hastaların %31 oranında revaskülarizasyon

operasyonu veya perkütan koroner girişim ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (27). (Şekil 2).

Şekil 2: Baypas cerrahisini takiben SVG'leri için tekrarlayan revaskülarizasyon gereksinimi olmama oranları (1)



İlk cerrahi ile kıyaslandığında reoperasyon, yüksek perioperatif miyokard infarktüsü oranına (%4-11.5) bağlı olarak yüksek mortaliteye (%3-7) yol açmaktadır. Reoperasyon ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini ise hastalıklı SVG'lerinden kaynaklanan koroner atero-embolizm oluşturmaktadır. Anginal belirtiler, reoperasyon sonrası ilk cerrahiye kıyasla daha az oranda azalmakta, reoperasyon sonrası SVG açıklık oranları daha düşük seviyede kalmaktadır (28, 29). Reoperasyona alternatif olarak uygulanan daha noninvaziv tedavi yöntemleri anginal belirtilerin azalmasında önemli fayda sağlamakta olsa bile, özellikle aterotrombotik debrislerin distal embolizasyonu nedeniyle komplikasyon ve morbidite oranları yine de yüksektir. Perkütan koroner girişim sonrası olaysız sağkalım oranları koroner reoperasyona oranla daha düşüktür. Anjiyografik olarak anlamlı darlık şeklinde değerlendirilmeyen tedavi edilmemiş lezyonlara bağlı geç klinik olaylar da azımsanmayacak orandadır. Nativ damara oranla SVG'e uygulanan stent implantasyonu sonrası restenoz oranları daha yüksek sıklıktadır (30-33). Bu nedenle SVG hastalığının

erken dönemde saptanması ve uygun tedavi yöntemleri ile tedavi edilmesi hastanın yaşam kalitesini artırmakta, prognozuna da önemli katkı sağlamaktadır (1). Esasen baypas cerrahisinde ameliyatın bütünüyle başarılı olması demek saptanan darlığın o anda giderilmesi anlamına gelmemekte, aksine uygulanan ameliyat yöntemi kadar, etkinliği kanıtlanmış olan klinik izlemin de iyi ve doğru bir şekilde yapılması anlamına gelmektedir. Bu nedenle hastalığın patogenezinin iyi bilinmesi ve risk faktörleriyle savaşımın tam anlamıyla gerçekleştirilmesi gerek hasta, gerekse ameliyatı gerçekleştiren cerrah için ayrı önem taşımaktadır.

2.1.2. Aortokoronar safen ven greft hastalığının sınıflandırılması ve patogenezi

SVG hastalığı erken, orta ve geç dönem greft yetersizliği şeklinde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmanın temelini tromboz, intimal hiperplazi ve ateroskleroz süreçleri oluşturmaktadır (1, 34). Bu patolojik gelişmeler ayrı gibi gözükse de SVG hastalığının oluşumu ve ilerleyişinde fizyopatolojik olarak birbirleri ile ilintili süreçlerdir.

2.1.2.1. Erken greft yetersizliği- Tromboz

Baypas cerrahisinden sonraki ilk birinci ay içinde SVG'lerinin %3 ile %12'sinde tıkanma gerçekleşmekte ve bu durum erken greft yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (1, 3, 4, 34, 35). Bu erken evrede, SVG tıkanıklığının altta yatan asıl nedeni greft trombozudur (Şekil 3). En iyi koşullarda bile SVG'lerinin çıkarılması ve hazırlanması sırasında bölgesel endotelial zedelenme kaçınılmazdır (36). Özellikle venlerin çıkarılması sırasında ortaya çıkan venospazm ve yüksek basınç gerilimi nedeniyle tetiklenen endotelial hücre kaybı ve mediyal hasar; lümeninde trombosit ve nötrofil adhezyonuna neden olur. Bu tablo dokudaki plazminojen aktivatörü miktarlarında azalmayla ve arterlere kıyasla, heparan sülfat gibi antitrombotik moleküllerin az oluşu nedeniyle fibrin kümelenmesi oluşturur (36-38). Erken greft yetersizliğini önlemek için özellikle SVG'lerinin çıkarılması sırasında uygun cerrahi teknikleri uygulamak, cerrahi

öncesinde variköz ven yapısına dikkat etmek ve DVT gibi kalitesiz venöz greftlere yol açabilecek klinik koşulları iyi sorgulamak gerekmektedir (1, 34).

2.1.2.2. Orta dönem greft yetersizliği- Fibrointimal hiperplazi

Baypas cerrahisinden sonra 1. ay ve 1. yıl arasında SVG'lerinin %15-%30'unda intimal kompartmanda düz kas hücre hiperplazisi ve ekstra sellüler matriks artışı nedeniyle tıkanma ortaya çıkmaktadır. Bu durum neointimal hiperplazinin tetiklediği orta dönem SVG yetersizliği şeklinde tanımlanmaktadır [Şekil 4A] (1, 34, 39, 40). Genel olarak intimal hiperplazi tek başına anlamlı stenoza yol açmamakla beraber aterom plağı formasyonu için temel oluşturacak değişiklikleri tetiklemektedir (41). Zedelenmiş endotelin aktive ettiği birçok sitokin, büyüme faktörü, diğer mediyatörler; beraberinde trombosit ve aktive olmuş makrofajlardan salınan diğer mediyatörlerin etkisi sonucu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu, neointimal hiperplazi gelişimindeki anahtar mekanizmadır (1, 34). Endotelial Nitrik Oksit (NO), Adenozin ve Prostoglandin I-2 seviyelerindeki azalma, düz kas hücre proliferasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Cerrahi, travmatik ve iskemik zedelenme sonucu ortaya çıkan damar duvarı içerisindeki akım değişiklikleri (Artmış shear stres) de bu evredeki değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır. Arteriyel ve venöz sistemler arasındaki basınç değişikliği nedeniyle greftler implante edildikten sonra 10 kat daha fazla mekanik basınçla karşılaşmakta, ve bu durum düz kas hücre proliferasyonunu daha fazla tetiklemektedir. Özellikle anastomozun distal parçası (SVG ve implantasyon uygulanan damar arasındaki bölge) artan mekanik stres nedeniyle orta dönem SVG yetersizliğinin en çok görüldüğü bölge olarak dikkat çekmektedir. Artan shear stresi önlemek amacıyla özellikle bu dönemde hipertansiyonun sıkı bir şekilde kontrolü önem taşımaktadır (1, 34).

2.1.2.3 Geç dönem greft yetersizliği- Ateroskleroz

Baypas cerrahisinden 1 yıl sonra SVG'lerinde ortaya çıkan değişikliklerden ve tekrarlayan semptomlardan sorumlu temel mekanizma greft aterosklerozudur (1, 34). Nativ damar hastalığının kendisi tekrarlayan semptomlara yol açabilse de, anjiyografik çalışmalar kararsız angina pectoris

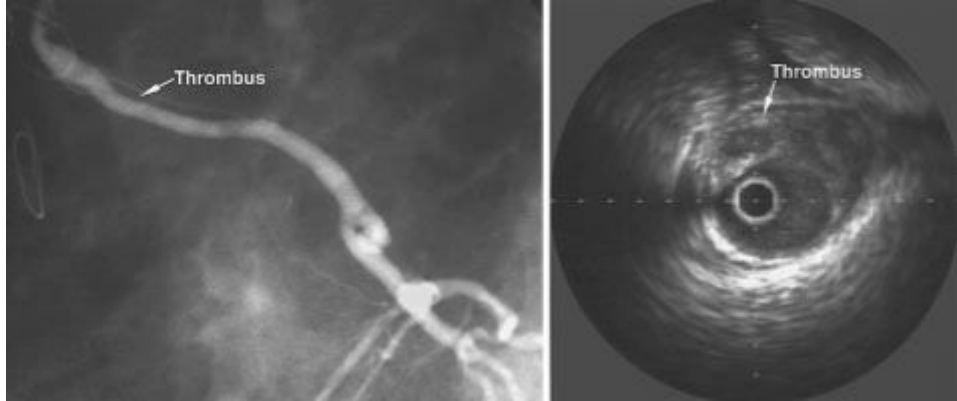
veya miyokard infarktüsü nedeniyle hastaneye başvuran baypas hastalarının %70-%80'inde olaydan sorumlu lezyonların aterosklerotik SVG darlığı ve üzerine oturmuş trombüs olduğunu göstermiştir (42, 43). Nekropsi çalışmaları SVG aterosklerozunun baypas cerrahisinden sonra en erken 1 yıl içerisinde ortaya çıktığını, ancak tekrarlayan semptomlara yol açan hemodinamik anlamlı darlıkların cerrahiden sonraki 3 yıl içerisinde daha az sıklıkta görüldüğünü göstermiştir. Postoperatif 5 ve 7. yıllarda aterosklerotik değişikliklerin belirgin bir artış gösterdiği ortaya koyulmuştur (44-47).

SVG'lerindeki aterom plaklarının gelişimi ve predispoze edici faktörler nativ damar hastalığındaki aterosklerotik süreçle benzer özellikler taşısa da; SVG hastalığı için kesin olarak tanımlanan fizyopatolojik, histolojik ve topografik farklılıklar bulunmaktadır (1). Bu farklılıklar içerisindeki en önemli olanı aterosklerotik SVG hastalığının hızlı ve progresif seyir göstermesidir. Aterosklerozun akselere formlarının geliştiği diğer koşullarda olduğu gibi (örneğin kronik transplant rejeksiyonu) SVG hastalığının hızlı seyir göstermesinden sorumlu tutulan mekanizma kronik endotel hücre zedelenmesi ve disfonksiyonudur (48, 49). Histolojik olarak ven greft aterom plağı daha fazla köpük hücresi ve multinükleer dev hücreler, plazma hücreleri ve dentritik hücreler gibi inflamatuvar hücreler içermektedir. Bu görünüm, nativ damar hastalığından daha çok immun mekanizmalı deneysel aterosklerotik modellere benzemektedir, ve SVG ateromunun altında yatan temel mekanizmanın ön planda immunolojik olduğunu düşündürmektedir (47). SVG'lerindeki lipid kümelenmesinin daha yavaş lipoliz ve daha aktif lipogenezin gerçekleştiği proaterojenik bir durum olduğu ileri sürülmektedir (50, 51). Morfolojik olarak SVG aterosklerozu daha az kalsifik ve ince bir fibröz kapsülün kapladığı diffüz, konsantrik ve rüptüre eğilimli lezyonlar şeklindedir (44-47). Şekil 4B'de konsantrik lipidden zengin SVG aterom plağı ve şekil 4C'de eksantrik kalsifik nativ koroner arter aterom plağının tipik görünümü yer almaktadır (1). Şekil 5'te ise SVG hastalığının aşamaları ve önleyici koşullarının kısa bir özeti yer almaktadır (1).

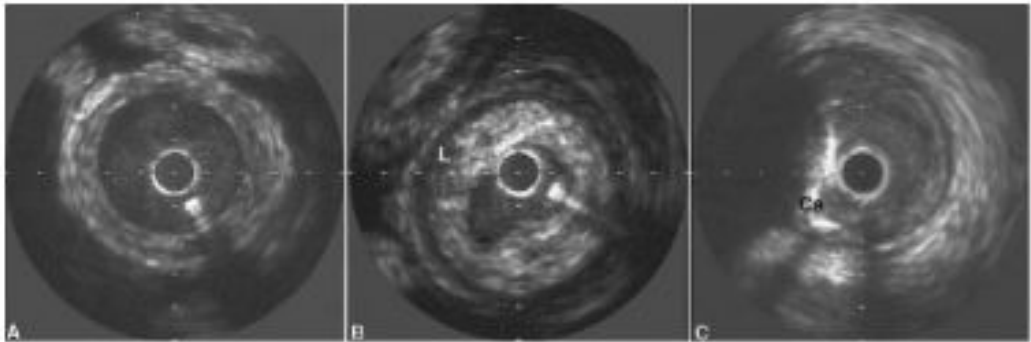
2.1.2.3.a. Geç trombotik oklüzyon

Geç trombotik oklüzyon, ileri derecede dejenere olmuş ve belirgin aterosklerotik plak formasyonunun yer aldığı SVG'lerinde sık rastlanılan bir bulgudur; tekrarlayan miyokard iskemisiyle sonuçlanmaktadır (1, 52). Reoperasyon uygulanan vakalarda yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, köpük hücre akümülyasyonu ile düz kas hücre kaybı ve hücre ölümü arasında oldukça sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Köpük hücrelerinden kaynaklanabilecek bir faktörün, plak rüptürü ve tromboza yol açacak düz kas hücre ölümü ve kaybını tetiklediğini düşündürmektedir. Geç dönemde ortaya çıkan bu trombotik süreç sıklıkla baypas cerrahisinden sonraki geç dönemde ortaya çıkan akut koroner sendromların patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (1, 52-54).

Şekil 3: Yeni implante edilen SVG'inde trombüsün anjiyografik ve intravasküler ultrasonografik görünümü (1).



Şekil 4 A- SVG neointimal hiperplazisi, B-Konsantrik lipidden zengin SVG aterom plağı, C-Eksantrik kalsifik nativ koroner arter aterom plağı'nın tipik intravasküler ultrasonografik görünümleri (1).



Şekil 5: SVG hastalığının patofizyolojisi ve evreleri (34).

Zaman Periyodu	Histopatoloji	Klinik Kosullar	Önleyici Kosullar
Baypas Öncesi	Normal SV	Histolojik özellikleri nedeniyle Geniş SVG baypas için en uygun ileti damaridir.	• Daha önce venöz travma öyküsü veya DVT veya venöz yetersizlik bulguları mutlaka sorgulanmalı
	Venlerin çıkarılması	Varriköz venler veya DVT hikayesi mevcutsa DİKKAT!	• Perivasküler yağ dokusu korunmalı • Minimal manipülasyon uygulanmalı ve asiri distansiyondan kaçınılmalı
Baypas Greftleme	Arteriyel hemodinamik/ nöro hormonal değişikliklere maruziyet	Semptomatik Koroner arter hastalığı olan kişiler	Travmatize segmentleri DISLA!
Baypas Sonrası	Erken (1. ay)	Hemodinamik instabilite, göğüs ağrısı, dispne, EKG değişikliği	• Uygun antiplatelet tedavi • Antifibrinolitik tedaviden KACTIN! • Greft hazırlığındaki önlemleri uygula!
	İlk YIL	Semptomlar (Tekrarlayan angina ve dispne (%15-%30 olguda fibrointimal hiperplazi nedeniyle)	• Yogun hipertansiyon kontrolü
	Uzun dönem	• Stenoz gelişirse tekrarlayan semptomlar (Angina, Dispne, EKG değişiklikleri) • Akut plak ruptürü gelişirse: Akut koroner sendromlar	• Yogun risk faktörü modifikasyonu • Hipertansiyon kontrolünün önleyici etkisi tam olarak bilinmemekte • Greft hazırlığındaki önlemleri uygula!

2.1.3. Safen ven greft hastalığı gelişiminde risk faktörleri

2.1.3.1. Morfolojik Faktörler

2.1.3.1. a. Nativ damar çapı

Yapılan çalışmalar operasyon sırasında SVG uygulanan koroner damar çapı 1.5 mm'den fazla olduğunda 1 yıllık ven greft açıklığının %90; 1.5 mm'den az olduğunda ise %65 oranında olduğunu göstermiştir (1, 55, 56).

2.1.3.1. b. Safen ven greft uygulanan damar

Bazı çalışmalarda sol ön inen artere SVG uygulandığında SVG açıklığının sağ veya sol sirkumfleks artere uygulanan SVG'lerden daha fazla olduğunu ileri sürse de bu konuda kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır (57).

2.1.3.1.c. Baypas yapılan proksimal darlıkların şiddeti

Gözlemsel çalışmalar, %70'in üzerinde darlıklara uygulanan SVG'indeki açıklık oranlarının %70'in altındaki darlıklara uygulanan SVG'lerden daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Daha az darlık bulunan nativ koroner damardaki

kompetisyon akımının SVG oklüzyonu için predispozan bir faktör olduğu ileri sürülse de bazı çalışmalardan elde edilen veriler bu durumun net bir risk faktörü olmadığını göstermektedir (55, 57).

2.1.3.2. Klinik faktörler

2.1.3.2.a. Sigara içimi

Morfolojik ve anjiyografik çalışmalardaki çok değişkenli risk faktör analizleri sigara içiminin SVG ateromu gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır (60, 61). Sigara içimi aynı zamanda erken ve geç dönem SVG trombozu için de bir risk faktörüdür. Koroner Arter Cerrahi çalışmasında (CASS) sigara içen hastalar daha genç olmasına karşın, postoperatif 10 yıllık sağkalım oranı sigara içenlerde %77, sigara içmeyenlerde ise %82 oranında olduğunu göstermektedir. (p=0.02). Bu çalışmaya alınan sigara içen hastaların, içmeyenlere oranla daha genç olduğu vurgulanmaktadır. CASS çalışmasındaki hastaların daha uzun izlemlerinden elde edilen veriler, sigara içiminin, baypas cerrahisinden sonraki ilk yılda tekrarlayan angina ve iskeminin en önemli prediktörü olduğunu ortaya koymuştur (1, 26).

2.1.3.2.b. Hiperlipidemi

Anjiyografik izlem çalışmaları, cerrahiden sonraki 10–17 yıllık dönemde ortaya çıkan aterosklerotik SVG hastalığı ile preoperatif serum kolesterol seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Kolesterol, LDL, VLDL ve düşük HDL seviyelerinin baypas cerrahisinden sonraki 10 yıl içerisinde ortaya çıkan yeni anjiyografik lezyonların önemli prediktörleri olduğu bilinmektedir. Geçmişteki klinik araştırmalardan elde edilen veriler, yeni anjiyografik lezyonları belirlemede en önemli prediktörlerin düşük HDL ve yüksek LDL Apolipoprotein B olduğunu ileri sürmektedir (1, 2). Nativ damar hastalığı için diğer lipid fraksiyonlarına oranla gölgede kalmış bir risk faktörü olan hipertrigliserideminin SVG hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu unutulmamalıdır (2, 62, 63). Bazı çalışmalarda geç SVG trombozunu öngördürmede TK/HDL ve LDL/HDL oranlarının oldukça önemli birer prediktör

olduğu belirlenmiştir (53). Klinik çalışmalardan elde edilen veriler ise dislipideminin baypas cerrahisinden sonra ortaya çıkan ters olaylar için de önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Elde edilen veriler, artmış trigliserid ve azalmış HDL seviyelerinin baypas cerrahisi sonrasında artan kardiyak morbidite, ve total mortalite ile ilişkili olduğunu açık ve net bir şekilde göstermektedir (64). Azalmış geç greft açıklığı ile dislipidemi arasında belirgin bir ilişki saptanmasına karşın, bunun 1 yıl içindeki erken dönem SVG açıklığı üzerindeki belirgin etkisi saptanamamıştır. Bu durumun aynı zamanda erken dönemde ortaya çıkan SVG tıkanıklıklarının aterosklerotik süreçten daha çok reolojik ve teknik faktörlerin rol oynadığı erken trombotik sürece bağlı olduğunun dolaylı bir göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (1, 56).

2.1.3.2.c. Hipertansiyon

CASS'dan elde edilen veriler, sistemik hipertansiyonun baypas cerrahisinden sonraki inmeyi de içeren tüm nedenlere bağlı morbiditenin en önemli prediktörü olduğunu göstermiş, ancak hipertansiyon öyküsü ile postoperatif dönemde ortaya çıkan tekrarlayan angina arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır (26, 65). Anjiyografik ve morfolojik çalışmalarda hipertansiyon ile 1. ayda ortaya çıkan erken SVG oklüzyonu veya geç aterosklerotik SVG yetersizliği arasında bir ilişki gösterilememiştir (2, 46). Bu bulguya rağmen birçok klinik çalışma sistemik hipertansiyonun SVG intimal hiperplazisi için en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir (35, 66). Özellikle SVG'lerinin beta-Fibrobast Büyüme Faktörü (b-FGF) reseptörlerini arttırdığı, ve artmış kan basıncının düz kas hücreleri için mitojen olan b-FGF reseptörlerinin uyarılmış artışı için oldukça önemli bir etki olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle hipertansiyonun, SVG intimal hiperplazisini tetikleyerek indirekt olarak SVG'lerini ateroskleroza eğilimli hale getirdiği ileri sürülmektedir (67).

2.1.3.2.d. Diyabetes Mellitus

DM, baypas cerrahisi sonrasında artmış geç dönem mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Bir çalışmada, 5 yıllık sağkalımın 4522 nondiyabetik hastada %94, 1132 diyabetik hastada ise %82 oranında olduğu belirlenmiştir (p<0.01).

Başka bir izlem çalışmasında ise preoperatif kan glukoz seviyeleri (>140 mg/dl) ile geç dönem mortalite arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmektedir. CASS çalışmasında DM, ilk 1. yılda ortaya çıkan tekrarlayan angina için risk faktörü olarak bulunmamasına karşın, cerrahiden sonraki 2. yıl ve 5. yıllardaki anjiyografik nativ damar hastalığındaki ilerleme için önemli bir risk faktörü olarak ileri sürülmektedir (1, 68-70). 1980'li yıllara kadar yapılan bu gözlemsel çalışmalarda; DM'un aterosklerotik SVG hastalığı için bir risk faktörü olup olmadığına ilişkin net veriler bulunmamasına karşın, çok yakın bir geçmişte yayımlanan bir anjiyografik izlem çalışmasında SVG oklüzyonlarının diyabetik hastalarda nondiyabetik kişilere oranla daha fazla sıklıkta olduğu belirlenmiştir (71).

2.1.3.2.e. Cinsiyet

Kadın cinsiyetin baypas cerrahisi sonrasında artmış perioperatif morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (72, 73). CASS çalışmasında cerrahi sonrasında ilk 1 yıl ve izleyen yıllarda ortaya çıkan tekrarlayan anginanın kadınlarda daha fazla sıklıkta olduğu ve artan semptom sıklığı ile uyumlu olarak 2 yıllık SVG açıklık oranlarının erkeklere kıyasla kadınlarda daha düşük sıklıkta olduğu gösterilmektedir. Bu öngörü kadınlardaki koroner arter çapının erkeklere kıyasla daha küçük olması ile ilişkilendirilmektedir (26,72).

2.1.3.3. Yeni tanımlanan risk faktörleri

2.1.3.3.a. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) [Lp (a)], yüksek oranda glikozillenmiş bir protein olan apoprotein (a)'ya tutunmuş, LDL benzeri makromoleküler kompleks yapıda bir moleküldür, ve prematüre koroner ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Apoprotein (a)'nın aterosklerotik plakta birikme eğilimi ve Lp (a)'nın fibrinolizisi inhibe etmesi, bu risk faktörlerinin mekanizması olduğunu düşündürmektedir. Normal safen venlerde bulunmamasına karşın, baypas cerrahisi geçiren hastaların nativ koroner arterleri ve SVG intimasında apo (a) ile birlikte Lp (a) birikimi olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda özellikle geç dönem SVG hastalığı ve serum Lp(a) seviyeleri arasında belirgin bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (1, 73, 74).

2.1.3.3.b. Homosistein

Birçok prospektif gözlemsel çalışmada nutrisyonel ve genetik faktörlerin de etkisiyle plazma homosistein seviyeleri ve koroner arter hastalığı arasında belirgin bir ilişki saptanmış ve homosisteinin endotel, trombosit ve koagülasyon kaskatına olan etkileri nedeniyle nativ damar hastalığı için bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir. Plazma homosistein seviyeleriyle nativ koroner damar hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren yoğun çalışmalar olmasına karşın; SVG hastalığı ile ilgili klinik araştırma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmaların bir kısmında homosistein seviyeleri ve SVG hastalığı arasında bir ilişki saptanmamış, küçük çaplı bazı araştırmalarda ise güçlü bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. (1, 74, 75).

2.1.3.3.c. Fibrinojen

Prospektif klinik çalışmalarda plazma fibrinojen seviyeleri ve koroner ateroskleroz gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Anjiyografik çalışmalar artmış fibrinojen seviyeleri ve koroner arter hastalığının şiddeti arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir. (1, 76). Dolaşımdaki yüksek fibrinojen seviyelerinin kan viskozitesinde artışa yol açarak trombosit yapışkanlığı ve kümelenmesini artırdığı, aterosklerotik plak oluşumundaki süreçte yer alan moleküllerden bir tanesi olduğu öne sürülmektedir. Baypas cerrahisine giden hastalarda özellikle intraoperatif dönemde hem koagülasyon kaskatında hem de endojen fibrinolitik sistemde önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Hemostatik parametrelerdeki bu değişim cerrahiden sonra 30. güne kadar devam etmekte ve özellikle fibrinojen seviyeleri cerrahiden sonraki 3. günde iki katına çıkmaktadır. Bazı gözlemsel çalışmalar, plazma fibrinojen ve trombin-antitrombin kompleksleri ile erken SVG oklüzyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Geç dönemdeki greft ateroskleroza ve fibrinojen seviyeleri arasındaki ilişkiye dair net veri bulunmamakla birlikte, perioperatif artmış fibrinojen seviyelerinin erken SVG oklüzyonu için önemli bir risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (1, 76).

2.1.3.3.d. Kronik böbrek hastalığı

Klinik çalışmalar kronik böbrek yetersizliğinin aterosklerotik kalp hastalığı olan kişilerde mortalite ve morbiditenin en önemli öngördürücülerinden biri olduğunu saptamıştır (78, 79). Bilinen kalp hastalığı olan kişiler gerek böbrek yetersizliği nedeniyle sahip oldukları risk faktörleri, gerekse baypas cerrahisinin sıvı ve elektrolit dengesinde meydana getirdiği önemli değişiklikler nedeniyle kalp cerrahisi için oldukça önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda ateroskleroz varlığı, ilerleme ve gelişme hızının artmış olması, gerek kalp hastası olan diyaliz grubunda gerekse koroner bypass yapılan grupta yaşam sürelerine olumsuz etki yapmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda hafif dereceli bile olsa renal disfonksiyon varlığının akut miyokard infarktüsü sonrası, perkütan koroner girişim ve baypas cerrahisi sonrası kötü prognoz ile ilişkili olduğu göstermektedir (78-80).

2.1.3.3.e. Metabolik sendrom

MetS santral tipte obezite, hipertansiyon, insulin direnci (glikoz intoleransı olsun ya da olmasın), aterojenik dislipidemi ile karakterize, protrombotik ve proinflamatuvar komponentleri de içeren klinik bir tablodur (81). Günümüzde metabolik sendrom için pek çok tanı kriteri geliştirilmesine karşın en çok kabul göreni ve pratiğe en kolay uyarlanabilir olanı Ulusal Kolesterol Eğitim Programının NCEP-ATP III raporunda belirtilen tanı kriterleri olmuştur (81). Buna göre santral obezite, hipertansiyon, glikoz intoleransı, düşük HDL ve artmış trigliserid seviyelerini içeren risk faktörlerinden en az üçüne sahip olan bireylere MetS tanısı konulabilmektedir. Yakın zamanda Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) bir araya gelerek yayınladıkları raporda AKŞ kriteri 100 mg/dl olarak önerilmiştir. Ayrıca yüksek TG ve/veya düşük HDL nedeniyle fibrat ya da nikotinic asit kullanan hastalar 2 kritere sahip olarak değerlendirilmiştir (82). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise NCEP-ATP III kriterlerini esas alarak ve santral obeziteyi olmazsa olmaz koşul kabul ederek yeni bir tanımlama yayınlamıştır (83). Bu kriterlere ek olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Endokrinoloji Birliğinin ve Avrupa İnsülin

Direnci Çalışma Grubunun yayınlamış olduğu tanı kriterleri bulunmaktadır, ancak klinik kullanımda fazla ilgi görmemişlerdir (84, 85, 86)

MetS ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalardan elde edilen veriler, metabolik sendromu oluşturan bileşenlerden yalnızca bir ya da ikisine sahip olmanın dahi kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde artışa neden olduğunu ve MetS'un kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (87-89). Kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan bireylerde yapılan anjiyografik çalışmalarda MetS varlığı ile hastalık ve lezyon şiddeti arasında bağımsız bir ilişki olduğu belirlenmiştir (90). Baypas cerrahisi geçiren kişilerde yapılan çalışmalarda ise MetS'un cerrahi sonrasında gelişen inme ve akut böbrek yetersizliğinin bağımsız belirleyicisi olduğu saptanmıştır (91). Bir çalışmada MetS'un kısa dönemdeki SVG açıklığını olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmektedir (92).

3.1.3.3.f. Kronik inflamasyon ve yüksek duyarlı C reaktif protein

Yakın zamanda yapılan birçok çalışmada aterosklerozun yalnızca damar duvarında lipid birikimi anlamına gelmediği, aslında gelişim sürecinin her aşamasında inflamatuvar hücre ve sitokinlerin yer aldığı başlı başına bir inflamatuvar hastalık olduğu ortaya konulmuştur (93). Sayıları giderek artan kanıtlar, aterosklerotik koroner arter hastalığı olan bireylerde inflamasyon belirteçlerinin kısa ve uzun dönemdeki prognozu, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak öngördürebileceklerini düşündürmektedir (94-96). Riski belirlemede hastalık aktivitesini yansıtmalarının yanı sıra, bir arada kullanıldıklarında yüksek riskli hastaları ayırt etmede birbirlerine katkı sağlayabileceklerine dair kanıtların birikmesi, dikkatleri dolaşımın bu hassas belirteçlerine yöneltmektedir. Bu belirteçler arasında üzerinde en çok çalışılan ve en çok kanıta sahip belirteç yüksek duyarlı C reaktif protein (hs-CRP)'dir (95). Gerek sağlıklı kişilerde, gerekse kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan bireylerde yapılan çalışmalarda hs-CRP'nin kısa ve uzun dönem prognozu öngördüren oldukça önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır (95, 96). Anjiyografik çalışmalarda ise hs-CRP seviyeleri ile lezyon şiddeti ve ilerlemesi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmış, özellikle perkütan koroner

girişim uygulanan hastalarda hs-CRP'nin stent restenozu da dahil olmak üzere kısa ve uzun dönemdeki olumsuz kardiyak olayları öngördüren önemli bir belirteç olduğu bulunmuştur (97, 98). Baypas yapılan hastalarda ise hastalıklı SVG'lerindeki aterosklerotik lezyonların daha fazla düzeyde CRP eksprese ettiği ve CRP'nin aterosklerotik süreci hızlandıracak şekilde düz kas hücre aktivasyonunu tetikleyen yolakları aktive ederek SVG hastalığında aktif rol oynayan bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (99, 100). Tüm bu bulgular nativ damar hastalığında olduğu gibi SVG hastalığında da inflamatuvar sürecin önemini işaret etmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya anjiyografik olarak SVG hastalığı saptanan ve saptanmayan postoperatif 80 Aorta koroner baypas hastası ile çeşitli nedenlerden koroner anjiyografi uygulanan ve normal nativ koroner damar anatomisi gözlenen 70 hasta olmak üzere toplam 150 hasta katıldı. Cerrahi hasta grubunun elektif koroner anjiyografik incelemesi ortalama postoperatif 7,3 yıldır ve en az bir SVG kullanılmıştı. Prospektif randomize çalışma 01.12.2008 ve 03.05.2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı ile Kardiyoloji Ana Bilim Dalı İnvaziv Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Birimince ortaklaşa yürütüldü.

Çalışmanın amacı, Aorta koroner baypas cerrahisi uygulanan ve klinik takipte SVG hastalığı saptanan ve saptanmayan bireylerin, kontrol grubuyla kıyaslanarak, uygulanan cerrahi tedaviye ek olarak MetS, kronik böbrek hastalığı ve kronik inflamasyon gibi nativ koroner damar hastalığı için tanınan risk faktörleriyle, diğer klinik ve biyokimyasal parametrelerin SVG hastalığının varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkini incelemektir. Çalışmanın kontrol grubunu invaziv tanı ve tedavi laboratuvarında koroner arter hastalığı şüphesi doğrultusunda mutlak endikasyon konan koroner anjiyografi tetkiki istenmiş ve normal koroner arter anatomisi saptanmış kişiler oluşturmaktadır.

Hastaların 5'inde diyaliz gerektiren kronik böbrek yetersizliği olması ve 35 hastanın çeşitli nedenlerle çalışmaya katılmayı kabul etmemesi veya kontrole

gelmemesi üzerine toplam 40 hasta çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel analizler 60'ı baypas cerrahisi uygulanmış ve 50'si kontrol grubu olmak üzere toplam 110 hastada gerçekleştirildi.

Çalışma başlangıcında, tüm katılımcılardan en az 12 saatlik açlık sonrasında kan örnekleri alındı. Hasta grubunun örnekleri, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvazif Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Birimine başvurdıkları anda işlem öncesinde, anjiyografik olarak normal koroner arterler saptanmış kontrol grubunun örnekleri ise işlem sonrası Kalp ve Damar Cerrahisi ve Kardiyoloji polikliniklerine kontrole çağrıldıkları sırada alındı. Örnekler, AKŞ, TK, HDL-K, VLDL-K, TG, BUN, kreatinin, SGOT, SGPT, ürik asit, homosistein, fibrinojen, hs-CRP, tam kan sayımı çalışılmak üzere Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarına gönderildi. Alınan kan örneklerinden Abbot Aeroset cihazı ile AKŞ, üre, kreatinin, elektrolit, lipid profili, ve hemogram tetkikleri yapıldı. Kreatinin klirensi erkek ve kadınlar için Cockcroft–Gault Formülü kullanılarak hesaplandı. Serum hs-CRP ölçümleri yüksek duyarlı immunoassay yöntemi (IMMAGE Immunochemistry Systems, Beckman Coulter, California) ile yapıldı.

Tüm hastalardan ayrıntılı öyküleri alınarak ameliyat raporları incelendi. Kullanılan greft cinsi, greft sayısı ve baypas cerrahisinin uygulandığı tarih ayrıntılı olarak kaydedildi. Özgeçmişlerinde, hipertansiyon, lipid profil bozukluğu, koroner veya diğer vasküler hastalık öyküsü, sigara kullanımı, DM varlığı, son 6 aylık dönemde geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçirilmiş PTKA ve KABG öyküsü, romatizmal kalp hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, kollagen doku hastalığı, malignensi ve cerrahi girişim ve son 1 aylık dönemde aktif infeksiyon öyküsü sorgulandı. Kullandıkları ilaçlar, ayrıntılı olarak incelenerek ve sağlık karneleri kontrol edilerek kaydedildi. Yaş (erkeklerde >45, kadınlarda >55 yıl), ailede koroner arter hastalığı öyküsü (birinci derece erkek akrabalarda 55, kadınlarda 65 yaşından önce kardiyovasküler olay öyküsü), hipertansiyon ($\geq 130/80$ mmHg), hiperlipidemi (total kolesterol düzeyi >200 mg/dl, trigliserid

>155 mg/dl), sigara kullanımı ve diyabet varlığı koroner arter hastalığı risk faktörleri olarak belirlenip tüm hastalar için kayıtlar alındı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri aşağıdaki ölçütlere göre belirlendi.

- Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- Baypas raporu olmayan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Neoplastik hastalığı olanlar
- Bilinç bozukluğu olan hastalar
- Gebeler
- Kronik böbrek yetersizliği (kreatinin >1.5 mg/dl) olan hastalar
- Dejeneratif veya romatizmal kapak hastalığı olanlar veya kapak replasmanı uygulanan kişiler
- Son 6 ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü olan veya revaskülarizasyon uygulanan hastalar
- ICD takılan hastalar
- Son 6 ay içerisinde cerrahi girişim uygulanan hastalar
- Kırık, yara enfeksiyonu, mekanik veya biyoprotezi olan hastalar

Başvuru anında tüm katılımcıların ayrıntılı fizik incelemeleri yapılarak boy, kilo, bel çevresi ve beden kitle indeksleri (BKİ) belirlendi. Dünya Sağlık Örgütü ve uluslararası kılavuz komitelerince kabul edilen sınır değerlere göre BKİ 25.0-29.9 kg/m² olan olgular kilo fazlalığı, BKİ \geq 30 kg/m² olanlar obez olarak kabul edildi. Katılımcılar NCEP ATP- III kılavuzunda belirtilen MetS tanı kriterlerine göre değerlendirilerek abdominal obezite (Bel çevresinin Erkeklerde > 102 cm, Kadınlarda >88 cm olması), yüksek trigliserit seviyeleri (\geq 150 mg/dl), düşük HDL kolesterol seviyeleri (HDL kolesterol seviyelerinin Erkeklerde < 40 mg/dl, Kadınlarda < 50 mg/dl olması), yüksek kan Basıncı (\geq 130/85 mmHg) ve AKŞ'nin \geq 110 mg/dl olması şeklinde tanımlanan 5 kriterden 3 veya daha fazlasına sahip olan kişiler MetS olarak kabul edilerek tüm katılımcılarda MetS varlığı veya yokluğu kaydedildi. Temel tanısal ölçüt olarak NCEP/ATP-III kılavuzundaki tanı kriterleri kullanıldıktan sonra ayrıca IDF, AHA/NHLBI ve WHO kriterlerine kullanılarak MetS varlığı veya yokluğu incelendi.

Koroner anjiyografi ve endikasyon varsa revaskularizasyon önerilen hastalara işlemi kabul ettiklerine dair yazılı ve imzalı onay alındıktan sonra Philips Integris H 3000 veya Siemens ARTIS MPC marka cihaz ile anjiyografi ve ventrikülografi yapıldı. Hastaların femoral arterlerine 6F sheat yerleştirilerek sol ve sağ Judkins (JL-4 ve JR-4) veya Amplatz ve sol internal mammarian arter (LIMA) veya SVG kateterleri ile selektif sol ve sağ koroner ve selektif greft anjiyografileri, pig-tail kateter ile sağ ve sol oblik pozisyonda ventrikülografik tetkikler yapılarak aort ve sol ventrikül basınçları kaydedildi. Anjiyografide ana koroner arter ve dallarından en az birisinde % 50 ve üzerinde darlık koroner arter hastalığı, SVG veya LIMA greftlerinde % 50 ve üzerinde darlık greft hastalığı olarak değerlendirildi. Revaskularizasyon yaklaşımı olarak PTKA ve stent veya tekrar koroner arter baypas greft (KABG) operasyonuna uygun hastalar çalışmadan habersiz üç ayrı invazif kardiyoloğun değerlendirilmesiyle belirlenerek uygun tedavi yaklaşımı hastalara önerildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 13.0 ve MedCalc istatistik paket programları kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler median (ortanca) ve Interquartile Range (çeyrek değerler arası genişlik), sınıflandırılmış değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Çalışma popülasyonu, SVG hastalığı olanlar, olmayanlar ve kontrol grubu şeklinde üç gruba ayrıldı. İstatistiksel analizler, tüm verilere normalite testleri uygulandıktan sonra hem üç grup arasında, hem de SVG hastalığı olan ve olmayanlar şeklinde iki grup arasında uygun ve ayrı yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi. Üç grup karşılaştırmalarında, normal dağılıma uyan parametreler için one way ANOVA ve post hoc Tukey veya Tamhane's testleri, normal dağılıma uymayan parametreler için ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Normal dağılıma uymayan parametrelerin üç grup arasında grup içi karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında tüm değişkenlere normalite testleri uygulandıktan sonra

normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sınıflandırılmış değişkenlere ise çok gözlü χ^2 (Chi-square) veya Fischer'in exact testi uygulandı. Hs- CRP'in logaritmik dönüşümü normal dağılım sağladığı için çok değişkenli analizlerde logaritmik (log) hs-CRP değerleri kullanıldı. SVG hastalığı ile ilişkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Tek değişkenli analizde enter metodu ile incelenen risk faktörleri yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, sigara kullanımı, DM öyküsü, MetS varlığı, hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar, postoperatif süre, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, lipid parametreleri, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, kreatinin klirensi, karaciğer enzimleri (transaminazlar), hemogram parametreleri ve log (hs-CRP) şeklindeydi. Tek değişkenli analizde p değerleri 0.1'in altında saptanan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise Backward metodu kullanıldı. Modelin uygunluğu Hosmer Lemeshow analizi kullanılarak test edildi. SVG hastalığı için lojistik regresyon analizinde anlamlı olarak farklı bulunan parametrelerin hastalık varlığını saptamada kullanılacak uygun kestirim değerleri MedCalc istatistik paket programı kullanılarak ROC eğrisi analizi ile otomatik olarak belirlendi. Baypas operasyonu geçiren hastalar hs-CRP'nin çalışmadaki 75'inci persentil değeri ve ROC eğrisi analizinde elde edilen kestirim değerine göre ayrı ayrı gruplandırılarak yüksek veya daha düşük hs-CRP seviyelerine sahip olan kişilerde hastalık varlığı veya yokluğu karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 37-79 arasında (ortalama 58 ± 10 yıl) değişen toplam 110 katılımcı alındı. Katılımcıların 40'ı kadın (%36), 70'i erkek (%64) olup, olguların 30'unu SVG hastalığı olan bireyler, 30'unu SVG hastalığı olmayanlar, 50'sini ise anjiyografik olarak normal koroner arterler saptanmış bireyler oluşturmaktaydı. Katılımcıların 82'sinde hipertansiyon (%74.5), 33'ünde diyabet

(%30), 47'sinde daha önce tanısı konmuş hiperlipidemi (%42.7) ve 39'unda ailede koroner arter hastalığı (%35.5) öyküsü vardı. Erkek hastaların 16'sı, kadın hastaların 2'si olmak üzere toplam 18 hasta (%16.4) sigara kullanıyordu. Altı ay öncesi olmak koşulu ile 36 hastada (%32.7) geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI) ve 21 hastada (%19.1) geçirilmiş perkütan koroner girişim (PKG) öyküsü bulunmaktaydı. Tüm katılımcılardaki temel klinik özellikler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Temel klinik özellikler

KLİNİK ÖZELLİKLER	KATILIMCI SAYISI	%
Hipertansiyon öyküsü	82	75
Diyabet öyküsü	33	30
Dislipidemi öyküsü	47	43
Sigara		
Kullanıyor	18	16
Kullanmıyor	92	84
Aile öyküsü	39	36
Geçirilmiş MI	36	43
Geçirilmiş CABG	60	55
Geçirilmiş PKG	21	19
SVG açık	30	27.2
SVG tıkalı	30	27.2
Normal koroner arterler	50	45.4

SVG: Safen ven greft

Katılımcılara başvuru öncesinde uygulanan ilaç rejimi incelendiğinde, aspirin ve beta blokerler ilk iki sırada yer almaktaydı. İlaç kullanım öyküsü tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: İlaç kullanım öyküsü

İlaç tedavisi	KATILIMCI SAYISI	%
Aspirin	70	64
Beta bloker	63	57
ACE inhibitörü	48	44
Statin	40	36
Nitrat	29	26
Kalsiyum kanal bloker	24	22
AT-II reseptör bloker	19	17
Klopidogrel	16	15
Diüretik	14	13

Katılımcıların fizik muayene bulguları incelendiğinde; sistolik kan basıncı ortalama 127 ± 16 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama 79 ± 19 mmHg, bel çevresi erkeklerde ortalama 102 ± 10 cm, kadınlarda ortalama 115 ± 10 cm şeklindeydi. 45 hasta (%40.9) kilo fazlalığı, 48 hasta (%43.6) ise obezite kriterine uymaktaydı. Üfürüm, ral, ronküs, ödem ve periferik arter tıkanıklığına ait muayene bulguları hiçbir hastada bulunmamaktaydı. Fizik muayene bulguları tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Fizik muayene bulguları

DEĞİŞKENLER	ORTALAMA±SS (n=110)	ARALIK (min-max)
Sistolik kan basıncı,mmHg	127± 16	95-180
Diyastolik kan basıncı, mmHg	79± 9	50-110
Boy, cm	168± 8	150-191
Kilo, kg	83± 13	54-134
Bel çevresi, cm	103± 10	70-124
BKİ, kg/m²	29± 4	20-48
Obezite sınıflaması	KATILIMCI SAYISI	%
Normal	17	15.5
Fazla Kilolu	45	40.9
Sınıf I obez	38	34.5
Sınıf II obez	7	6.4
Sınıf III obez	3	2.7

Baypas operasyonu geçiren 60 kişide en sık rastlanılan koroner anjiyografi bulguları sırasıyla üç damar hastalığı (%26) ve iki damar hastalığı (%16) şeklindeydi. Dört hastada (%4) LMCA hastalığı saptandı. Toplam 30 hastanın en az bir SVG' inde % 50'nin üzerinde darlık vardı. Anjiyografik skorlamalar incelendiğinde ortalama "Gensini" skoru 1.34±1.37 şeklindeyken ortalama "Duke Jeopardize" skoru 4.86±1.99 olarak hesaplandı. Koroner anjiyografi bulguları tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Koroner anjiyografik bulguları

ANJİYOĞRAFI	HASTA SAYISI	%
Tek damar hastalığı	9	8.2
İki damar hastalığı	18	16.4
Üç damar hastalığı	29	26.4
Sol ana koroner arter hastalığı	4	3.6
SVG hastalığı	30	27.2
Gensini skoru	1.34±1.37	
Duke Jeopardize skoru	4.86±1.99	

SVG: Safen ven greft

Biyokimyasal veriler incelendiğinde, 28 kişinin (%26) açlık kan şekeri 126 mg/dl'nin üzerinde, 10 katılımcının (%9) açlık kan şekeri 110-126 mg/dl arasındaydı. Kreatinin düzeyi 1 mg/dl'nin üzerinde kişi sayısı 28 (%25.5) şeklindeydi. Serum elektrolit, ürik asit, transaminaz düzeylerinde ve hemogram verilerinde anormallik saptanmadı. Otuz iki katılımcıda (%29) hiperkolesterolemi, 43 kişide (%39) ise hipertrigliseridemi bulunmaktaydı. HDL düzeyi 40 mg/dl'nin altındaki erkek sayısı 27 (%39), HDL düzeyi 50 mg/dl'nin altındaki kadın sayısı ise 23 (%58) şeklindeydi. Tüm katılımcıların biyokimyasal verileri tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Biyokimyasal bulgular

DEĞİŞKENLER	ORTALAMA±SS (n=80)	ARALIK (min-max)
Açlık kan şekeri, mg/dl	123± 64	69-492
Üre, md/dl	38± 9	14-67
Kreatinin, mg/dl	0.92± 0.26	0.5-1.5
Kreatinin klirensi	102.5± 31.8	36.4-194.5
Ürik asit, mg/dl	5.1± 1.9	0.6-11.7
Aspartat transaminaz, U/L	23± 22	8-171
Alanin taransaminaz, U/L	25± 12	6-77
Total Kolesterol, mg/dl	179± 47	89-357
HDL, mg/dl	45± 12	20-79
LDL, mg/dl	100± 39	20-279
VLDL, mg/dl	30± 16	8-85
Trigliserid	157± 99	42-671
TK/HDL oranı	4.2± 1.49	2-10
Hb, g/dl	14± 2	9-17
Hct, (%)	40± 6	30-55
Lökosit sayısı, K/μL	6.84± 1.9	9-13
Trombosit sayısı, K/μL	250.1± 75	46-492
Homosistein, μmol/L	13.5± 5.7	7-41
Fibrinojen, g/l	4.22±2.48	1.28-25.8
hs-CRP, mg/dl, median (IQR)	0.27 (0.08-0.52)	0.01-6.2

Tüm katılımcılarda farklı tanı kriterlerine göre MetS varlığı veya yokluğu incelendiğinde, NCEP/ATP III kriterlerine göre 49 hastada (%44,5), IDF kriterlerine göre 57 hastada (%52), AHA/NHLBI kriterlerine göre 51 hastada (%46,4) ve WHO kriterlerine göre 35 hastada (31.8) MetS tanısı mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışma popülasyonunda farklı tanı kriterlerine göre Metabolik sendrom varlığı veya yokluğu

METABOLİK SENDROM TANISI	HASTA SAYISI	%
NCEP ATP-III	49	44.5
IDF	57	52.0
AHA/NHLBI	51	46.4
WHO	35	31.8

Çalışma popülasyonu SVG hastalığı olmayanlar (Grup I), SVG hastalığı olanlar (Grup II) ve anjiyografik olarak koroner arter patolojisi olmayan bireyler (Grup III- kontrol grubu) şeklinde 3 gruba ayrıldığında, Grup I ve II'deki bireylerin yaş ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olup, boy, kilo, vücut kitle indeksi, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri üç grup arasında anlamlı değildi (Tablo 7). Sigara kullanımı dışında koroner arter hastalığı için tanımlanan geleneksel risk faktörleri (Yaş, Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi aile öyküsü) ve kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaçların kullanım öyküsü kontrol grubuna göre SVG hastalığı olan ve olmayan bireylerde anlamlı olarak daha yüksek sıklıktaydı (Tablo 8).

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarında demografik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=50)	p
Yaş	63± 9 [†]	61± 8 [‡]	53± 9	0.02
Boy	168± 8	170± 7	167± 9	AD ^{**}
Kilo	85± 14	80± 14	83± 13	AD ^{**}
BKİ, kg/m²	30± 5	28± 4	30± 4	AD ^{**}
Bel	105± 10	100± 11	103± 8	AD ^{**}
Kalça	108±10	104± 10 [‡]	110± 8	0.03 ^{**}
SKB, mmHg	131± 17	125± 17	127± 15	AD ^{**}
DKB, mmHg	79± 12	77± 7	79± 9	AD ^{**}

Grup I: Safen ven greft hastalığı olmayanlar, Grup II: Safen ven greft hastalığı olanlar, Grup III: Normal koroner arter anatomisi saptanan kontrol grubu, [¶]p<0.01 Grup I-Grup II karşılaştırması, [†]p<0.01 Grup I-Grup III karşılaştırması, [‡]p<0.01 Grup II-Grup III karşılaştırması, AD: Anlamlı değil

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarında klinik özellikler ve ilaç kullanım öyküsünün karşılaştırılması

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	P
	(n=30)	(n=30)	(n=50)	
Hipertansiyon öyküsü	24 (%80)	27 (%90)	31 (%62)	0.01
Diyabet öyküsü	17 (%57)	15 (%50)	1 (%2)	<0.001
Dislipidemi öyküsü	18 (%60)	20 (%67)	9 (%18)	<0.001
Sigara				
Kullanıyor	7 (%23)	4 (%13)	7 (%14)	0.4
Kullanmıyor	23 (%77)	26 (%87)	43 (%86)	
Aile öyküsü	17 (%59)	15 (%50)	7 (%14)	<0.001
Aspirin	28 (%93)	29 (%97)	13 (%26)	<0.001
Beta bloker	22 (%73)	26 (%87)	15 (%30)	<0.001
ACE inhibitörü	14 (%47)	19 (%63)	15 (%30)	0.01
Statin	15 (%50)	19 (%63)	6 (%12)	<0.001
Nitrat	12 (%40)	16 (%53)	1 (%2)	<0.001
Kalsiyum kanal bloker	7 (%23)	9 (%30)	8 (%16)	0.3
AT-II reseptör bloker	8 (%27)	7 (%23)	4 (%8)	0.06
Klopidogrel	6 (%20)	4 (%13)	6 (%12)	0.6
Diüretik	7 (%23)	6 (%20)	1 (%2)	0.008

Grup I: Safen ven greft hastalığı olmayanlar, Grup II: Safen ven greft hastalığı olanlar, Grup III: Normal koroner arter anatomisi saptanan kontrol grubu

Üç grup arasında biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre SVG hastalığı olan ve olmayan kişilerin açlık kan şekeri, kreatinin, lökosit ve hs-CRP seviyeleri daha yüksek, kreatinin klirensi ise daha düşük olarak saptandı (Tablo 9). Üç grup içerisinde TK/HDL oranı ve hs-CRP seviyesi en yüksek kişiler ise SVG hastalığı olan bireyler şeklindeydi (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	GRUP I (n=30)	GRUP II (n=30)	GRUP III (n=50)	P
Açlık kan şekeri, mg/dl	157± 87 [†]	135± 69 [‡]	94± 13	<0.001
Üre, md/dl	45± 32 [†]	39± 19	32± 9	0.01
Kreatinin, mg/dl	1.02± 0.26 [†]	1.02± 0.29 [‡]	0.81± 0.20	<0.001
Kreatinin klirensi	89.4±28 [†]	90.1± 29 [‡]	117.7± 29.5	<0.001
Ürik asit, mg/dl	5.6± 2.4	5.3± 1.9	4.6± 1.4	0.1
Aspartat transaminaz, U/L	17.0± 3.9	18.4± 4.2		0.8
Alanin taransaminaz, U/L	16.8± 3.0	22.7± 14.1	32.2± 15.2	0.2
Total Kolesterol, mg/dl	174.5± 50.4	195.9± 60.3 [‡]	170.4± 31.3	0.05
HDL, mg/dl	43.8± 9.5	40.8± 10.7 [‡]	48.4± 12.2	0.01
LDL, mg/dl	98.0± 34.9	119.2± 49.6 [‡]	90.8± 28.9	0.006
VLDL, mg/dl	28.6± 15.8	31.1± 16.3	29.7± 16.6	0.8
Trigliserid	148.4± 85.3	178.5± 131.8	149.8± 83.0	0.38
TK/HDL oranı	4.11±1.36 ^{†, ‡}	4.99±1.64 [‡]	3.69±1.26	0.001
Hb, g/dl	13.6±1.69	13.4±2.06	13.7±1.69	0.7
Hct, (%)	39± 4.8	39± 5.6	40± 4.8	0.3
Lökosit sayısı, K/μL	7.3± 1.4 [†]	7.4± 2.6 [‡]	6.2± 1.5	0.009
Trombosit sayısı, K/μL	256± 722	236± 811	255± 721	0.4
Homosistein, μmol/L	16.2± 6.6 [†]	14.9± 6.6	11.1± 3.4	0.05
Fibrinojen, g/l	4.41± 1.3	4.13± 1.2	4.15± 3.3	0.8
hs-CRP, mg/dl, median (IQR)	0.32 (0.14-0.52)	0.68 (0.26-1.38)	0.08 (0.04-0.36)	<0.001

Grup I: Safen ven greft hastalığı olmayanlar, Grup II: Safen ven greft hastalığı olanlar, Grup III: Normal koroner arter anatomisi saptanan kontrol grubu,

[†]p<0.01 Grup I-Grup II karşılaştırması, [‡]p<0.01 Grup I-Grup III karşılaştırması,

[‡]p<0.01 Grup II-Grup III karşılaştırması, IQR=Interquartile range (Çeyrek değerler arası genişlik)

Kontrol grubu dışlandıktan sonra hasta grubu SVG hastalığı olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet öyküsü, sigara, hiperlipidemi öyküsü, aile öyküsü, geçirilmiş miyokard infarktüsü veya geçirilmiş PKG öyküsü ve baypas süresi ile SVG hastalığı gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Anjiyografik olarak SVG hastalığı tespit edilen ve edilmeyen hastaların klinik özellikleri tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Bazal klinik özellikler ve SVG hastalığı arasındaki ilişki

Değişkenler	SVGH (-) (n=30)	SVGH (+) (n=30)	p
Yaş	63± 9	61± 8	0.5
Cins			
Erkek	20 (%67)	25 (%83)	0.2
Kadın	10 (%33)	5 (%17)	
Hipertansiyon öyküsü	24 (%80)	27 (%90)	0.4
Diyabet öyküsü	17 (%57)	15 (%50)	0.7
Dislipidemi öyküsü	18 (%60)	20 (%67)	0.6
Sigara			
Kullanıyor	7 (%23)	4 (%13)	0.5
Kullanmıyor	23 (%77)	26 (%87)	
Aile öyküsü	17 (%59)	15 (%50)	0.5
Geçirilmiş MI	19 (%63)	17 (%57)	0.7
Geçirilmiş PKG	7(%23)	14 (%47)	0.06
Postoperatif süre, yıl	6.6± 4	7.7± 4	0.2

SVGH=Safen ven greft hastalığı

Temel klinik özellikler dışında, ilaç kullanım öyküsü ve fizik muayene bulguları da SVG hastalığı gelişimi açısından belirleyici bulunmadı. Hastaların daha önce aldığı ilaç tedavisi, başvuru anındaki fizik muayene bulguları ile SVG

hastalığı arasındaki ilişki tablo 11 ve 12’de gösterilmiştir. Farklı tanı kriterlerine göre MetS varlığı ve SVG hastalığı arasındaki ilişki incelendiğinde, metabolik sendrom varlığı veya yokluğu ile SVG hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 11: İlaç kullanım öyküsü ve SVG hastalığı arasındaki ilişki

Değişkenler	SVGH (-) (n=30)	SVGH (+) (n=30)	p
Aspirin	28 (%93)	29 (%97)	0.5
Beta bloker	22 (%73)	26 (%87)	0.3
ACE inhibitörü	14 (%47)	19 (%63)	0.3
Statin	15 (%50)	19 (%63)	0.4
Nitrat	12 (%40)	16 (%53)	0.4
Kalsiyum kanal bloker	7 (%23)	9 (%30)	0.7
AT-II reseptör bloker	8 (%27)	7 (%23)	0.7
Klopidogrel	6 (%20)	4 (%13)	0.4
Diüretik	7 (%23)	6 (%20)	0.7

SVGH: Safen ven greft hastalığı

Tablo 12: Fizik muayene bulguları ve SVG hastalığı arasındaki ilişki

Değişkenler	SVGH (-) (n=30)	SVGH (+) (n=30)	p
Boy	168± 8	170± 7	0.3
Kilo	85± 14	80± 14	0.2
BKİ, kg/m²	30± 5	28± 4	0.06
Bel	105± 10	100± 11	0.09
Kalça	108±10	104± 10	0.1
SKB, mmHg	131± 17	125± 17	0.2
DKB, mmHg	79± 12	77± 7	0.5

SVGH: Safen ven greft hastalığı

Tablo 13: MetS ve SVG hastalığı arasındaki ilişki

METABOLİK SENDROM	SVGH (-)	SVGH (+)	p
TANISI	(n=30)	(n=30)	
NCEP ATP-III	20 (%67)	18 (% 60)	0.6
IDF	22 (%73)	18 (% 60)	0.2
AHA/NHLBI	20 (%67)	17 (% 57)	0.4
WHO	18 (%60)	15 (%50)	0.4

SVGH: Safen ven greft hastalığı

Biyokimyasal parametreler ve SVG hastalığı arasındaki ilişki incelendiğinde, SVG hastalığı olan bireylerdeki hs-CRP seviyesi ve Total Kolesterol/HDL oranı SVG hastalığı olmayan kişilere göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 14). Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, kreatinin klirensi, hemogram parametreleri, transaminazlar, ürik asit, lipid profili, fibrinojen ve homosistein seviyeleri ile SVG hastalığı gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Biyokimyasal parametreler ve SVG hastalığı arasındaki ilişki tablo 14’de gösterilmiştir.

Çalışmada, SVG hastalığı ile ilişkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Tek değişkenli analizde SVG hastalığını öngördürmede istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler, TK/HDL oranı ve log (hs-CRP) şeklindeyken, çok değişkenli analizde SVG hastalığını öngördüren en önemli parametre log (hs-CRP) şeklindeydi [OR=3.76, %95 Güven aralığı (GA)=0.97-14.5, p=0.01]. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri tablo 15’de gösterilmiştir.

Safen ven greft hastalığı için çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı olarak farklı bulunan hs-CRP seviyelerinin hastalık varlığını saptamada kullanılabilecek uygun kestirim değeri MedCalc istatistik paket programı kullanılarak ROC eğrisi analizi ile otomatik olarak belirlendi. ROC eğrisi analizinde, çalışma grubunda hs-CRP’nin SVG hastalığını öngördürmedeki kestirim değeri >0.8 mg/dl şeklindeydi (Eğri altında kalan alan değeri=0.7, p<0.001). ROC eğrisi grafiği grafik 1 de gösterilmiştir. Yüksek duyarlı CRP’nin

ROC eğrisi analizi ile saptanan kestirim değerinin SVG hastalığını belirlemedeki etkinliği ise tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 14: Biyokimya parametreleri ve SVG hastalığı arasındaki ilişki

	SVGH (-) (n=30)	SVGH (+) (n=30)	p
Açlık kan şekeri, mg/dl	157± 87	135± 69	0.2
Üre, md/dl	45± 32	39± 19	0.4
Kreatinin, mg/dl	1.02± 0.26	1.02± 0.29	0.9
Kreatinin klirensi	89.4±28	90.1± 29	0.9
Ürik asit, mg/dl	5.6± 2.4	5.3± 1.9	0.6
Aspartat transaminaz, U/L	17.0± 3.9	18.4± 4.2	0.1
Alanin taransaminaz, U/L	16.8± 3.0	22.7± 14.1	0.2
Total Kolesterol, mg/dl	174.5± 50.4	195.9± 60.3	0.1
HDL, mg/dl	43.8± 9.5	40.8± 10.7	0.2
LDL, mg/dl	98.0± 34.9	119.2± 49.6	0.06
VLDL, mg/dl	28.6± 15.8	31.1± 16.3	0.5
Trigliserid	148.4± 85.3	178.5± 131.8	0.3
TK/HDL oranı	4.11±1.36	4.99±1.64	0.02
Hb, g/dl	13.6±1.69	13.4±2.06	0.7
Hct, (%)	39± 4.8	39± 5.6	0.9
Lökosit sayısı, K/μL	7.3± 1.4	7.4± 2.6	0.8
Trombosit sayısı, K/μL	256± 722	236± 811	0.3
Homosistein, μmol/L	16.2± 6.6	14.9± 6.6	0.4
Fibrinojen, g/l	4.41± 1.3	4.13± 1.2	0.4
hs-CRP, mg/dl, median (IQR)	0.32 (0.14-0.52)	0.68 (0.26-1.38)	0.005

SVGH: Safen ven greft hastalığı, IQR=Interquartile range (Çeyrek değerler arası genişlik)

Tablo 15: Tek değişkenli ve çok değişkenli binary lojistik regresyon analizleri

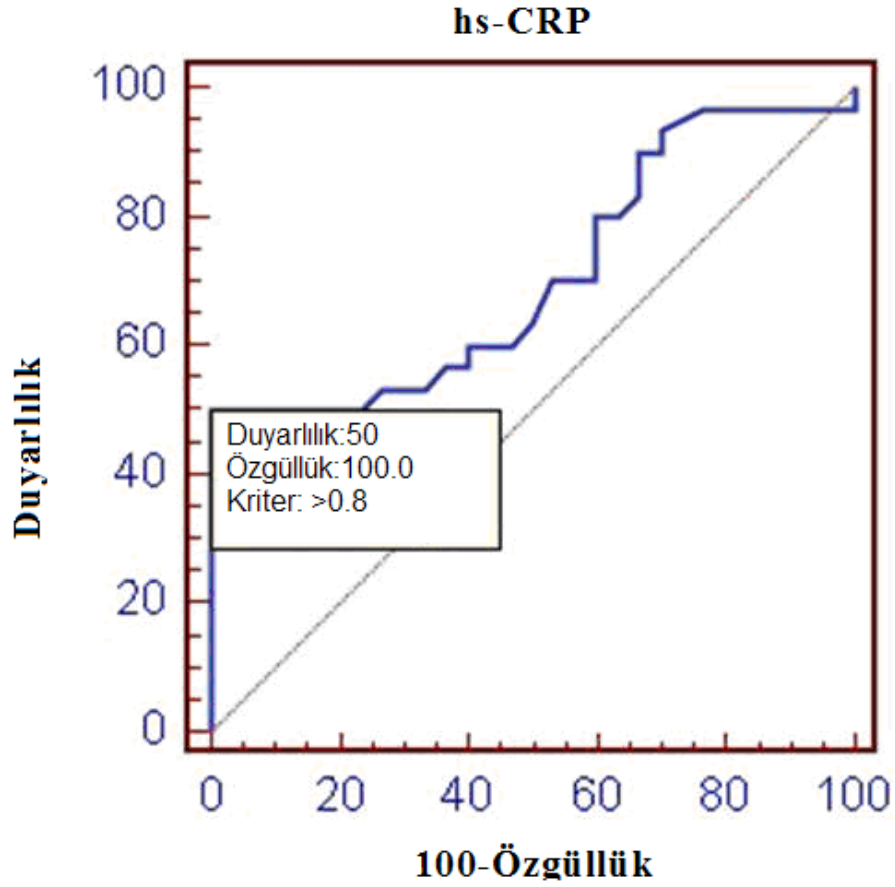
	*TEK DEğİŞKENLİ		ÇOK DEğİŞKENLİ		
	**OR (95%CI)	p		**OR (95%CI)	p
Geçirilmiş PKG	2.87 (0.94-8.71)	0.06	Geçirilmiş PKG	3.65 (1.00-13.3)	0.06
Bel çevresi	0.95 (0.90-1.00)	0.09	Bel çevresi	0.96 (0.91-1.02)	0.21
LDL, mg/dl	1.01 (0.99-1.02)	0.07	LDL, mg/dl	1.00 (0.99-1.02)	0.34
TK/HDL oranı	1.48 (1.03-2.13)	0.03	TK/HDL oranı	1.11 (0.65-1.89)	0.7
‡log (hs-CRP)	5.25 (1.42-19.3)	0.01	‡log (hs-CRP)	3.76 (0.97-14.5)	0.01

*Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde incelenen parametreler; yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, sigara kullanımı, diyabet öyküsü, MetS varlığı, hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar, baypas süresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, lipid parametreleri, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, kreatinin klirensi, karaciğer enzimleri (transaminazlar), hemogram parametreleri ve log (hs-CRP) şeklindedir. Çok değişkenli analizde modele dâhil edilen parametreler p değerleri 0,1'in altında saptanan parametrelerdir. Tek değişkenli analizde Enter metodu, Çok değişkenli analizde ise Backward metodu kullanılmıştır.

**OR=Odds Ratio (Odds Oranı)

‡log=logaritmik

Grafik 1: Safen ven greft hastalığını öngördürmede hs-CRP için ROC eğrisi analizi



Eğri altında kalan alan değeri	0.709
Standart Hata	0.067
95% Güven Aralığı	0.577-0.819
Z istatistikleri	3.118
Anlamlılık seviyesi p (Alan=0.5)	0.0018

Grafik 2: Yüksek duyarlı C reaktif proteinin ROC eğrisi analizi ile elde edilen kestirim değerinin SVG hastalığını öngördürmedeki etkinliği

HS-CRP, MG/DL	HASTA SAYISI	SVGH N, (%)	P	**SENS	¶SPES	††PPD	‡‡NPD
>0.8 mg/dl	44	15 (%34)	<0.001	50	96	93	65

SVGH=Safen ven greft hastalığı, **sens=sensitivite, ¶spes=spesifisite,
††ppd=pozitif prediktif değer, ‡‡npd=negatif prediktif değer

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada koroner baypas cerrahisi operasyonu geçiren ve anjiyografik olarak SVG hastalığı saptanan ve saptanmayan kişilerde klinik ve biyokimyasal parametrelerin SVG hastalığı ile ilişkisi araştırılmış ve hs-CRP seviyeleri ile SVG hastalığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çalışma populasyonunda hs-CRP'nin SVG hastalığı varlığını öngördüren kestirim değeri 0.8 mg/dl olarak bulunmuş ve hs-CRP>0.8 mg/dl olan bireylerde SVG hastalığının daha fazla sıklıkta olduğu belirlenmiştir. Çok değişkenli analizde SVG hastalığını öngördüren en önemli parametrenin hs-CRP olduğu saptanmıştır.

Dolaşımdaki yüksek duyarlıklı inflamasyon belirteçlerinin aynı zamanda vasküler riskin de belirteçleri oldukları ileri sürülmektedir (101, 102). Bu belirteçlerden biri olan hs-CRP, aterosklerotik kalp hastalığı olan kişilerde son yıllarda üzerinde en çok çalışılan vasküler risk belirteçidir. Yapılan bir çok klinik araştırma sağlıklı kadınlarda ve erkeklerde artmış hs-CRP seviyelerinin gelecekteki Mİ, inme, periferik arter hastalığı ve ölümü belirlemede oldukça güçlü prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir (103). Ridker ve arkadaşları aspirin kullanımı ile ilişkili ilk Mİ riskinde azalma ve statinlerin koruyucu etkilerinin hs-CRP seviyelerinde azalma ile doğrudan ilişkili olduğunu saptamıştır (104, 105). Büyük çaplı, prospektif 14 adet çalışmayı kapsayan bir meta-analizde bazal hs-CRP düzeyleri en yüksek sınır aralığında olan kişilerde 2 kat daha fazla inme ve periferik damar hastalığı ve 3 kat daha fazla MI geliştiği, bu etkilerin lipid profilini de içermek üzere tüm risk faktörlerinden bağımsız olduğu gözlenmiştir (101). Varolan bilgiler, hs-CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin ateromatöz lezyonun hassasiyetini ve rüptüre eğilimini de belirleyebileceği yönündedir. Nativ damar hastalığı ile inflamatuvar belirteçler arasında hastalığın ilerlemesi ve lezyon şiddeti açısından pozitif yönde bir korelasyon saptanmasına ve özellikle PKG uygulanan hastalarda hs-CRP'nin stent restenozunu içermek üzere kısa ve uzun dönemdeki olumsuz kardiyak olayları öngördüren önemli bir belirteç olduğu saptanmasına karşın literatürde hs-CRP ve SVG hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı kısıtlıdır. İlk olarak Jabs ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada hastalıklı SVG'lerinde lokal CRP generasyonu olduğu gösterilmiş ve patent

aterosklerotik koroner arterler, kalsifiye koroner plaklar, nativ safen venler, internal meme arteri ve radial artere oranla hastalıklı SVG'lerinde CRP mRNA ve protein ekspresyonunun belirgin olarak arttığı saptanmıştır (106). Christiansen ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada ise aterosklerotik koroner arterlere kıyasla hastalıklı SVG'lerinde daha fazla inflamatuvar sitokin ekspresyonu olduğu saptanmış ve artmış inflamatuvar aktivitenin SVG hastalığındaki hızlanmış ateroskerozdan asıl sorumlu mekanizma olabileceğinin altı çizilmiştir (107). Çalışmamızda hs-CRP seviyeleri ile SVG hastalığı varlığı arasında anlamlı ilişki saptadık. Bu sonuç, nativ damar hastalığında olduğu gibi SVG hastalığında da kronik inflamatuvar sürecin klinik önemini işaret etmekteydi. Çalışmanın en önemli bulgularından birisi, SVG hastalığı olan bireylerin en yüksek hs-CRP seviyesine sahip kişiler olmasıydı. Bu sonuç, ateroskeroz şiddeti arttıkça inflamatuvar aktivitenin arttığı veya inflamatuvar belirteç seviyeleri yükseldikçe aterosklerotik sürecin hızlandığının gösterildiği diğer çalışmaları destekler nitelikteydi. Çalışma popülasyonunda hs-CRP'nin SVG hastalığı varlığını öngördüren kestirim değeri 0.8 mg/dl olarak bulundu ve hs-CRP>0.8 mg/dl olan bireylerde SVG hastalığının daha fazla sıklıkta olduğu belirlendi. Tüm bu bulgulara ek olarak çok değişkenli analizde SVG hastalığını öngördüren en önemli parametrenin hs-CRP olduğunun saptanması, bu parametrenin baypas cerrahisi geçiren hastalarda greft açıklığının izlenmesi açısından kullanışlı bir parametre olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda, çok değişkenli regresyon analizinde anlamlılığını yitirse de tek değişkenli regresyon analizinde SVG hastalığı ile anlamlı ilişkisi saptanan diğer parametre TK/HDL oranıydı. Gerek sağlıklı kişilerde gerekse koroner arter hastalığı olan kişilerde yapılan klinik çalışmalar, artmış TK/HDL oranının olumsuz kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle batılı toplumlarda TK/HDL>4 olmasının artmış kardiyovasküler riskin göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (108, 109). Sağlıklı erkek ve kadınlarda TK/HDL oranı kardiyovasküler hastalığın bağımsız öngördürücüsü olarak bulunmuştur (110). Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda yüksek TK/HDL oranı ile anjiyografik olarak değerlendirilen aterosklerotik plak yangını arasında belirgin bir ilişki olduğu saptanmıştır. Özellikle anjina pectoris nedeniyle anjiyografi

yapılan kadınlarda TK/HDL düzeyleri ile anjiyografik olarak koroner arter hastalığı varlığı, şiddeti ve yaygınlığı arasında belirgin bir ilişki olduğu saptanmıştır (110, 111). Aterosklerotik SVG hastalığı ile TK/HDL oranı arasında doğrudan bir ilişki gösterilememesine karşın, Solymoss ve arkadaşları TK/HDL oranı ve LDL/HDL oranı ile geç greft trombozu arasında anlamlı ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (53). Çalışma populasyonunda en yüksek TK/HDL oranına sahip bireyler SVG hastalığı olan kişiler şeklindeydi. Çok değişkenli analizde SVG hastalığının bağımsız öngördürücüsü olarak saptanmasa da, tek değişkenli analizde SVG hastalığı ve TK/HDL oranı arasında anlamlı ilişki saptamamız, hs-CRP ile birlikte kullanıldığında TK/HDL oranının SVG hastalığını öngördürmede kullanışlı bir belirteç olabileceğini düşündürdü. Bu bulgu, konu ile yapılacak daha geniş çaplı araştırmaların oldukça önemli veriler sağlayacağını işaret etmekteydi.

Çalışmamızda özellikle nativ damar hastalığı için tanımlanan klasikleşmiş risk faktörlerine ek olarak homosistein ve fibrinojen seviyeleri ile MetS ve kronik böbrek hastalığı gibi gerek nativ gerekse SVG hastalığı için yeni tanımlanan risk faktörleri ve SVG hastalığı arasında ilişki araştırıldı. Anjiyografik olarak normal koroner arterler saptanan bireyler ile karşılaştırıldığında, baypas cerrahisi geçiren koroner arter hastalarında hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve aile öyküsü sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı. Bu bulgu aterosklerotik koroner arter hastalığı için risk faktörü oldukları geniş sayıda hasta populasyonlarını içeren sayısız çalışmaların bulgularını destekler nitelikteydi (1-3). Baypas cerrahisi geçiren bireyler, SVG hastalığı varlığı veya yokluğuna göre kendi aralarında karşılaştırıldığında; hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve cinsiyet gibi bazı çalışmalarda SVG hastalığı için risk faktörü oldukları öne sürülen değişkenler iki grup arasında benzer sıklıktaydı. Bu bulgu bazı çalışmalar ile uyumsuz gözükse de aterosklerotik koroner kalp hastalığı için risk faktörü oldukları kanıtlanmış olan parametrelerin SVG hastalığı ile ilişkisinin değerlendirildiği ve 1. ayda ortaya çıkan erken greft oklüzyonu veya geç aterosklerotik greft yetersizliğinin değerlendirildiği anjiyografik çalışmalar ile uyumluydu (35, 56, 64, 67). Anjiyografik çalışmalar dikkatle incelendiğinde, gerek dislipidemi gerekse hipertansiyon öyküsü ile 1. ayda ortaya çıkan erken greft oklüzyonu veya geç

aterosklerotik greft yetersizliği arasında aterosklerotik nativ damar hastalığındaki gibi net bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmalardaki bazı hasta gruplarında, risk faktörleri ile baypas cerrahisi sonrasında tekrarlayan semptomlar arasındaki ilişkinin belirgin olması ancak anjiyografik olarak SVG hastalığı ile risk faktörlerinin direkt etkisinin değerlendirilmemiş oluşu ve çok değerkenli analizlerde risk faktörlerinin hastalık varlığı ile ilişkisinin doğrudan incelenmemiş oluşu da tartışma konusu yaratmaktadır. Örneğin hipertansiyon ile anjiyografik olarak SVG hastalığı varlığı arasında ilişki gösterilememesi, hipertansiyonun aterosklerotik SVG hastalığı için doğrudan bir risk olmadığı ancak greft intimal hiperplazisini tetiklemesi sonucu indirekt olarak safen ven greftlerini ateroskleroza eğilimli hale getirdiği yorumu yapılmaktadır (67). Bizim alışmamızda da anjiyografik olarak SVG hastalığı varlığı ve risk faktörleri arasındaki ilişki incelenmiş ve nativ damar hastalığı ile doğrudan ilişkisi gösterilen risk faktörleriyle SVG hastalığı arasında belirgin bir ilişki olmadığı bulgusu elde edilmiştir. Ancak alışma populasyonundaki hasta sayısının göreceli olarak az olması nedeniyle konu ile ilgili daha geniş sayıda hastanın izlemine içeren çok merkezli çalışmaların daha kesin sonuçlar vereceği açıktır.

Çalışmamızda MetS varlığı ve anjiyografik olarak SVG hastalığı arasında bir ilişki saptanmadı. Literatürde MetS ve SVG hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği tek çalışma bulunmaktadır. 314 hasta üzerinde yapılan çalışmada sigara, MetS ve diyabet varlığının SVG açıklığını olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmüştür. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında alışmamızda MetS varlığını belirlemek için 4 ayrı tanı kriteri kullanılmış ve SVG hastalığı olan ve olmayan bireylerde MetS sıklığı benzer olarak bulunmuştur. Bu bulgu MetS n planda nativ damar hastalığı ile ilişkili olduğunu ve SVG hastalığı için doğrudan bir risk yaratmadığı düşüncesini doğurabilir, ancak çalışmamıza alınan hasta sayısı Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre göreceli olarak daha azdır ve konu ile ilgili yapılacak geniş çaplı çalışmaların daha kesin sonuçlar vereceği ortadadır (92).

Çalışmamızda gerek kreatinin düzeyleri, gerekse kreatinin klirensi ile SVG hastalığı arasında bir ilişki saptamadık. Ancak özellikle hs-CRP olmak üzere bazı biyokimyasal parametrelerin seviyelerinin etkilenmemesi için çalışma

başlangıcında kreatinin seviyesi 1.5 mg/dl olan hastaları çalışmadan dışlamamız, renal yetersizlik ve SVG hastalığı varlığı arasındaki ilişkiyi gölgelemiş olabilir. Bu nedenle özellikle kreatinin klirensine göre böbrek yetersizliğinin evrelendirildiği ve renal yetersizlik evreleri ile SVG hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirileceği daha geniş çaplı araştırmalar oldukça önemli veriler sağlayabilir.

Çalışma popülasyonunda, bazı çalışmalarda SVG hastalığı ile ilişkili olabilecekleri öne sürülen homosistein ve fibrinojen düzeyleri ile SVG hastalığı varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Bu bulgu homosistein ve fibrinojen seviyeleri ile geç dönemdeki SVG hastalığının gelişimi arasındaki ilişkinin incelendiği ve net bir sonuç elde edilemediği diğer çalışmalar ile uyumluydu) (74-76). Ancak özellikle fibrinojen seviyelerinin ön planda erken greft oklüzyonundan sorumlu tromboz ile ilişkili olduğu ileri sürülmekte, geç dönemdeki greft ateroskerozu ve fibrinojen seviyeleri arasındaki ilişkiye dair net veri bulunmamaktadır (76). Çalışmamıza alınan hastalarda baypas cerrahisi sonrası geçen zaman süresi ortalama 7 yıl şeklinde olup çalışmada erken greft oklüzyonundan daha çok geç dönemdeki greft ateroskerozu varlığı incelenmiştir. Bu nedenle konu ile ilgili halen büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda elde edilen en önemli bulgu hs-CRP seviyeleri ve SVG hastalığı varlığı arasındaki ilişkidir. Koroner baypas cerrahisi geçiren hastalarda hs-CRP seviyeleri ve SVG hastalığı varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir klinik çalışma bildiğimiz kadarıyla yapılmamıştır. Owen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada plazma hs-CRP seviyelerinin periferik arter hastalarına uygulanan alt ekstremitte baypas cerrahisinden sonra ortaya çıkan primer ven greft yetersizliğinin oldukça önemli bir öngördürücüsü olduğu ve CRP'nin yansıttığı inflamatuvar aktivitenin arteriyelize venlerdeki remodeling sürecini bizzat etkilediği ileri sürülmüştür (108, 109). Owen ve arkadaşlarının çalışması alt ekstremitte baypas cerrahisi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmadır (112-114). Koroner baypas cerrahisi uygulanmış bir olgu grubunda hs-CRP'nin SVG hastalığı ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle sonuçlarımız önem taşımaktadır. Ancak, hs-CRP ve SVG hastalığı arasındaki ilişki ve hs-CRP'nin

SVG hastalığı gelişimini belirleyen riskli kestirim değeri için daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır

Çalışmanın sınırlayıcıları

Olgularımızın tümüne nativ damar ve SVG hastalığı varlığının gösterilmesi açısından diyagnostik koroner anjiyografi işlemi uygulandı ve venöz greftlerdeki % 50 ve üzerinde darlık greft hastalığı olarak yorumlandı. Ancak, SVG hastalığında inflamatuvar sürecin yarattığı değişikliklerin daha ayrıntılı görüntüleme teknikleri ile gösterilmesinin hastalığın derecelendirilmesi ve izlemi açısından fayda sağlayacağı inancındayız. Bu açıdan IVUS ve diğer ileri tanı yöntemleri ile hassas plakları gösterebilen tanı tetkiklerinin üstünlüğü ortadadır. Ülkemizde ve dünyada, IVUS ve diğer tanı yöntemleri, sınırlı merkezlerde pahalı teknikler doğrultusunda başlı başına ayrı bir laboratuvar ve ekipman ile gerçekleştirilmektedir. Ayrıca hastalık miktarının histopatoloji yöntemleriyle gösterilmesinin diğer tanı yöntemlerinden de üstün olduğu açıktır. Buna karşın konu ile ilişkili histopatoloji çalışmalarının yapılabilme olasılığı dünya genelinde zaten çok düşük orandadır.

Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır ve olgu sayımız göreceli olarak azdır, ayrıca serum ve plazmanın ayrıştırılması, alınan örneklerin saklanması ve sonuçların elde edilmesine kadar geçen süre gibi konu ile ilgili diğer tüm çalışmalarda olan teknik güçlükler çalışmanın en önemli sınırlayıcı öğelerini oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, baypas cerrahisi geçiren hastalarda hs-CRP seviyeleri ile SVG hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve hs-CRP'nin SVG hastalığını öngördüren oldukça önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır. Baypas cerrahisi geçiren bir olgu grubunda hs-CRP'nin SVG hastalığı ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle sonuçlarımız önem taşımaktadır. Ancak hs-CRP ve SVG hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmede daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Konu ile ilgili yapılacak daha fazla sayıda hastayı içeren çok merkezli çalışmalar literatüre ciddi katkı sağlayabilir.

ÖZET

ANJİYOGRFİK OLARAK SAFEN VEN GREFT HASTALIĞI SAPTANAN AORTA KORONER BAYPASLI HASTALARDA KLİNİK VE BİYOKİMYASAL RİSK PARAMETRELERİ İLE HASTALIĞIN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Baypas cerrahisi aterosklerotik koroner arter hastalığı olan kişilerde anginal belirtileri azaltan, hayat kalitesini artıran ve yaşam süresini uzatan önemli bir tedavi yöntemidir. Baypas cerrahisi sırasında darlık sonrasındaki koroner yatağı beslemek amacıyla tıkanan damar yapısına göre arteriyel veya safen ven greftleri kullanılmaktadır. Arteriyel greftlerin aksine aorta-koroner safen ven greftleri aterosklerotik dejenerasyona artmış eğilim nedeniyle daha erken ve daha fazla tıkanma eğilimi göstermektedir (1). Bu nedenle, baypas cerrahisi uygulanmış hastalarda uzun dönemdeki miyokard beslenmesi ve canlılığını belirlemede safen ven greft (SVG) hastalığı varlığının saptanması anahtar role sahiptir.

SVG hastalığı ile nativ damar çapı, greft uygulanan damarın cinsi, baypas edilen proksimal darlıkların şiddeti, greft yaşı, sigara içimi, artmış kolesterol seviyeleri, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperfibrinojenemi gibi çeşitli risk faktörleri arasında ilişki saptanmasına karşın literatürde klinik ve biyokimyasal risk faktörlerinin etkisini bir arada değerlendiren çalışma sayısı kısıtlıdır. Özellikle nativ damar hastalığı riskini belirlemede klasik risk faktörlerine katkı sağlayan metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı ve kronik inflamasyon gibi yeni tanımlanmış olan risk faktörlerinin SVG hastalığı ile ilişkisini bir arada değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada baypas cerrahisi geçiren ve klinik izlemde anjiyografik olarak SVG hastalığı saptanan ve saptanmayan kişilerde, uygulanan cerrahi yöntem ve cerrahi sonrası süreye ek olarak, metabolik sendrom ve kronik inflamasyon gibi nativ damar hastalığı için yeni tanımlanan risk faktörlerinin ve diğer klinik ve biyokimyasal parametrelerin SVG hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya yaşları 37-79 arasında (ortalama 58 ± 10 yıl) değişen toplam 110 katılımcı alındı. Tüm katılımcılardan en az 12 saatlik açlık sonrasında alınan

kan örneklerinde hemogram, elektrolit, glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, lipid parametleri, hs-CRP, homosistein ve fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Başvuru anında tüm katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak boy, kilo, bel çevresi ve beden kitle indeksleri (BKİ) belirlendi. Katılımcılar NCEP ATP- III kılavuzunda belirtilen Metabolik sendrom (MetS) tanı kriterlerine göre değerlendirilerek MetS varlığı veya yokluğu kaydedildi. Temel tanısal ölçüt olarak NCEP/ATP-III kılavuzundaki tanı kriterleri kullanıldıktan sonra ayrıca IDF, AHA/NHLBI ve WHO kriterlerine kullanılarak MetS varlığı veya yokluğu incelendi. Tüm katılımcılara koroner anjiyografi incelemesi uygulandı ve ana koroner arter ve dallarından en az birisinde % 50 ve üzerinde darlık koroner arter hastalığı, safen ven veya LIMA greftlerinde % 50 ve üzerinde darlık greft hastalığı olarak değerlendirildi.

Koroner anjiyografi bulguları doğrultusunda çalışma popülasyonu; SVG hastalığı olanlar, SVG hastalığı olmayanlar ve kontrol grubu şeklinde üç gruba ayrıldı. Klinik ve biyokimyasal risk faktörleri hem üç grup arasında hem de baypas cerrahisi geçiren hastalarda SVG hastalığı olan ve olmayanlar şeklindeki iki grup arasında karşılaştırıldı.

Çalışma popülasyonu SVG hastalığı olmayanlar (Grup I), SVG hastalığı olanlar (Grup II) ve anjiyografik olarak normal koroner arterler saptanan bireyler (Grup III) şeklinde 3 gruba ayrıldığında, SVG hastalığı olan ve olmayan bireylerin yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek olup, boy, kilo, vücut kitle indeksi, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri üç grup arasında benzerdi. Sigara kullanımı dışında koroner arter hastalığı için tanımlanan geleneksel risk faktörleri (Yaş, Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, aile öyküsü) ve kardiyovasküler sistemi etkileyen ilaçların kullanım öyküsü kontrol grubuna göre SVG hastalığı olan ve olmayan bireylerde anlamlı olarak daha yüksek sıklıktaydı. Üç grup arasında biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre SVG hastalığı olan ve olmayan kişilerin açlık kan şekeri, kreatinin, lökosit ve hs-CRP seviyeleri daha yüksek, kreatinin klirensi ise daha düşük olarak saptandı. Üç grup içerisinde TK/HDL oranı ve hs-CRP seviyesi en yüksek kişiler ise SVG hastalığı olan bireyler şeklindeydi. Kontrol grubu dışlandıktan sonra hasta grubu SVG hastalığı olanlar ve SVG

hastalığı olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında, yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet öyküsü, sigara, hiperlipidemi öyküsü, aile öyküsü, geçirilmiş miyokard infarktüsü veya geçirilmiş PKG öyküsü ve baypas sonrası süresi ile SVG hastalığı gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Farklı tanı kriterlerine göre metabolik sendrom varlığı ve SVG hastalığı arasındaki ilişki incelendiğinde, metabolik sendrom varlığı veya yokluğu ile SVG hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Biyokimyasal parametreler ve SVG hastalığı arasındaki ilişki incelendiğinde, SVG hastalığı olan bireylerdeki hs-CRP seviyesi ve Total Kolesterol/HDL oranı SVG hastalığı olmayan kişilere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmada, SVG hastalığı ile ilişkili olabilecek klinik ve biyokimyasal parametreler, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Tek değişkenli analizde SVG hastalığını öngördürmede istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler, TK/HDL oranı ve log (hs-CRP) şeklindeyken, çok değişkenli analizde SVG hastalığını öngördüren en önemli parametre log (hs-CRP) şeklindeydi.

Sonuç olarak, bu çalışmada, baypas cerrahisi geçiren hastalarda hs-CRP seviyeleri ile SVG hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve hs-CRP'nin SVG hastalığını öngördürmede kullanışlı bir belirteç olduğu saptanmıştır. Baypas cerrahisi geçiren bir olgu grubunda hs-CRP'nin SVG hastalığı ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle sonuçlarımız önem taşımaktadır. Ancak hs-CRP ve SVG hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmede daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Konu ile ilgili yapılacak daha fazla sayıda hastayı içeren çok merkezli çalışmalar literatüre ciddi katkı sağlayabilir.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL AND BIOCHEMICAL RISK FACTORS AND SEVERITY OF ANGIOGRAPHICALLY DOCUMENTED SAPHENOUS VEIN GRAFT DISEASE AMONG PATIENTS WITH AORTACORONARY BYPASS

Coronary artery by-pass surgery is an important treatment modality which alleviates anginal symptoms and improves life quality and prolongs survival among patients with atherosclerotic coronary artery disease. During the bypass surgery, arterial grafts or saphenous vein grafts are used as bypass conduits to maintain the blood supply of distal coronary bed after the stenotic lesion. In contrast to arterial grafts, aorta-saphenous vein grafts occlude earlier because of their tendency to accelerated atherosclerosis. Therefore, identifying SVG disease has a key role for determining long term myocardial feeding and viability among patients who underwent by-pass surgery.

Although a link between native vessel diameter, grafted vessel, severity of bypassed proximal stenosis, age of graft, smoking, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, hypertension, hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia and SVG was found, there are limited studies which concurrently evaluate the cumulative effect of concomitant clinical and biochemical risk factors on SVG disease. Both metabolic syndrome, chronic renal failure and chronic inflammation are novel risk factors for native vessel disease and there is no study which evaluate the link between these novel risk factors and SVG disease. In the present study, we investigated the effect of clinical or biochemical risk factors as well as the presence of metabolic syndrome and chronic inflammation on SVG disease among patients who underwent bypass surgery.

The study group consisted of 110 patients with mean age 58 ± 10 years. After a 12 h fasting period, venous blood samples were taken from the study participants and hemogram, electrolyte levels, fasting blood glucose, urea, creatinine, uric acid, lipid parameters, hs-CRP, homocysteine and fibrinogen levels were measured. Physical examination was performed and height, weight, waist and hip circumferences were measured at the time of admission. All of the

study participants were evaluated for the presence or absence of metabolic syndrome (MetS) according to NCEP ATP-III criteria. After the using of the NCEP ATP-III criteria as main diagnostic criteria for diagnosing the prence of MetS, all of the participants' data were reevaluated according to IDF, AHA/NHLBI and WHO criteria. Diagnostic coronary angiography was performed to all patients. Significant coronary artery disease was defined as narrowing greater than or equal to 50%. Graft disease was defined as narrowing greater than or equal to 50% both for left internal mammarian or saphenous vein grafts.

According to the findings from diagnostic coronary angiography, the study group was divided into three subgroups as subjects with SVG disease, patients without SVG disease and subjects with normal coronary arteries. Clinical and biochemical risk factors were compared both within the three subgroups and among patients with or without SVG disease.

When we divided the study population as subjects without SVG disease (Group I), patients with SVG disease (Group II) and subjects with normal coronary arteries (Group III), mean age of patients with or without SVG disease was found as higher than the controls, however height, weight, body mass index, mean systolic and diastolic blood pressure levels were similar within the three subgroups. Except smoking history, the frequency of the traditional risk factors of coronary artery diease (Age, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and family history of coronary artery disease) were higher among patients with or without SVG disease than the controls. When we compared the biochemical parameters between the three subgroups, fasting blood glucose, creatinine, white blood cell count and hs-CRP levels were found as higher whereas creatinine clearance was found as lower in patints with or without SVG disease than the controls. Among the three subgroups, patients with SVG disease were the subjects with the highest level of TC/HDL ratio. When we excluded the control group and divided the study population as patients with SVG disease and patients without SVG disease, no relationship was found between SVG disease and age, gender, history of hypertension, history of diabetes, smoking status, history of hyperlipidemia, family history of coronary artery disease, prior myocardial

infarction or prior PTCA and duration after bypass surgery. When we investigated the relationship between the presence of metabolic syndrome determined by different diagnostic criteria and SVG disease, no relationship was found between SVG disease and the presence of metabolic syndrome. When we investigated the relationship between biochemical parameters and the presence of SVG disease, levels of hs-CRP and TC/HDL ratio were found as higher in patients with SVG disease. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to evaluate the risk factors related to the SVG disease. In the univariate analysis, TC/HDL ratio and hs-CRP were found as the related parameters with the presence of SVG disease. In the multivariate analysis, hs-CRP was found as the only parameter which predicts the presence of SVG disease.

In conclusion, a significant relationship was found between hs-CRP levels and the presence of SVG disease and hs-CRP was found as a useful parameter for predicting SVG disease in the study population. These results are important because to our knowledge, this is the first study which investigates the relation between hs-CRP levels and SVG disease. However, further studies are required to explore the link between hs-CRP and SVG disease and multicenter studies related to this topic will make important contributions to the literature.

KAYNAKLAR

1. Motwani JG, Topol EJ; Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*. 1998; 97: 916-31.
2. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, Bourassa MG, Kwiterovich P Jr, Wacholder S, Sniderman A; The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 1984; 311:1329–1332.
3. Bourassa MG; Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 5: 1081–1083.
4. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper D, Burton JR; Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 616–626.
5. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG; Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1141–1154.
6. Roth JA, Cukingnan RA, Brown BG, Gocka E, Carey JS; Factors influencing patency of saphenous vein grafts. *Ann Thorac Surg*. 1979; 28: 176–183.

7. Cataldo G, Braga M, Pirodda N, Lavezzari M, Rovelli F, Marubini E, on behalf of Studio Indobufene nel Bypass Aortocoronarico (SINBA); Factors influencing 1-year patency of coronary artery saphenous vein grafts: Studio Indobufene nel Bypass Aortocoronarico (SINBA). *Circulation*. 1993;88(suppl II): II-93-II-98.
8. Cosgrove DM, Loop FD, Saunders CL, Lytle BW, Kramer JR; Should coronary arteries with less than fifty percent stenosis be bypassed? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981; 82 :520 –530.
9. Campos EE, Cinderella JA, Farhi ER; Long-term angiographic follow-up of normal and minimally diseased saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 1175–1180.
10. Fitzgibbon GM, Leach AJ, Kafka HP; Atherosclerosis of coronary artery bypass grafts and smoking. *Can Med Assoc J*. 1987; 136: 45– 47.
11. Daida H, Yokoi H, Miyano H, Mokuno H, Satoh H, Kottke TE, Hosoda Y, Yamaguchi H; Relation of saphenous vein graft obstruction to serum cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 193–197.
12. Frye RL, Kronmal R, Schaff HV, Myers WO, Gersh BJ; Stroke in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of the CASS experience: the participants in the Coronary Artery Surgery Study. *Int J Cardiol*. 1992; 36: 213–22.
13. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Abdelnoor M, Gronseth K, Berg K, Malinow MR; Influence of serum lipoprotein (a) and homocysteine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 1099 –1102.

14. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME; Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven-year follow-up. JAMA. 1973; 223: 792–794.
15. Favaloro RG; Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. J Thorac Cardiovasc Surg. 1969;58: 178–185.
16. Aytaç A; Dünyada ve Türkiye’de Kalp Cerrahisi. GKD. Cer. Derg. 1991; 1: 3–12.
17. Sarjeant JM, Rabinovitch M; Understanding and treating vein graft atherosclerosis. Cardiovasc Pathol. 2002; 11: 263–71.
18. Mathur VS, Guinn GA, Anastassiades LC, Chahine RA, Korompai FL, Montero AC, Luchi RJ; Surgical treatment for stable angina pectoris. Prospective randomized study. N Engl J Med 1975;292:709– 13.
19. Kloster FE, Kremkau EL, Ritzmann LW, Rahimtoola SH, Rosch J, Kanarek PH; Coronary bypass for stable angina: a prospective randomized study. N Engl J Med 1979; 300:149– 57.
20. Davis KB, Chaitman B, Ryan T, Bittner V, Kennedy JW; Comparison of 15 year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: a CASS registry study. J Am Coll Cardiol. 1995; 25: 1000 –1009.
21. Paz MA, Lupon J, Bosch X, Pomar JL, Sanz G; Predictors of early saphenous vein aortocoronary bypass graft occlusion. The GESIC Study Group. Ann Thorac Surg 1993; 56: 1101–6.

22. Butany JW, David TE, Ojha M; Histological and morphometric analyses of early and late aortocoronary vein grafts and distal anastomoses. *Can J Cardiol* 1998; 14: 671– 7.
23. Lie JT, Lawrie GM, Morris GC; Aortocoronary bypass saphenous vein graft atherosclerosis. Anatomic study of 99 vein grafts from normal and hyperlipoproteinemic patients up to 75 months postoperatively. *Am J Cardiol* 1977; 40: 906– 14.
24. Ratliff NB, Myles JL; Rapidly progressive atherosclerosis in aortocoronary saphenous vein grafts. Possible immune-mediated disease. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:772–6.
25. American Heart Association, Heart disease and stroke statistics—2005 update, American Heart Association, Dallas, TX (2004).
26. Cameron AA, Davis KB, Rogers WJ; Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). *J Am Coll Cardiol.* 1995;4: 895– 899.
27. Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Guyton RA; Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *Am J Cardiol.* 1994;73: 103–112.
28. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Woods EL, Stewart RW, Golding LAR, Goormastic M, Taylor PC; Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg.* 1990;212: 378–386.

29. Cameron A, Kemp HG Jr, Green GE; Reoperation for coronary artery disease: 10 years of clinical follow-up. *Circulation*. 1988;78 (suppl I):I-158-I-162.
30. Lefkovits J, Holmes DR, Califf RM, Safian RD, Pieper K, Keeler G, Topol EJ; Predictors and sequelae of distal embolization during saphenous vein graft intervention from the CAVEAT-II trial: Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial. *Circulation*. 1995; 92: 734 –740.
31. De Jaegere PP, Van Domburg RT, De Feyter PJ, Ruygrok PN, Van der Giessen WJ, Van Den Brand MJ, Serruys PW; Long-term clinical outcome after stent implantation in saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 89 –96.
32. Fischman DL, Savage MP, Bailey S, Werner JA, Rake R, Goldberg S; Predictors of restenosis after saphenous vein graft interventions. *Circulation*. 1996; 94(suppl I):I-621. Abstract.
33. Ellis SG, Brener SJ, DeLuca S, Tuzcu EM, Raymond RE, Whitlow PL, Topol EJ; Late myocardial ischemic events after saphenous vein graft intervention - importance of initially ‘nonsignificant’ vein graft lesions. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 1460 –1464.
34. Hassantash SA, Bikdeli B, Kalantarian S, Sadeghian M, Afshar H; Pathophysiology of aortocoronary saphenous vein bypass graft disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008; 16: 331-6.
35. Cox JL, Chiasson DA, Gotlieb AI; Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural

and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis.* 1991; 34:45– 68.

36. Roubos N, Rosenfeldt FL, Richards SM, Conyers RAJ, Davis BB; Improved preservation of saphenous vein grafts by the use of glyceryl trinitrate - verapamil solution during harvesting. *Circulation.* 1995; 92(suppl II):II-31-II-36.
37. Verrier ED, Boyle EM Jr; Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:915–922.
38. Dilley RJ, McGeachie JK, Tennant M; Vein to artery grafts: a morphological and histochemical study of the histogenesis of intimal hyperplasia. *Aust N Z J Surg.* 1992;62:297–303.
39. Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, Knatterud GL, White C, Hoogwerf B, et al; Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1877 83
40. Mehta D, Izzat MB, Bryan AJ, Angelini GD; Towards the prevention of vein graft failure [Review]. *Int J Cardiol* 1997;62(Suppl 1):S55–63
41. Chesebro JM, Fuster V; Platelet-inhibitor drugs before and after coronary artery bypass surgery and coronary angioplasty: the basis of their use, data from animal studies, clinical trial data, and current recommendations. *Cardiology.* 1986;73:292–305.
42. Chen L, Theroux P, Lesperance J, Shabani F, Thibault B, DeGuise P; Angiographic features of vein grafts versus ungrafted coronary arteries in

patients with unstable angina and previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1493–1499.

43. Douglas JS Jr; Percutaneous approaches to recurrent myocardial ischemia in patients with prior surgical revascularization. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;6:98 –108.
44. Lie JT, Lawrie GM, Morris GC; Aortocoronary bypass saphenous vein graft atherosclerosis: anatomic study of 99 vein grafts from normal and hyperlipoproteinemic patients up to 75 months postoperatively. *Am J Cardiol.* 1977;40:906 –914.
45. Kalan JM, Roberts WC; Morphologic findings in saphenous veins used as coronary arterial bypass conduits for longer than 1 year: necropsy analysis of 53 patients, 123 saphenous veins, and 1865 five-millimeter segments of veins. *Am Heart J.* 1990;119:1164 –1184.
46. Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, Qureshi I; Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts: morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis.* 1986;6:594–600.
47. Ratliff NB, Myles JL; Rapidly progressive atherosclerosis in aortocoronary saphenous vein grafts: possible immune-mediated disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:772–776.
48. Verrier ED, Boyle EM Jr; Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:915–922.
49. Boyle EM Jr, Lille ST, Allaire E, Clowes AW, Verrier ED; Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: atherosclerosis. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:885– 894.

50. Shafi S, Palinski W, Born GVR.; Comparison of uptake and degradation of low density lipoproteins by arteries and veins of rabbits. *Atherosclerosis*. 1987;66:131–138.
51. Larson RM, Hagen PO, Fuchs JCA; Lipid biosynthesis in arteries, veins and venous grafts. *Circulation*. 1974;50(suppl III):III-139. Abstract.
52. Walts AE, Fishbein MC, Matloff JM; Thrombosed, ruptured atheromatous plaques in saphenous vein coronary artery bypass grafts: ten years' experience. *Am Heart J*. 1987;114:718 –723.
53. Solymoss BC, Nadeau P, Millette D, Campeau L; Late thrombosis of saphenous vein coronary bypass grafts related to risk factors. *Circulation*. 1988;78(suppl I):I-140-I-143.
54. Kockx MM, DeMeyer GRY, Bortier H, deMeyere N, Muhring J, Bakker A, Jacob W, vanVaeck L, Herman A; Luminal foam cell accumulation is associated with smooth muscle cell death in the intimal thickening of human saphenous vein grafts. *Circulation*. 1996;94: 1255–1262.
55. Roth JA, Cukingnan RA, Brown BG, Gocka E, Carey JS; Factors influencing patency of saphenous vein grafts. *Ann Thorac Surg*. 1979;28: 176–183.
56. Bourassa MG, Fisher LD, Campeau L, Gillespie MJ, McConney M, Lespérance J; Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences. *Circulation*. 1985;72: V71–8.

57. Cosgrove DM, Loop FD, Saunders CL, Lytle BW, Kramer JR; Should coronary arteries with less than fifty percent stenosis be bypassed? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;82:520–530.
58. Fitzgibbon GM, Leach AJ, Kafka HP; Atherosclerosis of coronary artery bypass grafts and smoking. *Can Med Assoc J.* 1987;136:45– 47.
59. Bosch X, Perez-Villa F, Sanz G; Effect of smoking habits on the preventive effect of aspirin and dipyridamole on early aortocoronary bypass occlusion. *Eur Heart J.* 1991;12:170. Abstract.
60. Fitzgibbon GM, Leach AJ, Kafka HP; Atherosclerosis of coronary artery bypass grafts and smoking. *Can Med Assoc J.* 1987;136:45– 47.
61. Bosch X, Perez-Villa F, Sanz G; Effect of smoking habits on the preventive effect of aspirin and dipyridamole on early aortocoronary bypass occlusion. *Eur Heart J.* 1991;12:170. Abstract.
62. Fox MH, Gruchow HW, Barboriak JJ, Anderson AJ, Hoffman RG, Flemma RU, King JF; Risk factors among patients undergoing repeat aorta-coronary bypass procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93: 56–61.
63. Van Brussel BL, Plokker T, Ernst SMPG, Ernst NM, Knaepen PJJ, Koomen EM, Tyssen JGP, Vermeulen FEE, Voors AA; Venous coronary artery bypass surgery: A 15-year follow-up study. *Circulation.* 1993;88: 87–92.
64. Linden T, Bondjers G, Karlsson T, Wiklund O; Serum triglycerides and HDL cholesterol: major predictors of long-term survival after coronary surgery. *Eur Heart J.* 1994;15: 747–752.

65. Frye RL, Kronmal R, Schaff HV, Myers WO, Gersh BJ; Stroke in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of the CASS experience: the participants in the Coronary Artery Surgery Study. *Int J Cardiol.* 1992;36:213–221.
66. Atkinson JB, Forman MB, Vaughn WK, Robinowitz M, McAllister HA, Virmani R; Morphologic changes in long-term saphenous vein bypass grafts. *Chest.* 1985;88:341–348.
67. Nguyen HC, Grossi EA, LeBoutillier M III, Steinberg BM, Rifkin DB, Baumann FG, Colvin SB, Galloway AC; Mammary artery versus saphenous vein grafts: assessment of basic fibroblast growth factor receptors. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:308–311
68. Morris JJ, Smith LR, Jones RH, Glower DD, Morris PB, Muhlbaier LH, Reves JG, Rankin JS; Influence of diabetes and mammary artery grafting on survival after coronary bypass. *Circulation.* 1991;84(suppl III):III-275-III-284.
69. Lawrie GM, Morris GC Jr, Glaeser DH; Influence of diabetes mellitus on the results of coronary bypass surgery: Follow-up of 212 diabetic patients ten to 15 years after surgery. *JAMA.* 1986;256:2967–2971.
70. Brunkwall JS, Bergqvist D; Prostacyclin release from the human saphenous vein in diabetics is lower than in non-diabetics. *World J Surg.* 1992;16:1141–1146
71. Singh SK, Desai ND, Petroff SD, Deb S, Cohen EA, Radhakrishnan S, Schwartz L, Dubbin J, Femes SE; Radial Artery Patency Study Investigators. The impact of diabetic status on coronary artery bypass

graft patency: insights from the radial artery patency study. *Circulation* 2008; 118(14 Suppl): S222–5.

72. Loop FD, Golding LR, MacMillan JP, Cosgrove DM, Lytle BW, Sheldon WC; Coronary artery surgery in women compared with men: analyses of risks and long-term results. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:383–390.
73. Brandrup-Wognsen G, Berggren H, Hartford M, Hjalmarson A, Karlson T, Herlitz J; Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J.* 1996;17:1426 –1431.
74. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Abdelnoor M, Gronseth K, Berg K, Malinow MR; Influence of serum lipoprotein (a) and homocysteine levels on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1994;74:1099 –1102.
75. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K; Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:517–527.
76. Meade TW; Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 1995; 16 (suppl A):31–35.
77. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC; Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–69.

78. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H; Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 47–55.
79. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ; Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285–95.
80. Van de Wal RM, van Brussel BL, Voors AA; Mild preoperative renal dysfunction as a predictor of long-term clinical outcome after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129: 330–5.
81. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
82. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR; Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112: 2735-52.
83. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.
84. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva,

Switzerland: World Health Organization: 1999. Available at: URL:
http://libdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf

85. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH; American college of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2002; 9: 236-52.
86. Balkau B, Charles MA; Comment on the provisional report from the Who consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) *Diabet Med* 1999;16 : 442-443.
87. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR; Impact of the Metabolik Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. *Circulation*. 2004;110:1245–1250.
88. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N; C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of incident cardiovascular events. An 8-Year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107:391-397.
89. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A. Chen RS. Association of the metabolik syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;109:42-46.
90. Zhang Y, Hong J, Gu W, Gui M, Chen Y, Zhang Y, Chi Z, Wang W, Li X, Ning G; Impact of the metabolic syndrome and its individual components on risk and severity of coronary heart disease. *Endocrine*. 2009 Jul 18. [Epub ahead of print]

91. Kajimoto K, Miyauchi K, Kasai T, Yanagisawa N, Yamamoto T, Kikuchi K, Nakatomi T, Iwamura H, Daida H, Amano A; Metabolic syndrome is an independent risk factor for stroke and acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 658-63.
92. Yilmaz MB, Guray U, Guray Y, Biyikoglu SF, Tandogan I, Sasmaz H, Korkmaz S; Metabolic syndrome negatively impacts early patency of saphenous vein grafts. *Coron Artery Dis.* 2006; 17: 41-4.
93. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; **340**: 115–126.
94. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW; Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; **107**: 499-511.
95. Blake GJ, Ridker PM; C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 37S-42S.
96. Libby P, Ridker PM; Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999; **100**: 1148-50.
97. Geluk CA, Post WJ, Hillege HL, Tio RA, Tijssen JG, van Dijk RB, Dijk WA, Bakker SJ, de Jong PE, van Gilst WH, Zijlstra F; C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis* 2008; 196: 372-82.

98. Park DW, Lee CW, Yun SC, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ; Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Heart*. 2007; 93: 1087-92.
99. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, Jahrbeck B, Sievers HH, Steinhoff J, Bartels C; Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*. 2003; 108: 1428-31.
100. Ho KJ, Owens CD, Longo T, Sui XX, Infantides C, Conte MS. C-reactive protein and vein graft disease: evidence for a direct effect on smooth muscle cell phenotype via modulation of PDGF receptor-beta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 295: H1132-H1140.
101. Danesh J, Whincup P, Walker M; Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; **321**: 199-204.
102. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000;**21**:1584-90.
103. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; **47**: 403-11.
104. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; **336**: 973-9.

105. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
106. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, Jahrbeck B, Sievers HH, Steinhoff J, Bartels C. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*. 2003; 108: 1428-31.
107. Christiansen JF, Hartwig D, Bechtel JF, Klüter H, Sievers H, Schönbeck U, Bartels C. Diseased vein grafts express elevated inflammatory cytokine levels compared with atherosclerotic coronary arteries. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77: 1575-9.
108. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1991; 325: 373-81.
109. Scranton R, Sesso HD, Stampfer MJ, Levenson JW, Buring JE, Gaziano JM. Predictors of 14-year changes in the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in men. *Am Heart J*. 2004; 147: 1033-8.
110. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 1991; 68: 1646-50.
111. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. Different clinical and coronary angiographic findings according to ratios of total cholesterol to

high-density lipoprotein cholesterol during the acute phase of myocardial infarction. *J Cardiol*. 2004; 43: 251–8.

112. Owens CD, Ridker PM, Belkin M, Hamdan AD, Pomposelli F, Logerfo F, Creager MA, Conte MS. Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg* 45: 2–9, 2007.
113. Owens CD, Rybicki FJ, Wake N, Schanzer A, Mitsouras D, Gerhard-Herman MD, Conte MS. Early remodeling of lower extremity vein grafts: inflammation influences biomechanical adaptation. *J Vasc Surg* 47: 1235–1242, 2008.
114. Ho KJ, Owens CD, Longo T, Sui XX, Ifantides C, Conte MS. C-reactive protein and vein graft disease: evidence for a direct effect on smooth muscle cell phenotype via modulation of PDGF receptor-beta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 295: H1132-H1140.