

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE**  
**GREFT OLARAK KULLANILMAK ÜZERE ÇIKARILAN**  
**RADIAL ARTERDE OLUŞAN SPAZMIN ÖNLENMESİNDE VE**  
**ÇÖZÜLMESİNDE RHO-A KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN**  
**ETKİLERİ**

**Dr. Olcay Murat Dişli**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2006**

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE**  
**GREFT OLARAK KULLANILMAK ÜZERE ÇIKARILAN**  
**RADİAL ARTERDE OLUŞAN SPAZMIN ÖNLENMESİNDE VE**  
**ÇÖZÜLMESİNDE RHO-A KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN**  
**ETKİLERİ**

**Dr. Olcay Murat Dişli**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Yrd.Doç.Dr. Öcal Berkan**

**SİVAS**  
**2006**

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (CÜBAP Proje No: T-267)

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen “ Tez yazım kılavuzu'na” göre hazırlanmıştır.

## TEŞEKKÜR

Tezin oluŐumunda her aŐamada bilimsel katkı ve yol gostericiliği yapan Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Öğretim üyelerinden, Prof. Dr. Kasım DOĐAN, Yrd. Doç. Dr. Öcal BERKAN'a Yrd. Doç. Dr. Őinasi MANDUZ'a Yrd. Doç. Dr. Nurkay KATRANCIOGLU ve tüm Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı araştırma görevlilerine,

Tezin laboratuvar ve sonuç aŐamasındaki büyük emek ve katkılarından dolayı Farmakoloji Ana Bilim Dalı Öğretim üyelerinden Doç. Dr. İhsan Bağcivan'a, Öğretim görevlisi Uzm. Dr. Bülent Saraç'a ve tüm Farmakoloji Ana Bilim Dalı araştırma görevlilerine Biyoistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. ZiyneŐ ÇINAR'a teşekkür ederim.

## ÖZET

Radial arter, günümüzde koroner arter bypass cerrahisinde internal torasik arterden sonra en sık tercih edilen arteryel grefttir. Bu çalışmada amacımız muskuler yapısı nedeniyle spazma yatkın olan ve bu nedenle peroperatif ve postoperatif dönemde çeşitli komplikasyonlara yol açan radial arterin spazmının önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında yararlı olabilecek ve rho- kinase inhibitörlerinin gevşetici etkinliğini ve olası etki mekanizmasını araştırmaktır.

Koroner arter bypass cerrahisinde greft olarak radial arter kullanılacak 30 hasta çalışmaya alındı. Dokular  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kasılarak  $10^{-6}$  M asetilkolin ile gevşeme cevapları alındı. Her doz cevap eğrisinden sonra yeni bir doz cevap eğrisi için 30 dakika beklenildi. Daha sonra  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kasılan dokularda Y-27632 ( $10^{-9}$  M ile  $10^{-4}$  M arasında) , Fasudil ( $10^{-9}$  M ile  $10^{-4}$  M arasında) ve sodyum nitroprusiad (SNP) ( $10^{-9}$  M ile  $10^{-5}$  M arasında) gevşeme cevapları alındı. Y-27632 ve fasudil gevşeme cevapları bir spesifik endotelial nitrik oksid sentaz inhibitörü (e-NOS) olan  $10^{-4}$  M L-NNA ve bir spesifik solubl guanilat siklaz inhibitörü olan  $10^{-5}$  M ODC varlığında tekrar edildi. SNP gevşeme cevapları da  $10^{-8}$  M Y-27632 ve  $10^{-8}$  M fasudil varlığında tekrar edildi. Gevşeme cevapları fenilefrin kasılmasına göre % gevşeme olarak ifade edildi. Fasudil ve Y-27632 maddesi varlığında SNP nin gevşemeleri  $3 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonda maksimuma ulaştı. Fasudil ve Y-27632 maddesi varlığında SNP gevşemelerinin pD<sub>2</sub> değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler değerlendirildiğinde, Rho-kinaz inhibitörleri fenilefrin ile kastırılmış, insan radial arter halkalarında konsantrasyona bağlı gevşemeler oluşturmuştur. Rho-Kinazın inhibisyonunun, arteriyel greft spazmına bağlı iskemik koroner sendromlu hastaların tedavilerinde tedavi edici yeni bir yaklaşım olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:**Koroner arter bypass cerrahisi, radial arter grefti, radial arter spazmı, Rho-A kinaz inhibitörleri

## SUMMARY

Radial artery is the most frequently used artery as a graft after internal thoracic artery in coronary artery by pass operations in recent times. Goal of this study is exploring relaxation effects and mechanism of rho-kinase inhibitors which can be useful in preventing spasm of radial artery and treating of radial artery spasm.

30 patients who radial arteries are going to be used as a graft were enrolled to study. Sample tissues were got from grafts and these tissues were stimulated with  $10^{-5}$  M fenilephrine and were relaxed with acetylcholine  $10^{-6}$  M. A half hour time period was kept between each dose response curve recording. Relaxations responses were recorded for Y-27632 (  $10^{-9}$  M –  $10^{-4}$  ), Fasudil (  $10^{-9}$  M -  $10^{-4}$  M ) and sodium nitroprussid (SNP) (  $10^{-9}$  M –  $10^{-5}$  ). Y-27632 and fasudil relaxation responses were repeated in L-NNA which is a specific endothelial nitric oxide synthase inhibitor and in ODQ which is a guanilate cyclase inhibitor. SNP relaxation responses were repeated in  $10^{-8}$  M Y-27632 and  $10^{-8}$  M Fasudil.

Relaxation responses is said percent according to phenylephrine spasm.

Rho- Kinase inhibitors were used for creating relaxation in radial arteries which were stimulated with phenylephrine and relaxations were created with rho kinase inhibitors. As a result we think inhibiting rko kinase can be a treatment in patients who are ischemic coronary syndrome because of arteriel graft spasm.

**Key words:** Coronary artery by pass surgery, radial artery greft, radial artey spasm, rho-a kinase inhibitors.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET .....	IV
SUMMARY .....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
I. ARTERİYEL GREFTLERİN FONKSİYONEL SINIFLAMASI .....	4
II. KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE KULLANILAN ARTERİYEL GREFTLER.....	6
III. ARTERİYEL GREFT FİZYOLOJİSİ .....	23
IV. KORONER ARTER CERRAHİSİNDE GREFTLERDE KULLANILAN ANTİSPAZMOLİTİK PROTOKOLLER.....	31
GEREÇ VE YÖNTEM .....	40
BULGULAR.....	43
TARTIŞMA .....	49
SONUÇ .....	578
KAYNAKLAR .....	59



## GİRİŞ

Miyokard yoğun olarak oksijen tüketen bir organdır(1). Miyokardın her 100 gramı için dakikada ortalama 60–90 ml kan gelir ve gelen kandaki oksijenin % 65-70'i tüketilir (2). Miyokarda oksijen sunumunu engelleyen vasospazmın oluşturduğu engelin ortadan kaldırılması fazla miktarda oksijen tüketen bu organ için en iyi tedavi yöntemidir(3).

Koroner arter cerrahisinin başlangıcından günümüze kadar olan en önemli değişim kullanılan greft tiplerinde olmuştur. İlk koroner bypass operasyonlarının çoğunda sadece safen ven greftleri kullanılmıştır. Az sayıda merkezde nadir olarak sol internal torasik arter (LİTA) grefti sol ön inen koroner artere (LAD) kullanılmıştır. Cleveland klinik tarafından 1985 yılında yayınlanan bir çalışmada geç dönem safen greftlerinin %45'inin, İTA greftlerinin ise % 92'sinin açık bulunması üzerine yeni arteriyel greftler aranmaya başlamıştır (4). Koroner arter cerrahisinde internal torasik arter ile birlikte radial arter (RA) kullanımı, sağ gastroepiploik arter ve inferior epigastrik arter gibi diğer arteriyel greftlerden daha sıklıkla kullanılmaktadır (5). Radial arter Carpentier tarafından ilk kez 1973 yılında serbest greft olarak kullandı. Radial arterin ilk kullanıldığı 1970'li yıllarda erken dönem açıklık oranı % 35 olarak tespit edildi (6). Bu oranın düşük olması, radial arterin dilate edilmesi ve hazırlanmasına bağlı sorunlardan dolayı ortaya çıkmıştı. Yeni farmakolojik spazmolitik ajanların devreye girmesi ve daha az travmatik çıkartma yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte, 1990'lı yılların başında yeniden kullanıma girmiş, olumlu erken ve orta dönem sonuçlarının yayınlanmaya başlamasıyla birlikte de kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Günümüzde cerrahi yöntemlerinin geliştirilmesi, kalsiyum kanal blokerleri gibi ajanların uygulama alanına girmesiyle beraber radial arter internal torasik arter (İTA)'den sonra en çok kullanılan arteriyel greft haline geldi (7). Günümüzde yaygın olarak kullanılan tam arteriyel revaskülarizasyon yöntemi, kliniğimizde de yüksek açıklık oranları nedeniyle tercih edilmektedir. Bu amaçla en iyi açıklık oranı olan İTA greftinin yanında birinci seçenek olarak radial arter greftini de rutin olarak kullanmaktayız.

Bu çalışmanın amacı, Rho-kinazın inhibitörlerinin radial arterdeki spazmolitik etkisini araştırmak, bunun sonucu olarak da, koroner bypass cerrahisi sırasında greft olarak kullanılan radial arterde oluşan vazospazma bağlı sorunların ortadan kalkmasına katkıda bulunmaktır.

## GENEL BİLGİLER

Koroner arter darlığına bağlı iskemik kalp hastalıklarında uygulanan cerrahi girişimler günümüze gelene kadar birçok önemli aşamalardan geçmiştir. Beck'in, 1935 yılında deneysel olarak pektoral kasın pediküllü flebini miyokardın etrafına dikmesi, 1951 yılında ise Vineberg'in ilk defa sol ventrikül miyokardı içine internal torasik arteri (İTA) yan dalları açık bir şekilde implante ederek miyokardiyal kanlanmayı sağlanması bu yöndeki çalışmalarda öncü olmuştur. 1968 yılında Green İTA kullanarak ilk koroner bypass serisini yayımlamıştır. Green'in başarılı sonuçlarının ardından ise İTA tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (3). Daha sonra Carpentier 1973'de radial arteri serbest greft olarak kullanmış, ancak elde edilen kötü sonuçlar nedeniyle uzun süre kullanılmasına ara verilmiştir (6). Günümüzde ise hem aterosklerozun dramatik şekilde artması, hem de radial arterin uzun dönemli açıklık oranlarının gösterilmesi nedeniyle, bu arterin kullanımı yeniden gündeme geldi.

Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde birinci sıradaki ölüm nedenini oluşturan koroner arter hastalığının gelişmesinde ateroskleroz temel rol oynamaktadır (1). Koroner aterosklerozisin, lipid metabolizmasıyla, özellikle de kolesterolle yakın ilişkili bir hastalıktır. Kandaki LDL kolesterol düzeyi ile kolesterol plağı gelişme riski doğru orantılı olarak artmaktadır.

Lezyon oluşumu ve progresyonu sırasında bir çok risk ve patolojik faktör rol alır. Bütün bunlar, arteriyel endotelde fonksiyonel değişikliğe, artmış lipid birikimine, enflamasyona ve sonuçta damar duvarı yanıtında değişikliğe yol açar. Bu sürecin devamlılığı ise kronik enflamatuvar yanıtın artmasına, bozulmuş duvar yapısına ve neticesinde damarın trombüsle tıkanması ile sonuçlanmaktadır.

Tersine kolesterol transportunun HDL kolesterol ile olduğu, dolayısıyla yüksek HDL konsantrasyonunun aterogenezinin birbiriyle sıkı ilişkide olduğu bilinmektedir. HDL'nin ateroskleroz oluşumu ile olan ters ilişkisi, kısmen tersine kolesterol transportu dışı faktörlere bağlıdır. Örneğin koroner arter vazospazmında önemli olan vazomotor tonusu etkiliyor olabilir veya LDL'nin

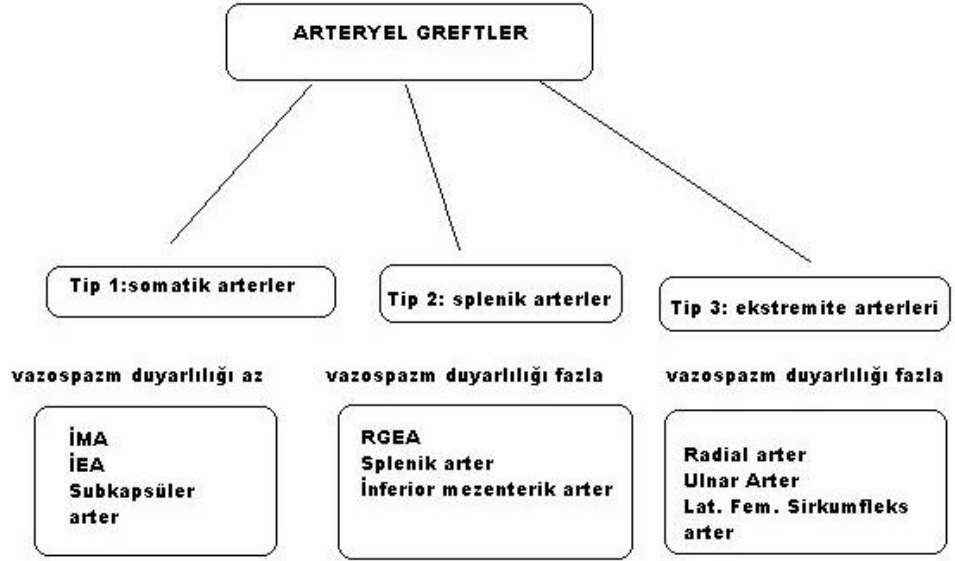
oksidlenmesini önleyebilir. Bu nedenle kolesterol birikimi ve ateroskleroz oluşumunu sadece tersine kolesterol transportu bozukluğuna bağlamak doğru olmaz. Ateroskleroz, çok erken yaşlarda, infantlarda mikroskopik olarak başlayabilen progresif bir hastalıktır. İnternal elastik membranda kırılma, dejenerasyon ve rejenerasyon, endotel hücrelerinde ve fibroblastlarda çoğalma ve mukopolisakkarid depolanması, sürecin görülen en erken lezyonlarıdır. Bu çok erken evrede lezyonlar çok küçük, hatta mikroskopik düzeydedir. İntimal aterosklerotik bir plağın rüptürü, ardından trombosit birikimi ve trombüs oluşumu, koroner aterosklerozun son evresinde kliniği kötüleştiren dominant mekanizma olup, nihayetinde damarın tam oklüzyonu ile sonuçlanır.

### **I. ARTERİYEL GREFTLERİN FONKSİYONEL SINIFLAMASI**

Arteriyel greftlerin anatomik yapıları, fizyolojik ile farmakolojik reaktiviteleri ve embriyolojik kökenleri birbirinden farklıdır. Arterlerin tüm bu özellikleri değerlendirilerek fonksiyonel olarak sınıflaması yapılmıştır(7)

Anatomik açıdan bakıldığında somatik arterler vücut duvarına kan veren arterlerdir. İnternal mammaryan arter bu arterlerin prototipini oluştururken interkostal arterler ve subskapular arter de bu gruba dahildir ve kontraksiyon özellikleri İTA'ya benzerlik gösterir. internal epigastrik arter muskuler yapıya sahip olmasına rağmen farmakolojik tavrı İTA'ya benzerlik göstermektedir ve embriyolojik kökeni de İTA ile aynıdır. Bu nedenle İnterior epigastrik arter (İEA)'i tip I arterler sınıfına almak uygundur. Splanknik arterler visseral organların kanlanmasını sağlarlar. Tip II arterlerin prototipini sağ gastroepiploik arter (RGEA) oluştururken, inferior mezenterik arter ve splenik arterler de bu sınıfa girmektedirler. Bu tip arterler vazospazma daha eğilimlidirler. Tip III arterler ekstremitelerde yer alırlar. Radial arterin prototipini oluşturduğu bu gruba ulnar arter ve lateral femoral sirkumfleks arter de girmektedir. Tip III arterler somatik arterler ile karşılaştırıldıklarında vazospastik potansiyelleri daha fazladır. Tip II ve tip III arterler vazospazma daha eğilimli olduklarından daha aktif farmakolojik müdahale gerektirirler. Arterleri relaksasyona göre değil de kontraksiyona uğrama özelliklerine göre sınıflamanın nedeni, relaksasyonun kontraktileteye bağlı olarak oluşmasıdır. Muhtemelen tip I arterler uzunluk ve çapları yeterli olduğunda greft olmaya en uygun arterlerdir (Şekil 1).

**Şekil 1: Arteriyel Greftlerin Fonksiyonel Sınıflaması(8)**



Günümüzde koroner bypass operasyonlarında arteriyel greftler, venöz greftler ve homogreftler kullanım alanı bulmuştur (Tablo 1).

**Tablo 1: Aortokoroner bypass operasyonlarında kullanılan greftler(8)**

	<b>Otogreft olanlar</b>	<b>Otogreft olmayanlar</b>
<b>Arteryel greftler</b>	İnternal torasik arter Radial arter Sağ gastroepiploik arter İnferior epigastrik arter Splenic arter Gastroduedonal arter İnterkostal arter Subskapular arter	Sığır internal torasik arteri
<b>Venöz Greftler</b>	Vena safena magna Vena safena Parva Sefalik ve bazilik venler	Homogreft vena safena manga

## **II. KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE KULLANILAN ARTERİYEL GREFTLER**

Koroner cerrahisinde başarıyı sağlayan etkenler arasında uzun süreli açıklık oranı sağlayan greftlerin seçilmesi de yer almaktadır. Koroner arter bypass ameliyatlarında greft seçiminde hastanın yaşı, kliniği, damar yapısı, greft uygunluğu ile birlikte cerrahın tecrübesi de tercihte belirleyici olmaktadır.

Erken ve geç dönemlerde en iyi sonuçların, yüksek akımlı bir sisteme yerleştirilen pediküllü arteriyel greftler ile alındığı gösterilmiştir. Bu yüzden pediküllü arteriyel greftleri mümkün olduğu kadar çok kullanmada yarar vardır.(9,10) Bunlar arasında, açık kalma oranı 15 yılda %90'ın üzerinde olan ve kullanımı ile hastaların yaşam süresinin uzadığı gösterilen(11) İTA grefti altın standartı oluşturur. İTA sol ön inen koroner arter için öncelikle tercih edilen grefttir. Sol ve sağ İTA kullanımları karşılaştırıldığında, sağ İTA'in açık kalma

oranının sol İTA'e göre biraz daha düşük olduğu saptanmıştır. Genç hastalarda sag İTA özellikle intermedier (İM) ve proksimal Obtüs Marjinal (OM) koroner arterler için transvers sinüsten geçirilerek kullanıldığı takdirde mükemmel bir greft oluşturmaktadır. İnsülin bağımlı diyabetik hastalarda sternum iyileşmesi ile ilgili sorunlar olabileceği için bilateral İTA kullanımından kaçınılmalıdır İTA'lar serbest arteryel greftler olarak kullanıldıklarında açıklık oranları, in situ kullanımlarına göre daha düşüktür(9,10) Radial arterlerin koroner cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaya başlamasından sonra bilateral İTA kullanımı azalmıştır. Kullanılan diğer arteryel kondütler: Radial Arter (RA), İEA ve Gastroepiploik Arterdir (GEA). İEA 'in açıklık oranlarının düşük olduğu görülmüştür ve kullanımı son derece kısıtlıdır. GEA ise bazı cerrahlar tarafından kullanılmakta, ancak çıkarılması için peritoneal boşluğun açılması gerektiğinden pek tercih edilmemektedir. Radial arter son zamanlarda yeniden kullanıma girmiştir ve arteryel kondütler arasında ikinci en iyi seçeneği oluşturmaktadır. Bir veya iki İTA ile birlikte bir veya iki radial arter kullanılarak tam arteryel revaskülarizasyon sağlanabilmektedir. Radial arterin proksimali aort üzerine anastomoz edilebileceği gibi İTA veya safen ven üzerine uç yan şekilde dikilerek bir Y-greft de oluşturulabilir. Kalın duvarlı olan aortalarda aortotomi yaptıktan sonra dikilen bir yama (safen, perikard) üzerine proksimal yapılması tarif edilmişse de yaygın olarak kullanılmamaktadır Büyük safen ven, hızla çıkarılabilmesi, hazırlanmasının kolay olması ve mükemmel bir inflow sağlayabilmesi özelliklerinden dolayı koroner cerrahisinin ilk gününden beri kullanılmaktadır. Daha az invaziv olarak endoskopik ven çıkarma tekniklerinin gelişmesi ve kolesterol düşürücü ajanların ve antikolinesteraz inhibitörlerinin düzenli kullanımı ile daha iyi sonuçlar alma ihtimalinden dolayı son zamanlarda bu greftin kullanımında bir artış olmasına rağmen, uzun dönem açık kalma oranları hiçbir zaman arteryel greftler ile mukayese edilemez. Kondütlerin çıkarılma sırasında oluşabilecek hasarlara dayanıklılığı da farklılıklar göstermektedir. İTA ve safen venlerden anastomoz öncesi alınan örneklerde yapılan elektron mikroskopik incelemelerde; venlerde açığa çıkmış kollajen fibrilleri ile beliren büyük trombojenik intimal defektler tespit edilirken, arteryel kondütlerde herhangi bir endotel hasarına

rastlanmamıştır(12). İTA ve safen venlerin lipid ve glikozaminoglikan içeriklerine bakıldığında; safen venlerde daha fazla aterojenite tespit edilmiştir . Ayrıca pediküllü İTA greftleri zaman içerisinde akım adaptasyonu gösterebilmektedirler ve geç dönemde çekilen anjiyografilerde çok genişlemiş oldukları görülebilmektedir(13).

### **1- İnternal Torasik Arter**

LAD arterine yapılan anastomozlarda İTA greftlerinin açıklık oranlarının ven greftlerine ve diğer arterlere göre daha iyi olması, en iyi seçenek olma özelliğini halen devam ettirmektedir. İnternal torasik arterin sahip olduğu farklı moleküler ve hücresel nitelikler ateroskleroza karşı benzersiz bir direnç ve çok yüksek uzun dönem açık kalma oranlarına katkıda bulunmaktadır. internal torasik arterde vazo vazorum yoktur. Hücre migrasyonunu ve ardından hiperplazi başlangıcını engelleyen yoğun, non-fenestre, intakt bir internal elastik lamina vardır. Az sayıda düz kas hücresi içeren ince bir medya tabakası olması nedeniyle çok az bir vazoreaktivite oluşur. Bu az sayıdaki düz kas hücrelerinde bile değişik biyokimyasal işlevler ve yapısal özellikler gösteren hücre grupları mevcuttur. İTA histolojik olarak az sayıda düz kas hücresi içerir ve daha çok elastik yapıdadır. Fenestrasyon gösteren 8–18 elastik lamelden oluşan media, distal bölümde muskuler yapı özelliği kazanmaya başlar.

Media tabakasındaki elastik lamellerin miktarı intimal hiperplazi derecesinde etkilidir. Muskuler segmentte intima elastik segmente göre belirgin derecede daha kalındır (14,15). Ayrıca İTA'nın tamamen veya kısmen olarak çıplak şekilde hazırlanması, internal elastik laminanın iatrojenik hasar görmesine ve intimal hiperplazinin uyarılmasına neden olabileceğinden dolayı önerilmemektedir.

Sol İTA-LAD arter greftlerinin açık kalma oranları postoperatif 10 ila 20 yıllar için bile %90 üzerinde bildirilmektedir. Ancak göğüs deformitesi, irradiasyon, malignensi, asbestosis İTA kullanımını için kontrendikedir. Yaş ise İTA için kontrendike değildir.



## **2- Gastroepiploik Arter**

GEA son yıllarda kullanım oranlarında düşme olmakla birlikte İTA ve Radial Arterden sonra 3. tercihte kullanılan arteriyel grefttir. Başka uygun arteriyel kondüit bulunamayan reoperasyonlarda da bir seçenek olmaktadır. Genellikle pediküllü greft olarak kalbin inferior ve lateral duvarlarını revaskülarize etmek amacıyla kullanılır. Çapının 1.5 mm 'den az olması ve flowun dakikada 120 cc'den az olması patensi oranlarını azaltır. RGEA ile yapılan hücrel ve fizyolojik çalışmalar bu kondüitin biyolojik özelliklerinin İTA'e hemen hemen eşit olduğunu göstermesine rağmen çap sorunu ve vazospazm eğilimi ciddi bir sorun olmaktadır. Sirkumferansiyal elastik lamel sayısı İTA'nın elastomuskuler bölümü ile benzerlik gösterir (16). RGEA ve İEA mediası daha çok muskuler yapıdadır.

## **3- İnférieur Epigastrik Arter**

Eksternal iliyak arterin dalı olan İEA'in ve media tabakası muskuler yapıdadır. Fizyolojik vazoreaktivite özelliği oldukça tatminkar olmasına rağmen çok sık kullanılmayan bir serbest arteriyel grefttir. Erken açıklık oranı % 57 – 97,8 arasındadır (17, 18).

## **4- Radial Arter**

Radial arterleri, koroner bypass için ilk defa Carpentier 1971 yılında kullanmıştır. Fakat iki yıl sonra yapılan kontrol anjiyografilerinde greftlerde %35 oranında daralma yada tıkanma saptanması üzerine hayal kırıklığına uğrayarak, erken greft başarısızlığını denerve olmuş arterin spazmı ile izah etmiş ve bu greftin kullanılmaması gerektiğini kabul etmiştir(19). Bu durum muhtemelen radial arterin çıkarılma tekniği, yüksek basınçla şişirilmesi ve hazırlanması ile ilgilidir. İlk sonuçların kötü olmasından dolayı radial arter uzunca bir süre greft olarak kullanılmamıştır. Radial arterin mediası tamamen muskuler yapıya sahip olup, hafif-orta intimal hiperplazi varlığı gözlenmiştir(19). Sirkumferansiyal elastik laminadaki fenestrasyonların ortalama sayısı İTA'nın elastikomuskuler kısımları ile benzerlik göstermektedir ve tüm seyri boyunca hemen hemen sabittir:  $45 \pm 28$ . İntima ve mediyanın ortalama kalınlığı

529 ± 52µm iken, vazo vazorumlar radial arterlerin büyük çoğunluğunda adventisya ile sınırlıdır.

Fakat ilk kullanıldığından 18 yıl sonra beklenmedik şekilde mükemmel uzun dönem sonuçlar saptanması, hatta hemen ameliyat sonrası dönemde yapılan koroner anjiyografide tıkalı olduğu saptanan üç hastanın ise 15 yıl sonra yapılan kontrol anjiyografilerinde açık olduklarının görülmesi, ilgiyi tekrar radial arter kondütleri üzerine çekmiştir. Birkaç deneyimden öteye gitmeyen 1970'li yılların başındaki hasta sayılarının yerine 1990 yılı başlarında bir çok merkezde tam arteryel revaskülarizasyon mantığını yerine getirebilmek için tekrar radial arter kullanılmaya başlanmıştır. Radial arter diseksiyon tekniği değişmiş, arter satellit veniyle beraber bir bütün halinde, prob kullanılmadan, kan ve papaverinle düşük basınçla dilate edilerek ve topikal olarak antispazmolitik ilaçlar kullanılarak hazırlanmaya başlanmıştır.

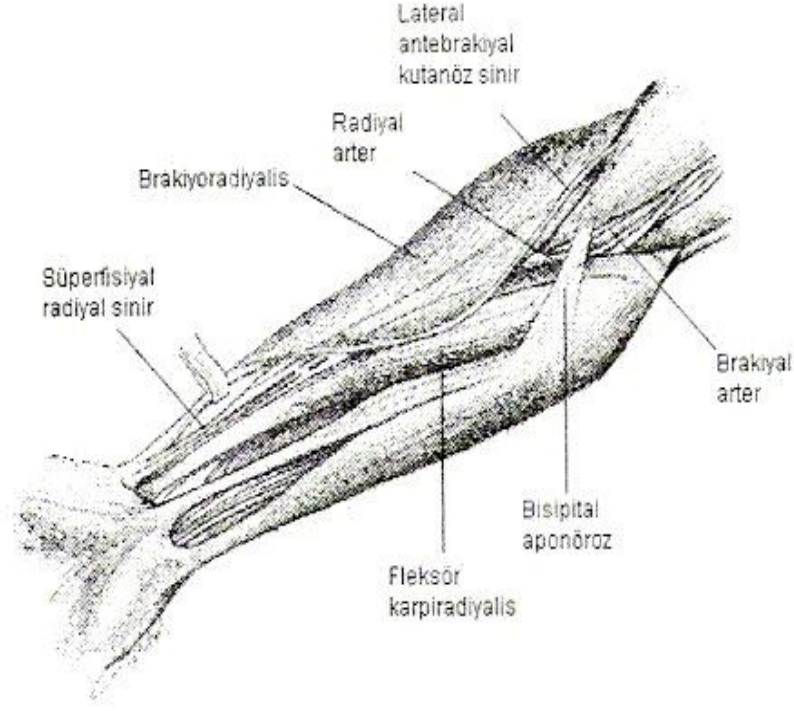
Böylece uygun olmayan venlere karşın radial arter greft olarak tekrar kullanım alanına girmiştir. Calafiore ve arkadaşları 1995 yılında orta dönemde takiplerini yaptıkları 148 hastanın anjiyografik kontrollerinde erken açıklığın (7-30 gün) % 100, geç açıklığın (6 ay-2 yıl-ortalama 14 ay) ise % 94,1 olduğunu saptamışlardır.(21) Günümüzde radial arter greftlerinin kullanımı yeniden popülerite kazanmış ve İTA'den sonra tercih edilen arteryel kondüt haline gelmiştir. Olumlu erken ve orta dönem sonuçlarının yayınlanmaya başlamasıyla birlikte radial arterin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Günümüzde iki arteryel greft kullanımı ile sonuçların daha iyi olduğunun görülmesi ve total arteryel revaskülarizasyona artan ilgi, özellikle İTA'in bilateral radial arter ile kombine kullanımı ile tam arteryel revaskülarizasyon şansını arttırmıştır(22) Bilateral radial arter kullanımının artması ile tam arteryel revaskülarizasyon yapılırken bilateral İTA kullanımı azalmıştır. Ülkemizde ilk radial arter kondüt 1994 yılında Dr.Doli Kalangos tarafından Siyami Ersek Kalp Cerrahisi Merkezinde bir hastaya kullanılmıştır. Daha sonra 1997 yılında Florence Nightlingale Hastanesi'nde seri halinde klinik uygulamaya başlanmıştır.

**Radial Arter Anatomisi:** Safen venin aksine, radial arter yüzeysel seyretmez ve bu greftin güvenle çıkarılabilmesi için ön kol anatomisi hakkında yeterli bilgi sahibi olunması gerekmektedir. Ön kolun anterior yüzü iki humeral

epikondilden bilek kıvrımına dek uzanır ve üç bölüme ayrılarak anatomisi, yüzeysel belirleyici noktaları kolaylıkla anlaşılabilir: proksimal, orta ve distal kısımlar. Radial artere tüm trasesi boyunca iki yandaş ven eşlik eder ve bu venler antekübital fossada sefalik vene dökülürler. Radial arter seyri boyunca proksimal kısımda en derinde yer almaktadır ve tamamiyle brakioradial kas ve perivasküler yağ dokusu ile örtülüdür.

Radial arter, A. brakialis' in iki uç dalından biridir. Fossa kubiti' de kollum radii düzeyinde başlar. M. brakioradialis ve ön kolun derin kasları arasında kalarak aşağı ve dış yana doğru ilerler. Radial arterin üçte bir orta parçasının dış yanında n. radialisin ramus süperfisiyalis'i bulunur. Proksimal kısmın disseksiyonu sırasında brakioradial kas laterale çekilmeli, ancak yandaş venleri ve perforan dalların zarar görmemesi için bu dikkatle yapılmalıdır. Radial arter bu kısma biceps tendonunun medialinde ve bisipital aponörozun lateralinde girer (Şekil 2). Arterin çıkarılması sırasında yapılacak disseksiyon medialde yer alan yapıların zarar görmemesi için bu yapılar (brakial arter, ulnar arter, median sinir) bisipital aponörozun lateralinde kalmalıdır.

## Şekil 2: Radial arter anatomisi (8)



Ramus superfasiyalis fasikulus posteriordan çıkan n. radialis'in iki uç dalından biridir. Avuç içi tenar bölgesinin bir kısmı ve el sırtının duyusal siniridir. Duyusal lifler taşıyan bu sinir özellikle orta bölümde radial artere yakın seyretmektedir. Bu bölümde n. kutaneus antebraki lateralis ve ramus superfisialis radial arterin dış tarafında ve m. brakioradialis' in altında seyrederek. Distalde ise radial arterden uzaklaşarak m. brakioradialis tendonunun altından dorsale doğru gitmektedirler. N. kutaneus antebraki lateralis, plexus brakialise ait fasikulus lateralisten ayrılan n. muskulokutaneus' un uç dalı olup ön kol radial taraftaki volar yüzün yüzeysel seyreden duyusal siniridir.

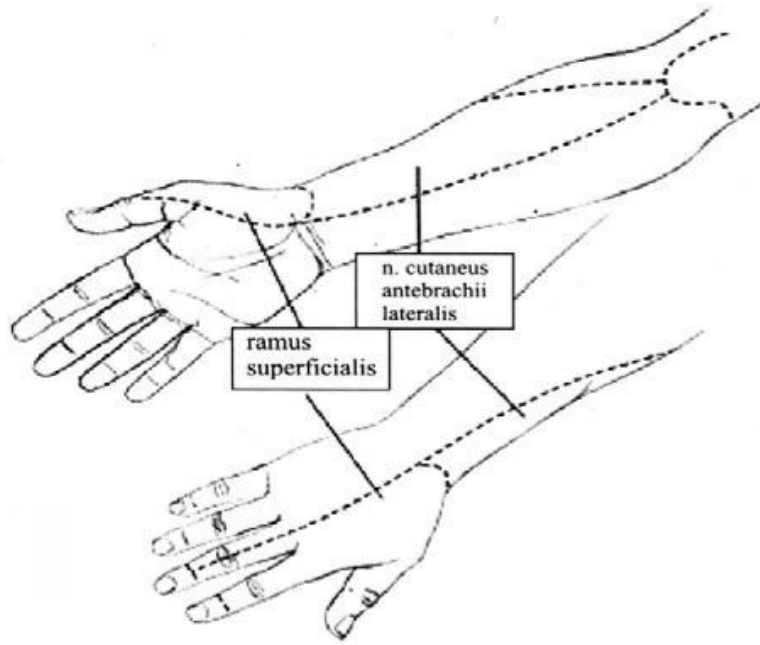
Orta kısım, antekübital fossanın distalinden başlar ve brakioradial, fleksör karpi radial ve fleksör karpi ulnar kasların gövdelerinin tendonlarıyla birleştiği yere dek uzanır. Bu distal uç genellikle el bileği kıvrımının yaklaşık dört parmak proksimalinde yer alır. Orta kısımda radial arterin lateralinde brakioradial kas, medialinde ön kolun superfisyal fleksör kas grubu yer alır. Orta kısımda brakioradialis kasının lateral kenarı düzleşerek radyus kemiği ile aynı hizaya geldiğinden, bu kısımda radial arterin nabzı brakioradialis kasının

altından çıktığı yerde hissedilebilmektedir. Lateral antebrakiyal kutanöz sinir ve radial sinirin superfisyal dalı en çok orta kısımda zarar görme riski altındadırlar. Orta kısmın sonlarında radial sinirin superfisyal dalı radial arterden ayrılarak kolun dorsal kısmına geçmek üzere brakioradial kasın tendonu altına girer. Radial arter ve radial sinirin superfisyal dalının orta kısımda yakın ilişki içinde olmasından dolayı dikkatsiz disseksiyon ve brakioradialis kasının laterale fazla çekilmesi sinire zarar verebilir, el sırtında ve baş parmakta disestezi ile sonuçlanabilir. Lateral antebrakiyal kutanöz sinir brakioradial ve fleksör karpi radial kasların fasyalarının kılıfı üzerinde yer alır. Bu kılıf bu iki kasın arasından açılarak brakioradial kasın laterale çekilebilmesi sağlanır. Lateral antebrakiyal kutanöz sinir, fasyalar ayrıldıktan sonra lateral kısımda kalmalıdır. Bu manevra ile lateral antebrakiyal kutanöz sinir otomatik olarak operasyon sahasından çekilmiş olur. Ön kolun alt kısmında a. radialis, radiusun ön yüzündedir ve yalnızca fascia ve deri ile örtülüdür. Burada arterin dış yanında m. brakioradialis'in tendonu, iç yanında m. fleksör karpi radialis'in tendonu vardır. Radial arter nabızı bu noktadan palpe edilir. Distal kısımda radius kemiğinin lateral kısmında stiloid çıkıntı palpe edilebilmekte ve bunun medialinde lateralde fleksör karpi radialis longus ve medialde palmaris longus kaslarının tendonları yer almaktadır. Distal kısımda radial arter sadece cilt altı derinliğinde, lateralde brakioradial kasın tendonu ve radius kemiği, arkada fleksör pollicis longus kası ve medialde fleksör karpi radialis kasının tendonu tarafından oluşturulan kanalın içinde yer alır. Radial arterin dorsolateral ve dorsomedialinden çıkan perforan dalların zarar görmesi riskinin en fazla olduğu kısım distal kısımdır, çünkü bu kısımdaki dallar daha ince, kısa ve hassastırlar.

Radial arter greftinin hazırlanması sırasında iki sinir ile karşılaşılır; lateral antebrakiyal kutanöz sinir ve radial sinirin superfisyal dalı (Şekil 3). Lateral antebrakiyal kutanöz sinir muskulokutanöz sinirin bir dalı olup, ön kolun anteriorunun lateraline duysal innervasyon sağlar. Bu sinir dorsal ve anterior dallarına ayrılmadan önce sefalik venin altında yer alır. Anterior dalı ön kolun proksimal kısmına biceps ve brakialis kaslarının fasyasındaki bir açıklıktan girer. Distale ilerledikçe ön kolun fleksör kasların fasyasını delerek yol alır. Radial sinirin superfisyal dalı el sırtının ve başparmağın lateral

kısının duysal innervasyonunu sağlar. Radial arter ve radial sinirin superfisyal dalı orta kısma lateral kısımda brakioradial kas, medialde fleksör karpi radial kas ve arkada pronator teres kası tarafından oluşturulan bir kılıf içinde girerler. Radial sinirin superfisyal dalı ön kolun anteriorunda radial arter ile yakın komşuluktadır, proksimal ve orta kısımlarda her ikisi de brakioradial kasın altında yer alır. Distal kısma ilerledikçe sinir brakioradial kasın tendonunun altına kayar ve ön kolun ve elin dorsal kısmına girer.

**Şekil 3: Radial artere komşuluk gösteren duysal sinirlerin innervasyon alanları. (8)**



Radial arterin çıkarılması sırasında radial sinirin superfisyal dalına dikkat edilmelidir. ancak normal olarak bu sinirin radial arter çıkarılması sırasında görülmemesi gerekir. Eğer görülüyorsa brakioradial kas laterale çok fazla çekilmiş demektir ve bu da sinire zarar gelmesi riskini arttırmaktadır. Radial arter ortalama 20 cm uzunluğunda 1,5–3 mm çapında muskuler bir arterdir. Tip 3 gruba dahil olan radial arterin internal torasik arter, inferior epigastrik arter gibi Tip 1 elastik arterlerden yapısal farkı, media tabakasının daha kalın ve bu tabaka içindeki miyositlerin çok sıkı organize olmasıdır. Buna karşın internal torasik arterin tunika mediasındaki miyosit organizasyonu düzensizdir. Radial arterde internal torasik artere göre potasyum iyonu,

serotonin, tromboksan A<sub>2</sub> ve norepinefrine karşı daha şiddetli bir kontraksiyon cevabı saptanmıştır (23). Radial arterin muskuler yapısı ve trombosit aktivasyonunu uyaran kontraktıl özelliklerinden dolayı spazma yatkındır. Bu nedenle cerrahi disseksiyon esnasında radial arterin spazma uğraması kaçınılmazdır(24).

### **RADİAL ARTERİN GREFT OLARAK HAZIRLANMA TEKNİĞİ**

Radial arter non-dominant koldan çıkarılır. Radial arter çıkarılması işlemine İTA 'nın çıkarılması ile aynı anda başlanır. Diğer greftlerin yetersiz olduğu özellikle tekrar yapılan koroner bypass cerrahisinde bilateral radial arter çıkarılabilir. Radial arter çıkarımı için seçilen kolda, ulnar arter kan akımları, invaziv veya noninvaziv testlerle operasyon öncesi değerlendirilir. Ulnar arter dolaşımı yetersiz ise radial arter çıkarımı kontrendikedir.

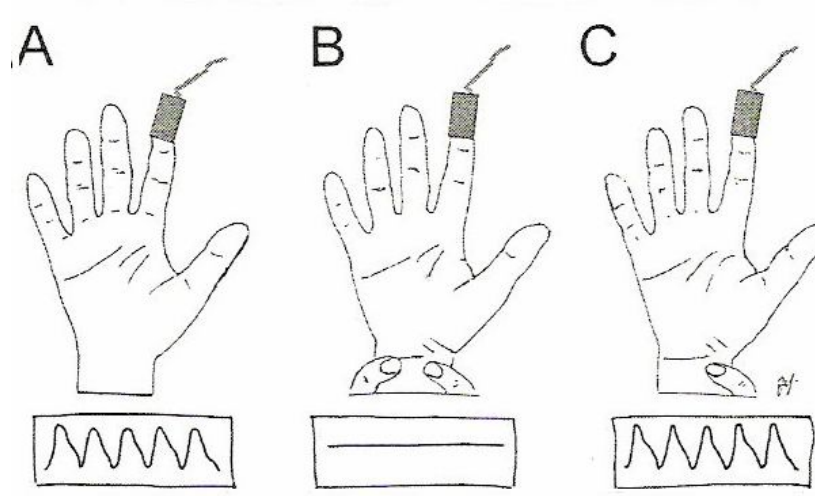
Radial arter, ön kol volar yüzde bir çok anatomik yapılarla komşudur ve derin seyretmektedir. Ön kol anatomisinin bilinmesi katların yanlış disseksiyonunu engellemekte, yara iyileşmesini hızlandırmakta ve postoperatif duyuşal, motor ve iskemik komplikasyonların oluşmasını önlemektedir. Özellikle üç duruma dikkat edilmesi gerekmektedir. Bunlar insizyon ya da disseksiyon sınırlarını oluşturan anatomik yapıların tanımlanması, ön kol volar yüz duyu sinirlerinin anatomik yerlerinin bilinmesi ve korunması ile radial arter dallanma noktalarının ve korunması gereken dallarının bilinmesidir (25).

**1. Radial Arter Kullanımında dikkat edilecek hususlar:** Ulnar arter elin ve ön kolun kanlanması sağlamakta iken, ulnar arterin bir dalı olan interosseöz arter ön kolun beslenmesini sağlamaktadır. Radial arterin çıkarılması, oklüde olması veya hasar görmesi durumunda ekstremitenin kanlanması ulnar arterin kollateralleri yoluyla olmaktadır. Bu nedenle operasyondan önce ulnar arterin akımının yeterli olup, olmayacağı iyi değerlendirilmelidir.

Allen testi ulnar arterden yeterli kollateral akım varlığını tespit için kullanılmaktadır. Bu testte radial ve ulnar arterlerinin akımının bilek seviyesinde uygulanan baskı ile kesilmesinden sonra hastanın bir dakika boyunca elini kuvvetli bir şekilde sıkması istenir. Amaç avuç içinde mevcut

kanın mümkün olduğunca boşalmasıdır. Daha sonra radial arter üzerindeki baskı kaldırılmadan ulnar arter üzerindeki basınç kaldırılır ve ele kan akımı gözlenir. Fonksiyone arteriyel yapısı olan bir kişide, elde normalde olandan daha fazla kırmızılık oluşması gerekmektedir ( Şekil 4).

**Şekil 4: Randall Wolf tarafından modifiye edilmiş Allen testi uygulanması (8)**



Terminolojideki hataları önlemek için Allen ulnar arterde tıkanıklık mevcudiyetini belirterek testi tanımlamaktaysa da, pozitif test ulnar arterde darlık varlığını negatif test ise darlığın olmadığını belirtmek için kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalar yanlış pozitif sonuçlar elde edilebildiğini bildirmiş ve test sonuçları pozitif olan hastalarda doppler ultrasonografi ile yeterli ulnar akımın varlığını göstermişlerdir. Şüpheli Allen testi olan hastalarda doppler ultrasonografi ile değerlendirme yapılarak radial arterin kullanılması akla yatkın gözükmemektedir. Nabız akım ölçümleri, oksimetrik pletismografi ve fotopletismografi ile ulnar arter akımının yeterliliği değerlendirilebilmektedir.

Renal yetmezliği olan hastalarda açılacak bir arteriyo-venöz fistül için radial arteri korumak yerinde olacaktır. Diyabetli hastalarda radial arterde zaman zaman medial non-obstrüktif kalsifikasyonlar görülebilmektedir. Nadir hastalarda radial arterde aterom plakları gözlenebilir. Kalsifikasyon varlığında radial arteri kullanmaktan kaçınılmalıdır. Redo hastalarda radial arterin distal



kısımında fibroz gözlenebilir. Radial arterin kullanılmaması gereken hasta grubu genelin ancak %2'sini oluşturmaktadır. Radial arter çıkarılacak kola venöz veya arter kateteri yerleştirilmemelidir. Bilateral radial arter çıkarılacağı durumlarda femoral arterden kan basıncı takip edilir. Kol çevresel olarak boyanır, el steril olarak sarılır veya eldiven giydirilir. Kol hasta ile 90° açıda olacak şekilde bir kol tahtasının üzerine yerleştirilir. Sol koldan radial arter çıkarılırken aynı zamanda LİTA, sağ koldan radial arter çıkarılırken de RİTA hazırlanabilmektedir.

**2. İnsizyon sınırlarının tanımlanması ve cerrahi teknik:** Brakioradial kas ile biceps tendonunun birleştiği antekübital fossanın alt ucundan başlayan cilt kesisi, brakioradial kasın kavisine uyarak yaygın bir "S" harfi şeklinde (minimal skar oluşması için) devam ederek distal de fleksor karpi radialis tendonu ile radial kemik stiloid çıkıntısı arasında bileğe 1-1,5 cm kala sonlandırılır. Bu kesi yapılırken özellikle lateral antebrakiyal kütanöz sinire dikkat edilmelidir. Cilt altı, cilt kesisi ne uygun şekilde açılır ve distalde radial arter, arter-sinir kapsülünün içerisinde gözlenir, proksimal de ise brakioradial kas grubunun altında yer alır. Fleksor karpi radialis fasyası ile brakioradial fasyaları, önkolun cilt inervasyonunu sağlayan, lateral antebrakiyal sinir lateralde bırakılacak şekilde ayrılır. Bu sayede fasya içerisinde yer alan sinir, diseksiyon boyunca cerrahi sahadan uzak kalacaktır. İki kası birbirinden ayıracak şekilde bir ekartör yerleştiğinde, radial arterin tamamı kolayca ortaya çıkar. Elin ilk üç parmağının cildini inerve eden süperfisyel radial sinir, radial artere distal 1/3 kısımda komşudur. Radial arter en kolay orta 1/3 bölümde diseke edilir( şekil 5).

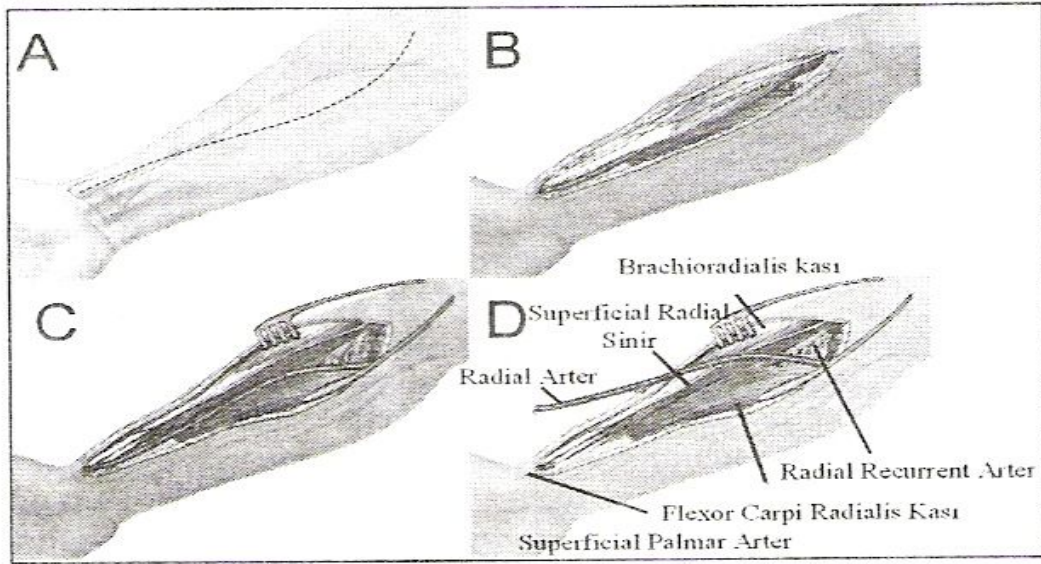
Bu bölgede alttan ve üstten serbestlendikten sonra diseksiyon önce distale sonra proksimale devam ettirilir. İTA'de olduğu gibi eşlik eden doku ve her iki yandaş veni ile birlikte diseke edilmelidir. Radial arter hiçbir zaman tutulmaz, gerekirse yandaş venilerinden tutularak hafifçe çekilebilir. Distalde yan dallar daha ince, kısa ve sık iken (diseksiyon sırasında dikkat edilmelidir), proksimalde daha kalın ve daha seyrek. Distalde süperfisyel radial sinir ve proksimal de lateral antebrakiyal sinirin korunması postoperatif his kusurları açısından önemlidir. Bu sinirin hasarı dorsal tenar hissizliğe neden olur. Radial

arteri çıkarılan hastaların %25'inde oluşabilen parestezi ve hissizliğin geçici olduğu çeşitli yayınlarda belirtilmiştir.(26,27) Subkutan dokuların ayrılmasından sonra brakioradialis ve fleksör karpi radialis kaslarının arasından fleksör kasların fasyası açılır. Lateral antebrakiyal kutanöz sinirin fasyal divizyonun lateralinde kalmasına dikkat edilirse divizyonun tamamlanmasından sonra fasyal tabaka ve sinir kendiliğinden laterale, operasyon sahasının dışına çıkar(28). Musküler fasyanın ayrılması, brakioradial ve fleksör karpi radialis kaslarının laterale çekilmesi ile radial arter ön koldaki seyri boyunca açığa çıkar. Radial arter seyri boyunca en kolay olarak brakioradial kasın altından çıktığı orta kısımda görülebilir, bu nedenle disseksiyona buradan başlanması kolaylık sağlayacaktır. Kollateral dallar metal klipsler kullanılarak ayrılır ve radial arter yandaş venleri ile birlikte mobilize edilir(29). Öncelikle radial arterin distal kısmının divizyonu gerçekleştirilir. Bu şekilde radial arter güdüğünde nabız gözlenerek ulnar arterin elin dolaşımına katkısı tekrar değerlendirilmiş olur. Proksimal divizyon brakial artere kadar uzatılabilir, ancak bu kısmın bağlanması sırasında ulnar artere zarar verilmemesine dikkat edilmelidir(30). İki anatomik işaret brakial arter ayrımının yakın olduğunu gösterir: bunlar rekürren radial arter dalı ve radial arter etrafındaki yoğun venöz ağdır. Proksimal divizyonun brakial bifurkasyonun en az 1 cm distalinden yapılması tavsiye edilmektedir.

Allen testi tereddütlü olan hastalarda radial arter bulldog klemp ile oklüde edilerek tekrar parmaktan saturasyon kontrolü yapılmalıdır. Literatürde radial arterin alınmasından sonra kolda oluşmuş bir vasküler komplikasyona rastlanmamıştır. Çok nadir olan basit nörolojik yakınmaların (parezi-parestezi) tamamı 3 ay içinde düzelmiştir. Radial arter distali süperfisyel palmar arter korunacak şekilde 3/0 ipek ile ligatüre edilir. Arter, ligasyonun proksimalinden kesilir ve içerisinde 5 mg verapamil, 5.000 Ü heparin, 5 mg nitrogliserin ve 10 cc izotonik serum bulunan bir kaba 50 cc kadar kanaması sağlanır. Bu solüsyon yan dalların kontrolü ve radial arteri muhafaza etmek için kullanılır. Radial arter çıkarıldıktan sonra tüm tedbirlere rağmen bir iskemi oluşursa bypass yapabilmek için gerek distal gerekse proksimal uçtan birer cm bırakılması uygun olur. Radial arterin yan dallarının kontrolü, hazırlanan solüsyon ile yapı-

ılır. Daha sonra içerisine angiocath ile 5 mg verapamil verilerek proksimaline bir buldog klemp konularak, kullanılıncaya kadar hazırlanan kan içerisinde 30°C sıcaklıkta korunur. Proksimal ve distal güdükler transfiksasyon dikişleri veya ilave klipler ile desteklenebilir. Kanama kontrolünü takiben açılan fasyalar tek tek dikişler ile yaklaştırılır. Ön koldaki insizyon operasyonun sonunda, protamin sulfatın verilmesinden sonra kapatılır. Cilt altı 3-0 polyglactine ve cilt de 3-0 prolen dikiş ile intrakütan olarak kapatıldıktan sonra elastik bandaj ile sargılanır ve ameliyata rahat bir şekilde devam edebilmek için kol vücudun yanına getirilerek masaya tespit edilir.

**Şekil 5: Radial arter çıkarımında uygulanan cilt insizyonu ve exposure. (8)**



Radial arter çıkarılmasını takiben kompartman sendromu çok nadir olarak gelişir. Ancak erken dönemde tanınmaz ve tedavi edilemez ise yaygın kas kaybı ile birlikte distal iskemik hasara yol açabilir. Radial Arter greft alınan yerlerde yara enfeksiyonu gelişmemesinin hasta morbiditesini ve maliyetleri (hasta kalış süresi, pansuman, ilave cerrahi gereksinimi vb) olumlu yönden etkilediği gösterilmiştir. Son zamanlarda radial arter çıkarılmasında endoskopik teknikler de kullanılmaktadır (31).

**3. Radial arter dalları:** Biseps tendonu ve bisipital aponöraz antekübital fossada ters V şekli oluşturarak birleşirler. Bu ters V radial arterin ön kolun

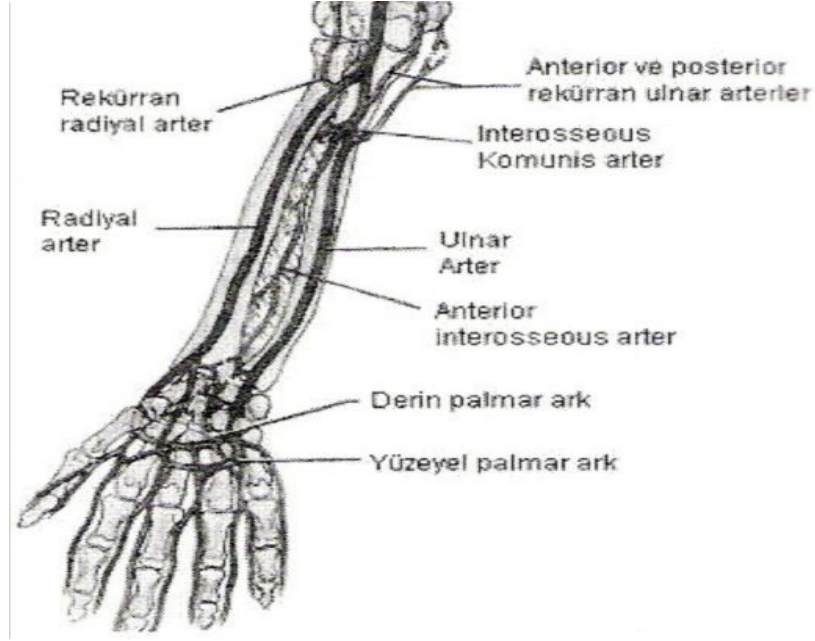
anterior yüzündeki ilk büyük dalı olan reküran radial arter dalının ayrıldığı yerdir. Reküran radial arter bisipital aponözün 1 cm distalinde radial arterden çıkarak proksimale döner ve ön kolun ekstansör kas grubunu besleyen sayısız dallar verir. Radial reküran arterin çıkış yeri, radial arter greftinin çıkarılışı sırasındaki disseksiyonun proksimal sınırını belirler. Acar ve arkadaşları bu dalın divizyonunda sakınca görmemektedirler. Kontrol anjiyografilerde bu geniş ve ön kol ekstansör kas grubunu besleyen dalın geliştiği hatta radial arterin yerini aldığı tespit edilmiştir. Biz kliniğimizde bu yan dalın korunmasına önem vermekteyiz.

Radial arterin ön kol anterior yüzdeki ikinci büyük dalı superfisyal palmar arterdir. Superfisyal palmar arter distal kısmında radial arterden çıkarak elin superfisyal palmar arkına katılır. Superfisyal palmar arter, radial arter çıkarılmasının distal sınırını belirler ve normal olarak operasyon sırasında görülmemelidir. Operasyon sahasında görülmesi durumunda superfisyal palmar arterin kesilmemesi gerekir.

Bu iki ana dalın yanı sıra radial arter, ön kolu ve eli besleyen bir ağ oluşturan sayısız perforan dallar verir. Bu dallar düzensiz bir şekilde ve çoğunlukla radial arterin dorsal yüzünden çıkarlar. Radial arterin proksimal yarısında ortalama 4.2 (0 ile 10 arası) dal varken, distal yarısında ortalama 9.6 (4 ile 14 arası) dal bulunur. Proksimal kısımda bulunan dallar daha uzun, büyük ve belirgin; distal kısımdaki dallar ise daha ince, kısa ve narindirler. Bu nedenle distal kısmın disseksiyonu sırasında bu ince dallara zarar vermemek için daha dikkatli olunmalıdır. Bunların tamamı kliplenerek radial arter koter ile serbest hale getirilmektedir. Proksimal bölgenin disseksiyonu esnasında üç önemli anatominin zedelenmesinden kaçınmak gerekmektedir. Bunlar a. brakialis, a. ulnaris ve n. medianus'tur. Radial arter proksimal bölgede, m. brakioradialis ile m. pronator teres kasları arasında perivasküler yumuşak doku ile iki yandaş ven tarafından çevrelenmiştir (31). Bu yandaş venler genellikle antekubital fossa seviyesinde sefalik vene drene olurlar. Radial arterin dorsal kısmından doğru ayrılan sınırlı sayıda perforan dalların genişliği radial arterin proksimal kısmına doğru artmaktadır. Proksimal bölgenin disseksiyonu esnasında radial arterin iyi görünür bir hale gelmesi için m. brakioradialis'in laterale doğru

traksiyonu gerekmektedir. Sert bir traksiyon bu bölgedeki perforan dallar ve yandaş venlerin kopmasına neden olabilir. Orta bölgede ise lateralde m. brakioradialis, medialde m. fleksor karpi radialis arasında ve m. fleksor dijitorum superfisiyalis ile m. fleksor pollisis longus önünde ilerler (32) Distalde ise radial arter m. brakioradialis ve m. fleksor karpi radialis tendonları arasında ilerlemektedir. N. kutaneus antebraki lateralis ve ramus superfisiyalis, orta bölümde en yüksek risk altında bulunmaktadır. Özellikle ramus superfisiyalis orta bölgede radial artere çok yakın seyretmekte ve orta bölgeden sonra radial arterden uzaklaşarak ön kol dorsal kısmına gitmek üzere m. brakioradialis tendonun altına girmektedir. N. kutaneus antebraki lateralis ise orta bölgede m. brakioradialis ve m. fleksor karpi radialis'i örten fasyanın üzerinde seyretmektedir. Dolayısıyla bu bölgede yanlış bir diseksiyon ya da traksiyon sonrası bu duyu sinirlerinin zedelenmesi meydana gelebilmektedir. Distalde ise radial arter sadece cilt ve cilt altı yağ dokusu altında seyretmektedir ve bu bölgede çok sayıda zayıf yan dal vermektedir (Şekil 6).

**Şekil 6: Radial arter dallarının anatomisi (8)**



## **RADİAL ARTERİN KORONER ARTER CERRAHİSİNDE KULLANILMASI**

Radial arterin çıkarılmasından sonra, düşük hidrostatik basınç uygulanarak papaverin ve kan karışımı solüsyonla radial arter genellikle dilate edilir ve kanama noktaları belirlenerek klipslenir. Radial arterin anterior yüzünün kalbe doğru yönlendirilmesi ile perforan dalların çıktığı dorsal yüz kolayca ulaşılabilecek konumda kalır. Bu şekilde kanama problemi olduğunda kolayca müdahale etmek mümkün olur.

Radial arterin distal anastomozunun tekniği standart teknikle yapılır. Kardiyopleji verilirken kapak içermeyen bu greftten kaçak olmasını önlemek için radial arter klempelenmelidir. Proksimal anastomoz direk olarak aortaya yapılır. Anastomoz yerinde kıvrılma ve daralmayı önlemek için bazı araştırmacılar punch kullanmak yerine, aortada 10-12 mm'lik longitudinal insizyon yaparak proksimal anastomozu gerçekleştirmektedirler. Aort normalden daha kalın ise, aortaya uygulanan perikardiyal yama üzerine proksimal anastomoz yapılır(33). Radial arter T-greft olarak İMA 'ya yapılabileceği gibi, kendisi de diğer arteriyel greftlerin proksimal anastomoz yapılabilmesi için uygun bir yer oluşturur(33)

Radial arter, sol İTA kullanılan ve sağ sistemde lezyon olmayan hastalarda komplet arteriyel revaskularizasyon sağlamak için kullanılabileceği gibi, her iki İTA ile birlikte de kullanılabilir yine LAD için sol İTA kullanılan ve sirkumfleks lezyonu olmayan hastalarda da sağ koroner artere bypass yapmakta kullanılabilir. Ancak, sağ koroner arterin kalitesinin iyi olması önemlidir. Sirkumfleks sisteminde lezyon olan hastalarda her iki İTA ile birlikte kullanılabilir. Sağ İTA' in sirkumfleks sisteminde kullanılması ile radial arter sağ koroner arter için kullanılabilir. Sağ İTA 'in boyu yeterli değilse başka bir arteriyel greft ile boyu uzatılabilir. Radial arter kullanılarak İTA'in boyunun uzatılması ve ardışık anastomozlarla komplet arteriyel revaskularizasyon sağlanması mümkün olabilir. Her iki İTA' i kullanılmayan hastalarda veya daha önce kullanılmış olan redo vakalarda radial arter LAD revaskularizasyonu için kullanılabilir. Radial arter daha küçük parçalara ayrılarak birden fazla distal dala anastomoz edilebilir.

### **III. ARTERİYEL GREFT FİZYOLOJİSİ**

Koroner arter bypass operasyonlarında greft olarak kullanılan tüm arterlerin görevi doğal yerlerinde organlara kan taşımaktır. Farklı fizyolojik fonksiyonlara sahip hedef organları kanlandırdıklarından, bu arterler organlara adaptasyon sağlamış fizyolojiye sahiptirler. Bu nedenle yapı ve reaktiviteleri farklılık göstermektedir. Tüm arteriyel greftlerin ortak özelliği, doğal yerlerinden alındıklarında genellikle kanlandığı organın fonksiyonunun bozulmamasıdır. Arteriyel greftlerin vazokonstrüktör maddelere olan duyarlılıkları, bu maddelerle karşılaştıklarında ortaya çıkan kontraksiyonun şiddeti ile belirlenir. Tüm arteriyel greftler vazokonstrüktif maddelere karşı duyarlı olmalarına rağmen, bazı greftler diğerlerinden daha duyarlıdır. Örneğin RGEA endotelin-I, norepinefrin, TXA<sub>2</sub> ve K<sup>+</sup> 'a karşı diğer arterlerden daha şiddetli vazokonstrüktif yanıt verir. Radial arter İTA'e göre norepinefrin, 5-HT, anjiyotensin ve endotelin1'e daha duyarlıdır. Arteriyel greftler arasında endotelden bağımsız relaksasyon [örneğin nitrogliserin (NTG) ile oluşan] açısından anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, bu vazodilatatörlere duyarlılık açısından aralarında bir farklılık olabilir. Bu bulgu arteriyel greftlerin relaksasyon özellikleri açısından çok farklılık göstermediklerini düşündürmektedir. Arteriyel greftler tüm

uzunlukları boyunca reaktif olmalarına rağmen, majör muskuler kısımları proksimal ve distal uçlarda yer almaktadırlar. Özellikle distal uç daha ince olduğundan ve daha fazla düz kas hücresi içerdiğinden dolayı bu regülasyonda daha etkili olmaktadır. Kan akımının düzenlenmesinde çok önemli yeri olmakla birlikte bu kısımların by-pass greft olarak kullanılması, bu özelliklerinden dolayı kötü sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, arteriyel greftlerde vazospazm gelişmesini engellemek için ince ve reaktif olan distal uçlarının kullanılmaması önemlidir.

İnternal elastik laminanın arteriyel duvar yapısında çok önemli rolü vardır (34). İnternal elastik laminadaki fenestrasyonların varlığı erken ve ilerleyici özellikteki intimal hiperplaziyi uyarmaktadır. Düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyaran etkenler kan içeriğinin mediaya sızması ve kas hücre metabolizmasını bozan etmenler gibi kompleks faktörlerdir.

Histolojik incelemeler intimal kalınlaşmanın ilk aşamasının, düz kas hücrelerinin internal elastik laminadaki fenestrasyonlar yoluyla mediadan intimaya geçmesi olduğunu göstermiştir. internal elastik laminaya gelebilecek bir hasar, mediadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve sonuçta intimal kalınlaşmanın başlamasında önemli rol oynamaktadır. Bu durumda elastik arterlerin intimal hiperplaziye muskuler arterlerden daha az yatkın olduğu söylenebilir. Elastik arterlerde proliferasyon potansiyeline bağlı düz kas hücrelerinin sayıca daha az olmasından dolayı intimal hiperplazi daha geç ortaya çıkar. Bunun yanı sıra çok sayıdaki elastik lamel ve internal elastik lamina düz kas hücrelerinin invazyonuna bariyer oluşturur. Ayrıca mediadaki elastik dokunun ana bileşeni olan elastinin metabolik hızı oldukça yavaştır. Böylece elastik arterlerin mediası daha az oksijen ve madde ihtiyacı gösterir. internal mammaryan arterde mevcut lenfatik drenajın fazla olmasının da intimal hiperplaziyi geciktirebileceği düşünülmektedir. Histolojik çalışmalarda mediada elastik lamel yokluğu ile internal elastik laminada fenestrasyonların sayısı arasında bir ilişki olduğu ve bunun potansiyel sonucunun da daha fazla intimal hiperplazi gelişimi olduğu gösterilmiştir(34). Muskulofrenik arterin ve superior epigastrik arterin tamamen muskuler olan kısımlarında intima kalınlığı İTA'den belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Bu gözlemler neticesinde mediada



elastik lamellerin bulunması. internal elastik laminadaki fenestasyonların oluşumuna ve buna sekonder olarak da intimal hiperplaziye karşı koruyucu bir etki göstermektedir. İnternal elastik laminadaki fenestasyonlar düz kas hücrelerinin mediadan intimaya geçişine ve çoğalmasına izin verir, bu büyümenin hızı da mediadaki düz kas hücrelerinin arteriyel duvar gerilimine cevabını yansıtır(34). Vasküler patoloji çalışmaları göstermiştir ki, mediadaki düz kas hücreleri internal elastik laminadaki hasara ve damar duvanndaki gerilimin artmasına ikincil olarak proliferasyon özelliği kazanabilen mezenkimal hücrelerdir. Bu da aktif hücre çoğalmasına ve kolajen, elastin ve proteoglikan matriks sentezlenmesine yol açar. Düz kas hücreleri mediadan intimaya geçtikten sonra elastin üretmeye başlarlar. Bu, hasarlanmış olan internal elastik laminanın lümen kısmında çok sayıda onarıcı ince katman olarak görülür. Ancak, bu onarım tam bir onarım değildir ve zaman geçtikçe bu katmanda kırılmalar görülür. Bu da endotel hücrelerinin tutunmasını zorlaştırarak hücre kaybına ve çıplak alanlar oluşmasına yol açar. Bu çıplak alanlardan lipoproteinler ve kan hücreleri de dahil olmak üzere her boyda makromolekül sızarak aterosklerotik lezyonlar gelişimini hızlandırır. Pulsatil basıncın düz kas hücreleri üzerindeki uyarıcı etkisinden dolayı santral aort ve dallarında intimal kalınlaşma hızı İTA'a oranla daha fazladır. Subklavyan arterde ve İTA'nın proksimal kısmında diğer alanlarına göre daha fazla intimal hiperplazi gözlenmiştir.

Tüm bu çalışmalar, arterlerin histolojik yapısı ateroskleroz gelişimini ve greft olarak kullanıldıklarında. açıklık oranlarını etkileyeceğini düşündürmektedir. Anastomoz yapılacak segmentlerin histolojik yapıya ve lümen çapına göre seçilmesi açıklık oranlarına olumlu yönde etki edecektir. İnternal mammaryan arterin elastik veya elastikomuskuler yapısından faydalanabilmek için hedef anastomoz sahası ile mümkün olabilen en kısa İTA boyu tercih edilmelidir. Aynı nedenden dolayı bilateral internal torasik arter (BİTA) ile revaskülarizasyon tercih edilebilir. Ancak, obez, diyabetik veya multiorgan yetmezliği olan hastalarda mediastinit riskinin yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır. internal mammaryan arter boyunda kazanç sağlamak için skeletonizasyon uygulanabilecek diğer bir metod olmakla birlikte, tecrübesiz

ellerde internal elastik laminaya zarar verme riski vardır. internal mammaryan arterin in situ veya serbest greft olarak kullanıldığında açıklık oranlarının benzer olması sağlıklı İTA'nın intima ve mediasının tümüyle lümeden beslendiğini desteklemektedir. Bu nedenle in situ ve serbest İTA greftlerinin açıklık oranlarındaki farklılıklar proksimal anastomoz tekniğine bağlanmalıdır. Sağ GEA internal elastik laminasındaki fenestrasyonların sayısı İTA'nın elastik segmentlerindeki kadar fazladır. Bu bulgu, muhtemelen elastik laminanın koruyucu etkisinin olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle bu greftin uzun dönem açıklığı konusunda şüpheler uyanmaktadır. Özellikle serbest greft olarak kullanıldığında santral aortik dolaşımın güçlü mekanik stresi ile karşılaşan GEA'da media tabakasının muskuler yapısı nedeniyle intimal kalınlaşmaya eğilim daha fazla olmaktadır. GEA'in histolojik incelemesinde hafif-orta derecede intimal hiperplazi tespit edilmiş olsa da, bu bulgu arterin kendi doğal ortamındaki durumunu yansıttığından dikkatle değerlendirilmelidir. Yüksek pulsatil akım nedeniyle serbest greft olarak kullanıldığında açıklık oranlarının daha düşük olabileceği düşünülmektedir. Sağ gastroepiploik arter ve İEA'nın media tabakaları daha ince yapıda olduğu için media tabakasının metabolik ihtiyacı ve bunun karşılanması arasında daha az uyumsuzluk olmaktadır; bu nedenle bu greftlerin iskemi riski daha düşüktür.

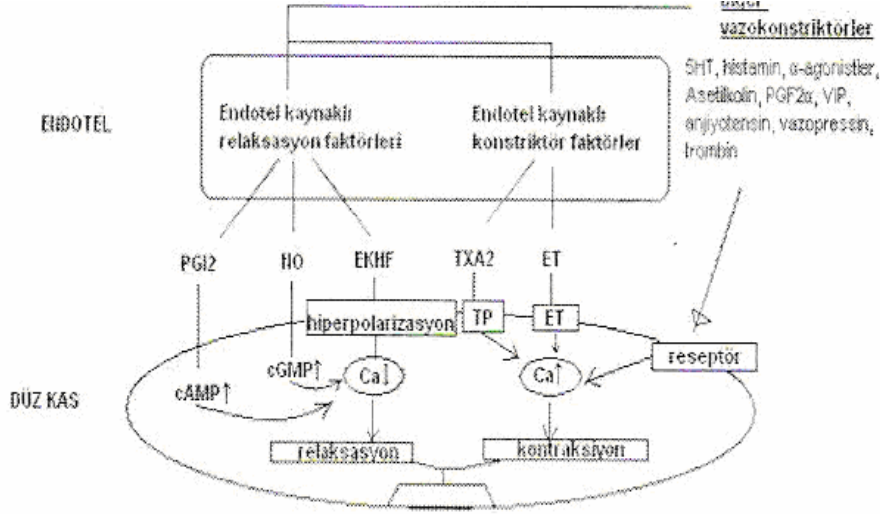
Inferior epigastrik arterin internal elastik laminasındaki fenestrasyonların sayısı sağ GEA ve İTA'nın muskuler kısımlarına benzerlik göstermektedir. Media tabakasındaki elastik lamel miktarının İTA'dan daha az olması nedeni ile İEA'nın intimal hiperplaziye daha yatkın olduğu söylenebilir. Bu sebeple erken dönem açıklık oranları iyi bildirilmiş olsa da, uzun dönem açıklık oranlarının daha düşük olması beklenebilir(36). Lümen çapının küçük olmasından dolayı aort ile proksimal anastomoz oluşturulması teknik açıdan zor olmakta ve bu da açıklığa olumsuz etki etmektedir. Radial arterin media tabakasının kalınlığı diğer arteriyel greftlerinkinden daha fazladır. Buna ek olarak, kalın media tabakasının beslenmesi lümeden diffüzyon yoluyla olmaktadır. Kalın media tabakası, proksimal anastomozun yapılmasında cerrahi teknik olarak kolaylık sağlamakla birlikte, başta medianın dış tabakası olmak üzere grefti daha fazla iskemi ile karşı karşıya bırakabilir. Yapılan çalışmalarda radial arterin internal

elastik laminasında önemli sayıda fenestrasyon ve hafif-orta derecede intimal hiperplazi tespit edilmiştir.

### **ARTERİYEL GREFTLERİN ENDOTELYAL ÖZELLİKLERİ**

Başlangıçta endotel tabakasının intima ile damar lümeni arasında sıralanmış basit bir hücre dizisi olduğu sanılıyordu. Endotelden salınan vazoaaktif maddelerin keşfedilmesi ile vasküler endotelin kompleks fonksiyonları daha iyi anlaşılmıştır. Endotelin bilinen görevleri vazoaaktif maddeler salgılayarak vasküler tonusu ayarlamak, trombosit agregasyonu ile trombüs fonksiyonunu önleyici rol oynamak ve ateroskleroza önleyici etki göstermektir. Uygun vasküler tonusun sağlanmasında endotel-bağımlı relaksasyon önemli yer teşkil etmektedir. Endotel-bağımlı relaksasyon, endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerinin etkisi sonucunda oluşmaktadır. Bu faktörler endotel kaynaklı nitrik oksit (NO), prostasiklin ( $PGI_2$ ) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktördür (EKHF). Bu maddeler farklı mekanizmalar ile vazodilatasyona yol açarlar. Endotel kaynaklı NO, cGMP yolu ile vazodilatasyon yaparken,  $PGI_2$  cAMP yolunu kullanır. Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün yapısı tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, düz kas hücrelerinin potasyum kanallarını etkileyip hiperpolarizasyon oluşturarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Tüm endotel kaynaklı relaksasyon faktörleri sitozolik serbest kalsiyum artışına yanıt olarak salgılanmaktadır. Buna ek olarak endotel, tromboksan  $A_2$  ve endotelin gibi kontraksiyona yol açan birçok madde de salgılanmaktadır. Bu maddelere endotel kaynaklı kontraksiyon faktörleri adı verilir. Kontraksiyon ve relaksasyona yol açan faktörler arasındaki denge uygun vasküler tonusun sağlanmasında önemli rol oynamaktadır (Şekil 7). Arteriyel greft olarak kullanılan damarlarda da vasküler endotel bulunduğundan, bu damarların kullanıldığı yer değişse de endotelial fonksiyonları devam etmektedir. internal mammaryan arter, sağ GEA, İEA ve RA' da relaksasyona ve kontraksiyona yol açan faktörler birbirlerinden farklı oranlarda bulunsa da, bu faktörler bu arteriyel yapıların greft olarak kullanılmasından soma da salgılanmaya devam etmektedir. Bu faktörlerin salgılanmalarındaki farklılıklar, greft açıklığını etkileyen faktörler arasında yer almaktadır(37).

Şekil 7: Vasküler endotel ve düz kas ilişkisini gösteren şema (8)



Endotel hücresi endotel kaynaklı relaksasyon faktörleri salgılayarak çeşitli mekanizmalarla düz kas hücresinin içindeki kalsiyum miktarını azaltır ve relaksasyon sağlar. Diğer yandan endotel kaynaklı konstrüktör maddeler salgılar ve hücre içi kalsiyumu arttırarak düz kas kasılmasını sağlar. Vasküler tonus relaksasyon ve kontraksiyon arasındaki denge ile belirlenir.

Endotel ve vasküler düz kas arasındaki etkileşim, damarın endojen veya eksojen olabilen kontraksiyona yol açan maddelere verdiği yanıt ile gösterilebilir. Genel olarak vazospazm damarın birçok uyarana verdiği yanıt ile tetiklenebilir. Bu uyarılar fiziksel (mekanik uyarı, ısı değişiklikleri) veya farmakolojik (sinir uyarısı, vazokonstrüktör maddeler) olabilir. Vasküler tonusu etkileyen pek çok vazokonstrüktör madde vardır (Tablo 2). Bu vazokonstrüktör maddelerin çoğu reseptör aracılığıyla vazokonstrüksiyona yol açarlar.

**Tablo 2: Kan damarlarında kontraksiyana yol açan önemli vazokonstrüktör maddeler (8)**

- 1.Endotelin gibi endotel kaynaklı kontraksiyon faktörleri*
- 2.Prostanoidler (tromboksan A2 ve Prostaglandin F 2a)*
- 3.Sempatomimetik ajanlar ( noradrenalin,metoksamin, fenilefrin)*
- 4.Trombosit kaynaklı konstriktör maddeler(5-hidroksitriptamin ve TXA2)*
- 5.Histamin (mast hücreleri ve bazofillerden salgılanan )*
- 6. Muskarinik reseptör agonistleri (asetilkolin)*
- 7.Anjiyotensin II gibi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilgili faktörler*

Endotel kaynaklı relaksasyon faktörleri farklı mekanizmalarla düz kas hücrelerinin içindeki kalsiyum miktarını düşürerek kasın gevşemesini sağlamaktadır. Vasküler tonus, kontraksiyonun vasküler düz kas üzerindeki direkt etkisi ve endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerin indirekt relaksasyon etkisi arasındaki denge ile sağlanır. Bazı vazokonstrüktörler (endotelin, U46619, PGF<sub>2</sub>∞ ve adrenoseptör agonistleri) daha çok düz kasın kasılmasını sağlarken endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerin salgılanmasını çok az uyarırlar; bazı faktörler ise(5-hidroksitriptofan (5-HT)] güçlü bir şekilde endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerin salınmasını uyarırlar ve endotel varlığında kontraksiyon ciddi anlamda baskılanmış olur. Ek olarak bazal ve yüksek basıncın uyarıcı etkisiyle endotelden spontan olarak salınan NO vazokonstrüktörlerin yol açtığı kontraksiyonları baskılamada önemli rol oynar. Arteriyel greftler üzerine yapılan çalışmalarda endotel kaynaklı relaksasyonun endotel-düz kas etkileşiminde önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir(38,39). Bu etkileşim greftlerin uzun dönem açıklığında belirgin bir rol oynamaktadır. Endotel yapısı bozulduğunda NO ve PGI<sub>2</sub> gibi anti-trombositik endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerin salınımı da bozulacağı için, hasarlı bölgeye trombosit adhezyon ile agregasyonu oluşacak ve koagülasyon kaskadı aktive olacaktır. Sonuçta oluşan trombüs, ileride oluşabilecek aterosklerotik plağa odak oluşturacak ve greft tıkanmasına yol açacaktır. Bu nedenle, arteriyel greftler

hazırlanırken endotel fonksiyonunun korunmasına çok dikkat edilmelidir. Vazokonstrüksiyona yol açan maddeler etki potansiyellerine göre iki sınıfa ayrılmıştır. Tip1 vazokonstrüktörlerin prostanoidler (tromboksan A<sub>2</sub>, prostasiklin I<sub>2</sub> ) endotelin, α<sub>1</sub> -adrenoseptör agonistler vazokonstrüktör özelliği baskındır. Bu maddeler endotel varlığında dahi ciddi vazokonstrüksiyona yol açarlar, nedeni endotel kaynaklı relaksasyon faktörleri üzerinde çok zayıf da olsa uyarıcı etkileri olmasıdır. Tip II vazokonstrüktör maddeler dengeli bir etkiye sahiptir, çünkü endotel kaynak relaksasyon faktörlerin sentez ve salgılanmasını güçlü şekilde uyarıcı etkiye sahiptirler. Bu nedenle endotelin sağlam olduğu damarlarda tip II vazokonstrüktörler kuvvetli kontraksiyona yol açmazken, endotelin hasarlı olduğu durumlarda vazokonstrüktör etki vazodilatatör etki ile dengelenemeyeceğinden şiddetli kontraksiyon gelişir. Bu şekil vazokonstrüktörlerden bazıları trombositler tarafından salgılanmaktadır. Endotel kaynaklı relaksasyon faktörleri trombosit agregasyonunu da engellediğinden, vazokonstrüktörler patolojik potansiyel açısından önemlidirler. 5-HT vasküler düz kasları 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri aracılığıyla kasarken, endotel üzerindeki 5-HT ID reseptörleri üzerinden NO mekanizması aracılığıyla da damarda relaksasyon sağlar. Endotel hasarı varlığında trombositler bölgeye gelerek agregasyon ve aktivasyona uğrayacaklar, 5-HT ve tromboksan A<sub>1</sub> (TXA<sub>1</sub>) gibi düz kasta şiddetli kontraksiyona yol açan maddeleri salgılayacaklardır. Endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerin salınımı bozulduğundan bu etki dengelenemeyecek ve şiddetli vazokonstrüksiyon oluşacaktır. İTA üzerinde yapılan çalışmalarda 5-HT'nin bu damar üzerinde de önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (40). Endotel hasarı oluşmadığında İTA 'da 5-HT etkisiyle şiddetli kontraksiyon oluşmazken, endotel hasarı olması durumunda bu etkinin kaybolduğu görülmüştür. Bütün bu deneysel çalışmalar göstermektedir ki arteriyel greftlerin uzun dönem açıklık oranlarında beklenen başarı, ancak endotel fonksiyonlarının en üst düzeyde korunması sayesinde mümkün olacaktır.

#### IV. KORONER ARTER CERRAHİSİNDE GREFTLERDE KULLANILAN ANTİSPAZMOLİTİK PROTOKOLLER

Spastik özelliklerinden dolayı radial arterin çıkarılması sırasında vazodilatatör kullanılması gereklidir. Vazodilatatörler hem arterin çıkarılması sırasında lokal olarak, hem de sistemik olarak uygulanmaktadır. Sıklıkla uygulanan antispastik protokoller Tablo 3'de özetlenmiştir. En yaygın olarak kabul görmüş protokol Hong Kong Üniversitesi protokolüdür(41). Bu protokolda intraoperatif olarak kullanılan saklama solüsyonu içerisinde 5 mg verapamil hidroklorid, 2.5 mg nitrogliserin, 500 U heparin, 0.2 ml %8.4 NaHCO<sub>3</sub>, 300 mL Ringer solüsyonu bulunmaktadır. Bu solüsyon 30 /tmöllL verapamil veya nitrogliserin konsantrasyonuna ve 7.4 pH'a sahiptir. Araştırmacılar verapamil ve nitrogliserin kombinasyonun pH'sı 7.4 olan solüsyonda endotelial fonksiyonu maksimal derecede koruduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda kullanılan solüsyonun uzun süren vazorelaksasyon sağladığı görülmüştür. Ek protokol kullanılarak radial arterlerin tamamiyle dilatasyona uğradığı görülmüştür. Papaverin solüsyonu ile karşılaştırıldığında bu çözeltinin pH'sı nötrdür. Diğer fark dilatasyonun venöz greftlerde daha hızlı başlamasıdır. Aynı zamanda nitrogliserin, NO vericisi olarak davranmaktadır(42). Kalsiyum antagonisti kullanımı ise, dilatasyonun Ca<sup>++</sup> bağımlı mekanizmaları inhibe etmesinden dolayı ek fayda sağlamaktadır. Postoperatif dönemde tercih edilen Ca<sup>++</sup> antagonistinin diltiazem veya verapamil olması merkezlerin seçimidir. İlk kullanılması dolayısıyla en çok kullanılan diltiazemdir. Bazı yazarlar, verapamilin deneysel olarak venöz greftlerde düz kas hücre proliferasyonunu önlediğinin bilinmesi, antitrombotik ve antiplatelet etkilerinin bulunması nedeniyle aynı etkilerden faydalanmak için postoperatif dönemde radial arter kullanılan hastalarda da verapamili tercih etmektedirler(43,44). Venöz greft solüsyonunun safen ven greftler ve İTA üzerinde de aynı şekilde vazorelaksan etkileri mevcuttur. Verapamilin postoperatif dönemde sistemik olarak kullanılmasının erken dönemdeki vazospazm ve tıkanma oranlarının azalmasında aktif rol aldığı düşünülmektedir. Oral verapamil ve diltiazeme postoperatif dönemde pekçok klinik tarafından 6-12 ay süreyle devam edilmektedir( Tablo 4). Bir yıldan daha uzun süreli oral

tedaviye devam edilmesinin gerekli olup olmadığı henüz tespit edilememiş olmakla birlikte, bazı çalışmalar uzun dönemde diltiazem kullanılmasının açıklık oranlarını etkilemediğini göstermiştir (33).

**Tablo 3: Antispazmolitik Protokoller (8)**

<b>Çalışma</b>	<b>Topikal</b>	<b>Sistemik</b>
<b>Acar</b>	Papaverin + kan	Diltiazem
<b>Dietl</b>	Papaverin, spazm varsa ek olarak diltiazem	Diltiazem
<b>Reyes</b>	Papaverin 60 mg + kan 60 ml	Diltiazem
<b>He</b>	Verapamil + nitrogliserin	Verapamil



**Tablo 4: Antispazmolitik ajanlar ve etkileri (8)**

<b>Kontraksiyonun sebebi Vasodilatasyon Reseptör aracılıklı</b>										
<b>Vazodilatatörler</b>	Depolarizan ajanlar ile	TXA2	$\alpha$ -adr	ET	Başlama süresi	Etki süresi	Tolerans	asidite	Sistemik kullanım	Inotrop etki
<b>Organik nitratlar</b>										
NTG	+++	++++	++++	++++	hızlı	Kısa	var	yok	var	yok
SNP	++		++++	++++	hızlı	Kısa	zayıf	yok	var	yok
<b>Ca antagonistleri</b>										
Nifedipin	++++	+ / ++	+ / ++	++	Orta	uzun	yok	yok	yok	-
Verapamil	++++				Orta	uzun	yok	yok	var	-
Diltiazem	++++				Orta	uzun	yok	yok	var	-
<b>Papaverin</b>	+++	+++	+++		yavaş	Uzun	Yok	var	Yok	yok
<b>PDE inhibitörleri</b>										
Milrinon	+++	+++	+++	+++			Yok	var	Var	var
<b>TXA2 antagonistleri</b>										
GR30191	++	++++	++				Yok			yok
<b>K kanal açıcıları</b>										
Aprikalin	++	+++	+++				Yok			

## ÇALIŞMADA KULLANILAN İLAÇLAR

### RHO-KINASE ENZİMİ İNHİBİTÖRLERİ

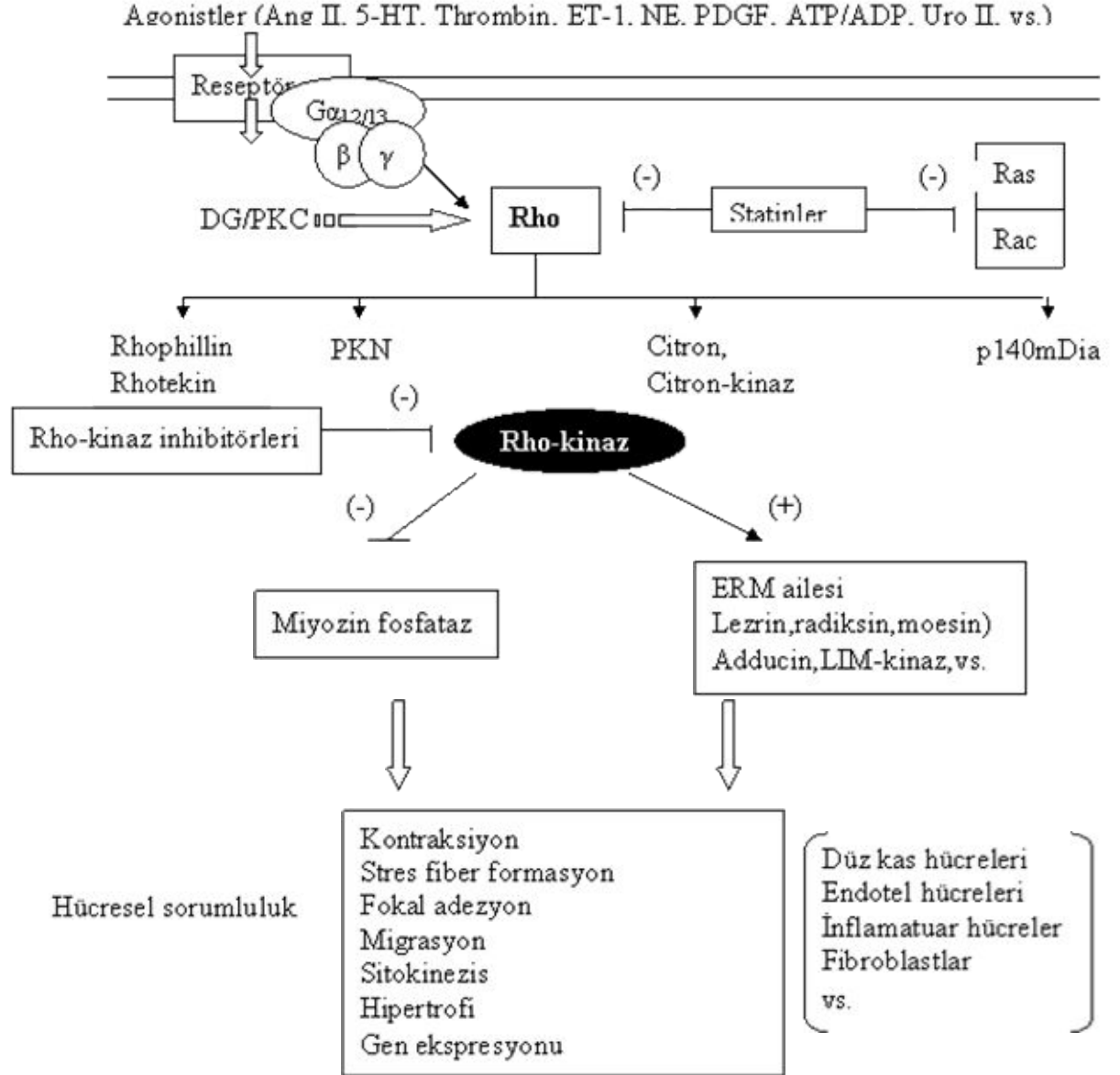
Moleküler biyolojideki yakın zamandaki ilerlemeler, Rho, Ras, Rab, Sar1/Arf ve Ran aileleri gibi küçük GTP bağlayan proteinlerin (G proteinleri) aracılık ettiği hücre içi sinyal yollarının belirgin katılımını aydınlatmıştır. Rho ailesinin en az 10 üyesi memelilerde mevcuttur. Bunlar Rho'yu (A'dan E'ye kadar olan izoformlar ve G), Rac'ı (1'den 3'e kadar olan izoformlar), Cdc42'yi ve TC10'u içerir. RhoA, RhoB ve RhoC'nin (Hepsine birden Rho denecektir) efektör bölgeleri aynı amino asid dizisine sahiptir ve bu G proteinleri benzer hücre içi hedeflere sahip gözükümlerler. Rho'nun damar düz kas hücrelerinin (DDKH) kalsiyum duyarlılığını düzenlediği bilinmektedir ve miyozin fosfataz aktivitesini baskılayarak etki gösterdiği düşünülmektedir(45,46).

1990'ların ortasında, iki Japon gurubu ve bir Singapur gurubu bağımsız olarak Rho'nun efektörlerinden birini saptadı ve onu Rho-kinaz  $\alpha$ /ROK $\alpha$ /ROCK2 olarak isimlendirdi. Rho-kinaz  $\beta$ /ROK $\beta$ /ROCK1 Rho-kinaz'ın bir izoformudur. Bundan sonra hem Rho-kinaz  $\alpha$ /ROK $\alpha$ /ROCK2'dan hem de Rho-kinaz  $\beta$ /ROK $\beta$ /ROCK1'dan, Rho-kinaz olarak bahsedilecektir. Her iki Rho-kinaz izoformunun da sistemik olarak ortadan kaldırılması farede embriyonel hayatta ölüme yol açtığından (basılmamış gözlem), iki izoform arasındaki olası fonksiyonel farkı aydınlatmak için her izoformun yere özgü tahrip çalışmalarının yapılması gereklidir(47,48).

Rho-kinaz'a ek olarak bir kaç başka proteinde Rho'nun efektörü olarak saptanmıştır. Bunlar protein kinaz N (PKN), rhophilin, rhotekin, citron, p140mDia ve citron kinazdır(49,50) (figür 1). Bununla beraber, Rho'nun Rho-kinaz dışındaki bu efektörlerinin rolü incelenmeyi beklemektedir. Rho-kinaz'ın substratları da saptanmıştır. Bunlar miyozin fosfataz'ın (MLCPh) miyozin bağlayan alt ünitesi (MBS), ERM (ezrin, radixin, moesin) ailesi, adducin, intermediate filament (vimentin), Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> değiştiricisi ve LIM-kinazdır. Rho-kinaz'ın, miyozin fosfataz'ın MBS'sini inhibe ederek miyozin hafif zincir fosforilasyonunu arttırdığı sonrasında gösterilmiştir(51,52) .

Rho/Rho-kinaz yolağı, bir kaç nedenle çeşitli araştırma alanlarında özellikle kalp damar araştırma alanında yakın zamanlarda büyük bir ilgi toplamıştır. İlk olarak, Rho/Rho-kinaz yolağı kalp damar hastalıklarının patogeneziyle ilgili çeşitli hücre sel fonksiyonlarda önemli bir rol oynar. İkinci olarak, bu hücre içi sinyal yolağı çeşitli kalp damar hastalıklarının patogenezinde sorumlu tutulan bir çok vazoaktif maddenin etkilerine belirgin olarak katılmaktadır. nc olarak, statinlerin pleiotropik denem etkileri en azından kısmen onların Rho-kinaz'ın inhibisyonu ile sonuçlanan Rho zerindeki inhibitör etkilerine bağlıdır(53).(şekil 8).

**Şekil 8: Rho/Rho- kinaz yolunun kardiovasküler hastalıkların patogeneziindeki rolü (54)**



Rho-kinaz üç ana bölgeden oluşur. Bunlar amino terminal bölgedeki katalitik (kinaz) bölgesi, orta bölümündeki Coiled-coil bölgesi ve karboksi terminal bölgesinde olduğu düşünülen pleckstrin-homoloji (PH) bölgesidir (45,46). Rho-kinaz'ın Rho-bağlayan bölgesi (RB) coiled-coil bölgenin karboksi terminal bölümüne yerleşmiştir ve Rho-kinaz aktivitesi GTP-Rho bağlanması ile artar. Kinazın aktif olamayan formu veya kinaz aktivitesi olmayan karboksi

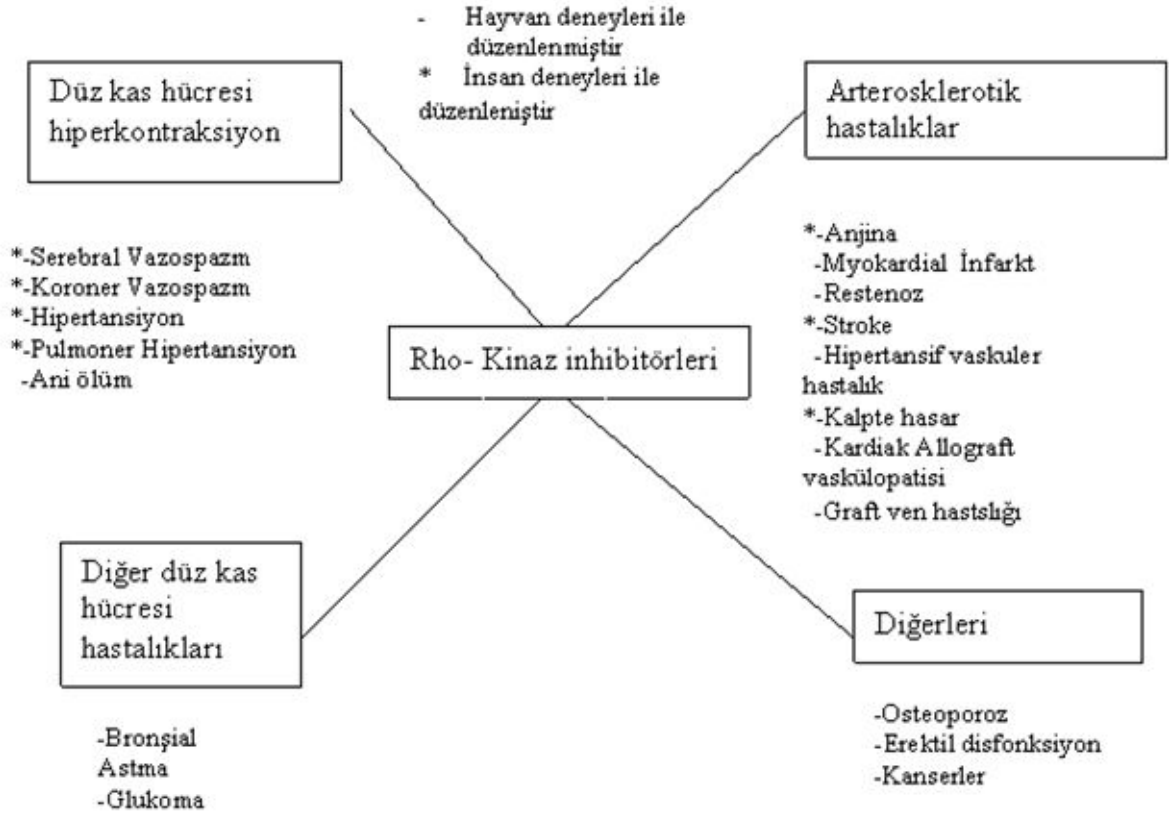
terminal parçaları teorik olarak hücrede Rho-kinaz'ın baskın negatif formu olarak davranmalıdır(45). Böylece, RB bölgesini içeren Rho-kinaz'ın karboksi terminal parçaları, noktasal mutasyonlarla Rho-bağlanma özelliği bozulmuş olanlar ve PH bölgesi (RB/PH(TT)) Rho-kinaz'ı spesifik olarak baskılayan baskın negatif form olarak davranırlar(45). Rho-kinaz'ın farmakolojik inhibitörü olarak fasudil(52)ve Y-27632(55) geliştirilmiştir ve bunlar ATP ile yarışmalı bir şekilde Rho-kinaz aktivitesini inhibe ederler(55). Fasudil'in ağız yoluyla alımından sonraki ana aktif metaboliti olan hidroksifasudil'in Rho-kinaz üzerinde daha spesifik bir inhibitör etkisinin olduğu yakınlarda gösterilmiştir(56,57). Hidroksifasudil ve Y-27632 nin sırasıyla farklı kinazlar için Ki değerleri ( $\mu\text{mol}$ ) şöyledir: Rho-kinaz için 0.17 ve 0.14, protein kinaz C (PKC) 18 ve 26, MLC kinaz (MLCK) için 140 ve >250 dir(55).

Rho-kinaz NAD(P)H, IL-6, monosit kemoatraktan protein (MCP)-I, makrofaj migrasyon inhibitör faktör ve interferon (IFN)- $\gamma$ 'yı içeren proinflamatuvar moleküllerin artışına aracılık eder. Trombojenik molekülleri (platelet aktive eden faktör (plazminojen aktivatörünün inhibitörü (PAI))-1 ve doku faktörü) ve fibrinojenik molekülleride (transforme edici büyüme faktörü (TGF)- $\beta$ 1 ve Bcl-2) arttırır. Bunlarla kontrast olacak şekilde, Rho-kinaz endotelial nitrik oksit sentazı (eNOS) ve osteojenik molekülleri (kemik morfojenik protein [BMP]-2 ve osteokalsin) azaltır. Bunların sonucunda, Rho-kinaz aktive olduğunda inflamatuvar süreçler, tromboz ve doku fibrozisi hızlanır, buna karşın endotelial NO üretimi ve osteojenezis baskılanır.

Rho-kinaz'ın kendi ekspresyonu da anjiotensin II ve IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar uyanlarla, PKC/NF- $\kappa$ B yolağı üzerinden artar(58). Bu yolağı östrojenin fizyolojik konsantrasyonları negatif olarak, nikotinin klinik konsantrasyonları pozitif olarak module eder. İnsan koroner DDKH'lerinde artık (remnant) lipoproteinlerde Rho-kinaz'ı arttırır. Gerçektende, hayvanlarda ve insanlarda inflamatuvar ve arteriyosklerotik arter hasarlarında Rho-kinaz'ın mRNA ekspresyonu artar ve bu da arterlerin aşırı kasılmalarına yol açar. Enteresan olarak, Rho-kinaz kendi ekspresyonuna arttırıcı yönde katılır. Rho-kinaz inhibitörleri, geniş bir farmakolojik özellikler spektrumu ile, bir çok

hastalıkla beraber kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için faydalıdır.(şekil 9)

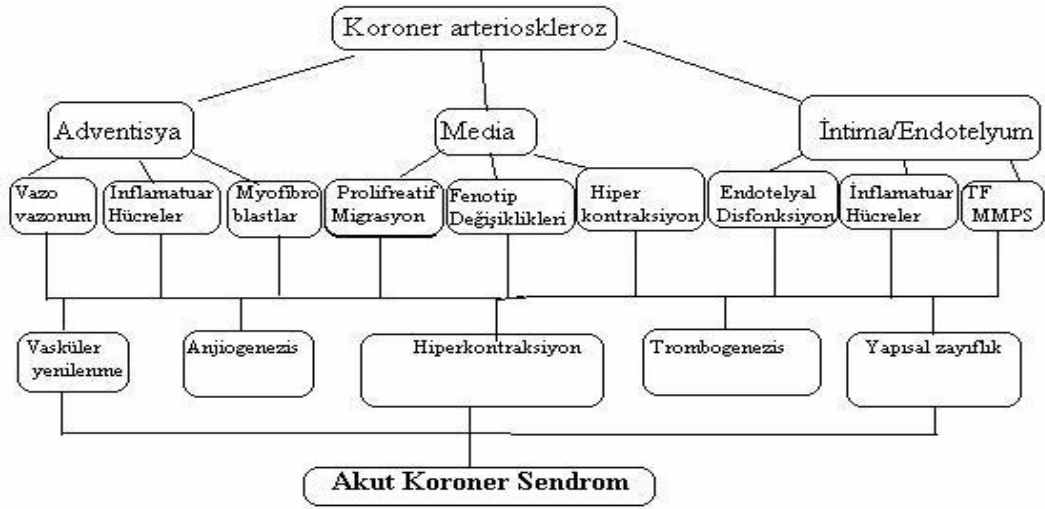
Şekil 9: Rho-a kinaz inhibitörlerinin terapötik hedefleri (54)



İnsan Rho-kinaz geninin 1200 baz çifti içeren promoter bölgesi klonlanmış ve nükleotid dizisi belirlenmiştir. Promoter bölge guanin ve sitozinden zengindir. RNA az korunma ölçümü olası 2 transkripsiyon başlama bölgesinin varlığını ortaya koymuştur. Database analizi, Rho-kinaz promoter bölgesinde AP-1, Sp1 ve Oct-1 gibi birkaç olası cis DNA elemanını düşündürmektedir. Bununla beraber, bu cis DNA elemanlarının fonksiyonları değerlendirilmemiştir. Promoter bölgesinin silme analizleri, 4 olası Sp1 bölgesi mevcut olan DDKH'lerinde -1 bp ve -150 bp arasındaki DNA bölgesinin güçlü ve yapısal (konstitütif) promoter aktivitesinden sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (basılmamış gözlem). Rho-kinaz'ın (ROCK 2) katalitik bölgesinde,

artmış Rho-kinaz aktivitesi ile birlikte görülen yeni bir missense mutasyonu (G930T) saptanmıştır. Mutasyonun prevalansı, kontrollere göre vazospastik anjinalı hastalarda daha yüksektir. Rho-kinaz aktivitesinin vazospastik anjina ve koroner sendromdaki rolü kanıtlanmıştır(53).(şekil 10)

**Şekil 10: Akut koroner sendrom ve vazospastik angina da Rho kinaz rolü (54)**



## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmayla ilgili dayanaklar ve algoritm belirlendikten sonra çalışmaya başlanılmadan önce; çalışma tüm hatlarıyla etik kurula sunularak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2005-3/5 sayılı etik kurul kararı ile izin alındı. Çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde, koroner arter hastalığı tanısıyla koroner bypass operasyonu uygulanacak ve greft olarak radial arter kullanılacak 30 vakada yapıldı. Bütün hastalara yapılacak işlemle ilgili bilgi içeren belge okutularak onay alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulara premedikasyon olarak ameliyattan bir gece önce 0,1 mg/kg oral diazepam verildi, operasyondan 30 dakika önce 0,7 mg/kg intramuskuler midazolam yapıldı. Anestezi indüksiyonu için 2 mg midazolam, 25–30 mcg/kg fentanil, 0,3 mg/kg etomidat, 0,1 mg/kg vecuronyum verildi. Anestezi idamesi için 0,03 mg/kg/saat midazolam, 25–30 mcg/kg/saat fentanil ve sevorane inhalasyonu kullanıldı.

Operasyon öncesi Allen testi ile radial arter çıkarılacak kolun ulnar kolleteral akımı test edildi. Allen testi pozitif olan ve radial arter çıkarımı için kontrendikasyonu bulunan vakalar da radial arter çıkarılmadı ve çalışma dışı bırakıldı. Radial arterin kullanılmaması gereken hasta grubu genelin %2'sini oluşturmaktaydı. Radial arter çıkarımı non-dominant kol seçildi. Tüm radial arter greftleri aynı cerrahi yöntem ile çıkarıldı.

Non dominant üst ekstremitte ekstansiyona getirilerek supin pozisyonda vücut ile 90° açı yapacak şekilde yerleştirildi. Genel anestezi altında cilt antisepsisi sağlandıktan sonra hastaya koroner bypass cerrahisi için median strotomi yapılırken ve İMA'nın çıkarılması ile aynı anda radial arter çıkarımı işlemine başlandı. İnsizyon proksimalde biceps tendonunun yaklaşı bir parmak lateralindeki bir noktadan fossa antekübitalisin yaklaşık 2 cm distalinden , el bileğinde radial stiloid ve fleksor karpi radialis tendonunun ortasındaki noktaya, brakioradial kasm doğrultusu boyunca , konkavlığı laterale bakan, m. brakioradialis ve m. fleksor karpi radialis kasları arasından olacak şekilde yapıldı. Subkutan dokuların ayrılmasından sonra brakioradialis ve fleksör karpi radialis kaslarının arasından fleksör kaslan fasyası açıldı. Radial arter çıkarımı sırasında diseksiyona komşu anatomik lokalizasyonda olan n. kutaneus



antebraki lateralis ve n. radialis'in uç yan dalı olan ramus superfisiyalis'in özen gösterildi. Musküler fasyanın ayrılması, brakioradial ve fleksör karpı radialis kaslarının laterale çekilerek radial arter ön koldaki seyri boyunca açığa çıkarıldı. Greft uzunluğu yeterli olan olgularda radial arter divizyonunun proksimal sınırı a. rekurrens radialis' in çıkış noktasının hemen öncesi olarak kabul edildi. Uzun greft çıkarımı gerektiğinde proksimalde ulnar arter bifurkasyonuna kadar gidildi, ancak bu kısmın bağlanması sırasında ulnar artere zarar verilmemesine dikkat edildi. Distalde radial arter divizyonunda ulnar arter ile arkus palmaris superfisiyalis'i oluşturan ramus palmaris superfisiyalis'in radial arterden ayrıldığı noktanın hemen proksimali sınır olarak kabul edildi. Radial arterden ayrılan diğer dallar diatermi ve hemoklips (Ligaclip MCA Ethicon Endo-Surgery, INC) kullanılarak disseke edildi. Radial arterin distal ve proksimal ucu, 3 mg/kg intravenöz heparin yapıldıktan sonra ACT değeri 300 sn üzerinde çıktığında bağlandı ve kesildi.

1 veya 2 cm uzunluktaki spesimenler radial arter greftinin proksimal anastomoz yapılmadan önce eksize edilip arta kalan parçasından elde edilerek Krebs-Henseleit solusyonunun içine kondu. Konnektif dokular disseke edildi ve damar 3-4 mm uzunluğunda halkalara ayrıldı. Radial arter halkaları 10-mL lik Krebs-Henseleit solusyonunu içeren organ banyosuna asıldı. Solusyon içeriği milimol olarak: NaCl, 118.4; KCl, 4.7; CaCl<sub>2</sub>, 2.5; MgSO<sub>4</sub>, 1.3; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2; NaHCO<sub>3</sub>, 5.0; ve glukoz, 11.0 olarak oluşmaktaydı. Solüsyon 37 C de %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> içeren gaz karışımı ile deney boyunca havalandırıldı. Radial arter halkaları daha önceki uzama-gerilme çalışmalarında gösterilen optimal istirahat gerilimi olan 2gram ön gerilim altında 2 saat boyunca dengelendi. İzometrik gerilimler GrassFT-03 güç yerdeğiştirici transduser ile 4 kanal Grass polygraph ile kaydedildi(model 79 E). 2 saatlik dengelenme periyodundan sonra endotelin sağlamlığını kontrol etmek için dokular 10<sup>-5</sup> M fenilefrin ile kasılarak 10<sup>-6</sup> M asetilkolin ile gevşeme cevapları alındı. Her doz cevap eğrisinden sonra yeni bir doz cevap eğrisi için 30 dakika beklenildi. Rho-kinaz inhibitörü olan Y-27632 ve fasudil maddesinin insan radial arterinde oluşturduğu gevşemeyi ve bu cevapta endotelden salınan NO nun rolü olup olmadığını araştırmak amacıyla gevşeme cevapları endotelial nitrik oksit sentaz enzimi inhibitörü olan L-NNA

$10^{-4}$  M konsantrasyonda ve bir spesifik solubl guanilat siklaz inhibitörü olan  $10^{-5}$  M ODQ kullanıldı. Dozlar daha önce yapılan benzer çalışmalarda kullanılan sabitlenmiş dozlardır(78). Y-27632 ve fasudil maddesinin DDKH'nın NO ya duyarlılığında bir artış yapıp yapmadığını araştırmak için bazal ölçümlerle saptanan tek başlarına etki gözlenmeyen  $10^{-8}$  M konsantrasyonda ortama katılan sodyum nitroprussiad (SNP) ile gevşeme cevaplarında değişiklik olup olmadığının araştırılması planlandı. Daha sonra  $10^{-5}$  M fenilefrin ile kasılan dokularda Y-27632 ( $10^{-9}$  M ile  $10^{-4}$  M arasında) , Fasudil ( $10^{-9}$  M ile  $10^{-4}$  M arasında) ve SNP ( $10^{-9}$  M ile  $10^{-5}$  M arasında) organ banyosu ortamına katılarak GrassFT-03 güç yerdeğiştirici transduser ile 4 kanal Grass polygraph ile gevşeme cevapları alındı . Y-27632 ve fasudil gevşeme cevapları bir spesifik endotelial nitrik oksid sentaz inhibitörü (e-NOS) olan  $10^{-4}$  M L-NNA ve bir spesifik solubl guanilat siklaz inhibitörü olan  $10^{-5}$  M ODQ varlığında tekrar edildi. SNP gevşeme cevapları da  $10^{-8}$  M Y-27632 ve  $10^{-8}$  M fasudil varlığında tekrar edildi. Gevşeme cevapları fenilefrin kasılmasına göre % gevşeme olarak ifade edildi. İlaçlarla alınan sonuçlar maksimal etkiye ulaşmak için gerekli dozun yarısı olan ve ilacı kullanılabilirlik pratiği hakkında fikir veren  $pD_2$  ve maksimal etki değerleri (E max) değerleri hesaplanarak tablo halinde dökümanete edildi.

**İstatistiksel Değerlendirme:** . Deney sonuçları metin içinde aritmetik ortalama arasında fark olup olmadığı kullanılan ajanların karşılaştırılmasıyla oluşturulan ikili gruplarda student T testi ile üçlü gruplarda ANNOVA testi ile test edildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Scheffe F testi ile araştırıldı P değeri 0.05 den küçük olduğunda fark anlamlı olarak kabul edildi. Agonist ilaçların oluşturduğu maksimum yanıtın %50 sini oluşturmak için gereken konsantrasyon (EC50) her bir deneyin log- konsantrasyon yanı ergilerinden elde edildi. Aritmetik ortalama  $\pm$  standard hata olarak sunuldu. Sonuçların değerlendirilmesi için ikili gruplarda ikiden fazla ilaç verilen guplarda kullanıldı.

## BULGULAR

Radial arter halkaları 30 hastadan elde edildi. Hastalara ait demografik bilgiler ve kullandığı ilaçlar tablo 5 de verildi.

**Tablo 5: Hastalara ait demografik bilgiler ve kullandığı ilaçlar**

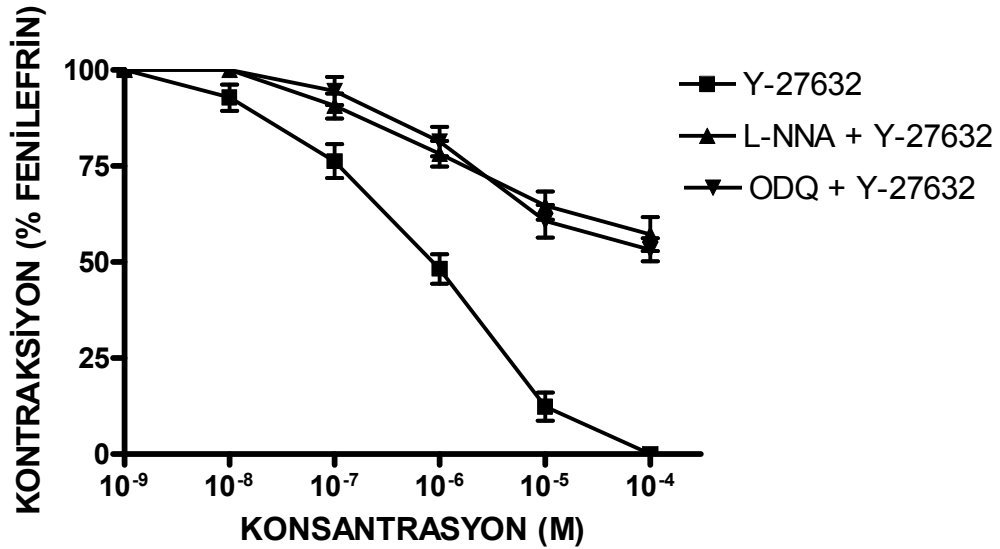
HASTA KARAKTERİSTİKLERİ	RADİAL ARTER (n=30)
Yaş(yıl)	62.45 ± 10.52
Erkek/Kadın <i>n</i> (%)	18/12(60.0/40.0)
Sigara <i>n</i> (%)	19(63.3)
Hipertansiyon <i>n</i> (%)	18(60.0)
Diabet <i>n</i> (%)	9(30.0)
Hiperlipidemi <i>n</i> (%)	12(40.0)
Total kolessterol (mg/dl)	168.70 ± 45.23
TG (mg/dl)	126.40 ± 42.39
HDL (mg/dl)	35.05 ± 8.81
LDL (mg/dl)	102.90 ± 43.44
VLDL (mg/dl)	32.20 ± 18.16
<b>MEDİKASYON</b>	
Nitrat, <i>n</i> (%)	15(50.0)
Statin, <i>n</i> (%)	12(40.0)
ACE-İnhibitörü, <i>n</i> (%)	21(70.0)
Ca <sup>2+</sup> -antagonisti, <i>n</i> (%)	12(40.0)
β-blokeri, <i>n</i> (%)	21(70.0)
Oral antidiabetik, <i>n</i> (%)	6(20.0)
İnsülin, <i>n</i> (%)	3(10.0)
Asetil salisilik asit, <i>n</i> (%)	27(90.0)

TG, trigliserid; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very-low-density lipoprotein; ACE, angiotensin-converting enzim

### Y-27632 Gevşeme Yanıtları:

Fenilefrin ile kasılmış izole insan radial arter halkalarında Y-27632 maddesi konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu. Bu gevşemeler  $10^{-9}$  M konsantrasyonda başladı ve  $10^{-4}$  M da %100 e ulaştı. L-NNA( $10^{-4}$  M) ve ODQ( $10^{-5}$  M) varlığında Y-27632 nin gevşeme cevapları istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ( $p < 0.05$ ). L-NNA ve ODQ varlığındaki Y-27632 gevşemeleri  $10^{-4}$  M konsantrasyonda maksimuma ulaştı ve bu konsantrasyondaki gevşeme yaklaşık %50 civarında idi. L- NNA ve ODQ varlığında Y-27632 gevşemeleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). L- NNA ve ODQ varlığında Y-27632 maddesi gevşemelerinin pD2 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ )(Grafik 1).

Grafik1:

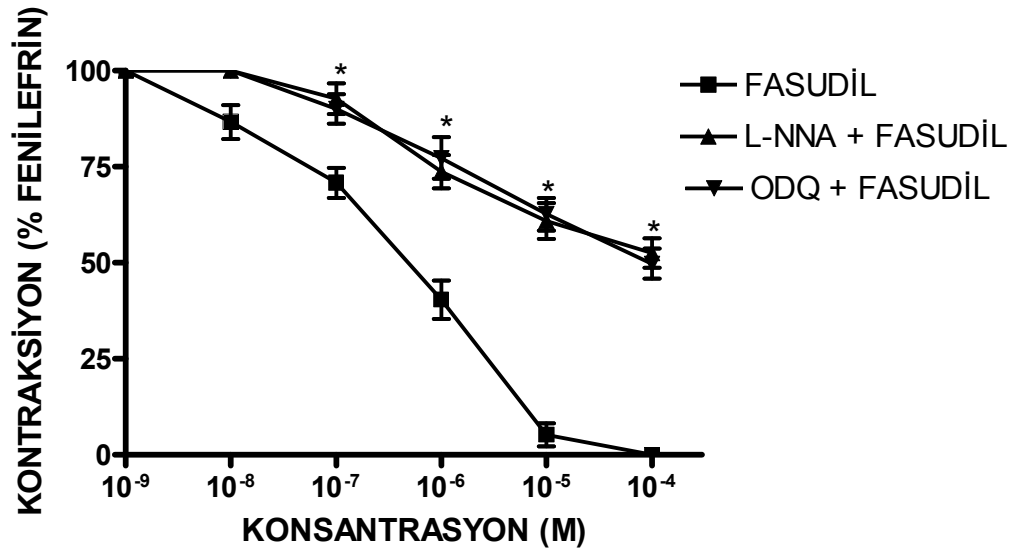


### Fasudil Gevşeme Yanıtları:

Fenilefrin ile kasılmış izole insan radial arter halkalarında Fasudil maddesi konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu. Bu gevşemeler  $10^{-9}$  M konsantrasyonda başladı ve  $10^{-4}$  M da %100 e ulaştı. L-NNA( $10^{-4}$  M) ve

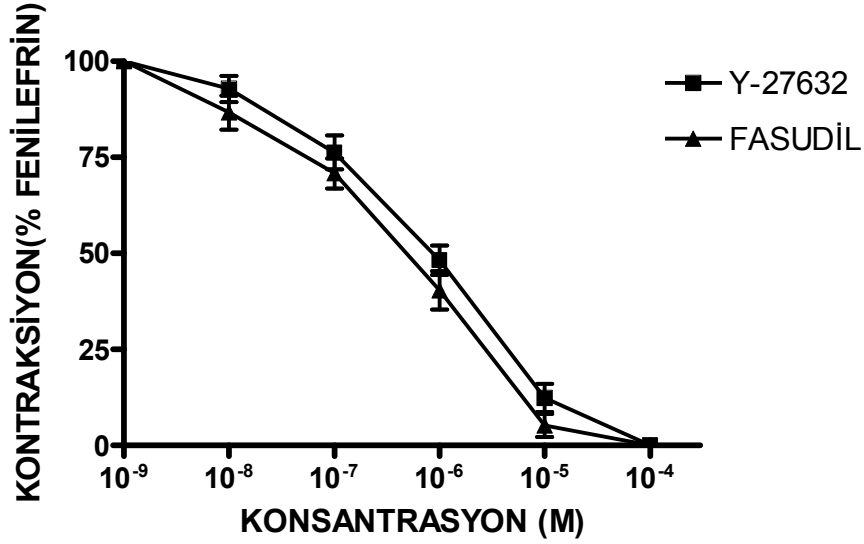
ODQ( $10^{-5}$  M) varlığında Fasudilin gevşeme cevapları istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ( $p < 0.05$ ). L-NNA ve ODQ varlığında Fasudil gevşemeleri  $10^{-4}$  M konsantrasyonda maksimuma ulaştı ve bu konsantrasyondaki gevşeme yaklaşık %50 civarında idi. L- NNA ve ODQ varlığında Fasudil gevşemeleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). L- NNA ve ODQ varlığındaki Fasudil gevşemelerinin pD<sub>2</sub> değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). (Grafik 2).

**Grafik 2:**



Y-27632 ve fasudil maddesi karşılaştırılması Y-27632 ve fasudil maddesinin insan radial arterindeki oluşturduğu gevşemeler karşılaştırıldığında her ikisinde oluşturduğu gevşemenin  $10^{-9}$  M konsantrasyonda başladığı  $10^{-4}$  m konsantrasyonda % 100 e ulaştığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $P > 0,05$ ) (Grafik 3).

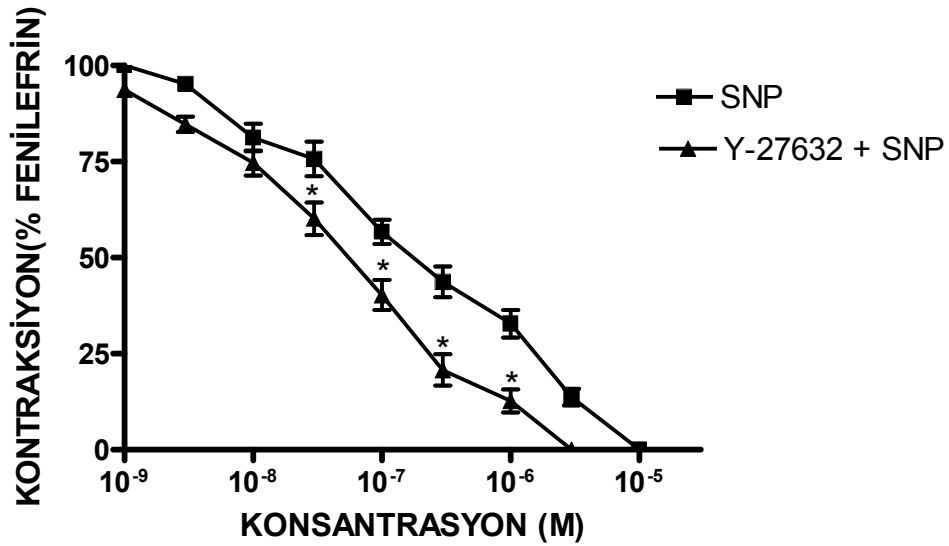
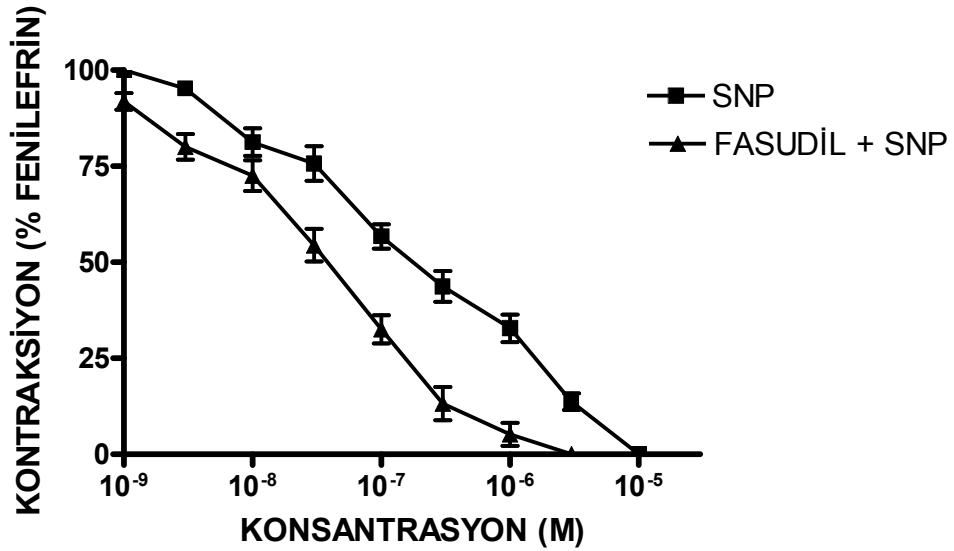
**Grafik 3:**



**SNP Gevşeme Yanıtları :**

Fenilefrin ile kasılmış izole insan radial arter halkalarında SNP konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu. Bu gevşemeler 10<sup>-9</sup> M konsantrasyonda başladı ve 10<sup>-5</sup> M da %100 e ulaştı. Fasudil (10<sup>-8</sup> M) ve Y-27632(10<sup>-8</sup> M ) varlığında SNP nin gevşeme cevapları istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı (p<0.05). Fasudil ve Y-27632 maddesi varlığında SNP nin gevşemeleri 3x10<sup>-6</sup> M konsantrasyonda maksimuma ulaştı. Fasudil ve Y-27632 maddesi varlığında SNP gevşemelerinin pD2 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). (Grafik 4-5).

Grafik 4-5:



İzole insan radial arter halkalarında maksimum gevşeme (E<sub>max</sub>) ve ve bu gevşemeyi sağlayan ilaç yarı dozlarını tanımlayan pD<sub>2</sub> değerleri dökümanite edildi.(Tablo 6)

**Tablo 6: İzole insan radial arter halkalarında maksimum gevşeme Emax ve pD<sub>2</sub> değerleri**

Y-27632	
Emax	100±0
pD <sub>2</sub>	6.10±0.12
L-NNA+ Y-27632	
Emax	42.8±4.4
pD <sub>2</sub>	6.16±0.12
ODQ+ Y-27632	
Emax	46.8±3.0
pD <sub>2</sub>	6.05±0.14
Fasudil	
Emax	100±0
pD <sub>2</sub>	6.30±0.14
L-NNA+Fasudil	
Emax	47.5±3.9
pD <sub>2</sub>	6.22±0.16
ODQ+Fasudil	
Emax	50.3±3.9
pD <sub>2</sub>	6.24±0.12
SNP	
Emax	100±0
pD <sub>2</sub>	6.84±0.10
Y-27632+SNP	
Emax	100±0
pD <sub>2</sub>	7.50±0.12
Fasudil+SNP	
Emax	100±0
pD <sub>2</sub>	7.40±0.08



## TARTIŞMA

Radial arter greftinin koroner bypass cerrahisinde kullanımında ilk önceleri kötü sonuçlar ortaya çıkmış olmasına rağmen, tecrübeler doğrultusunda artan bir oranda kullanılmaktadır (59). Günümüzde radial arter greftlerinin kullanımı yeniden popülerite kazanmış ve İTA'den sonra tercih edilen arteriyel kondüit haline gelmiştir(60)Radial arterin spazma aşırı cevabı olan bir medial tabakası vardır ve yeniden kullanılabilir hale gelmesi vazospazm sorununun çözülebilmesi ile mümkün olmuştur(61,62). Açıklık oranlarındaki iyileşmeyi sağlayan bu durum radial arteri skeletonize etmeden, arteriyovenöz bir doku adası olarak çıkarmaya yönelik yeni tekniklerin uygulanması ve farmakolojik olarak etkin vazodilatatör ajanların kullanımı ile sağlanmıştır.

RA'nın diğer arteriyel greftlerden avantajlı olduğu yönler vardır. Diğer arteriyel greftlere göre daha kolay hazırlanabilecek anatomik lokalizasyonda olması, RA alınan yerde daha az enfeksiyon görülmesi ayrıca İTA ile eş zamanlı olarak çıkarılabilmesi operasyon süresini kısaltıcı bir faktördür. İki arteriyel greft kullanımı ile sonuçların daha iyi olduğunun görülmesi ve total arteriyel revaskülarizasyona artan ilgi, özellikle İTA'in bilateral radial arter ile kombine kullanımı ile tam arteriyel revaskülarizasyon şansı artmıştır. Bilateral radial arter kullanımının artması ile tam arteriyel revaskülarizasyon yapılırken bilateral İTA kullanımı azalmıştır(63) (64).

Radial arter, sol İTA kullanılan ve sağ sistemde lezyon olmayan hastalarda komplet arteriyel revaskülarizasyon sağlamak için kullanılabilir gibi, her iki İTA ile birlikte de kullanılabilir. Yine LAD için sol İMA kullanılan ve sirkumfleks lezyonu olmayan hastalarda da sağ koroner artere bypass yapmakta kullanılabilir. Ancak, sağ koroner arterin kalitesinin iyi olması önemlidir. Sirkumfleks sisteminde lezyon olan hastalarda her iki İTA ile birlikte kullanılabilir. Sağ İTA' nın sirkumfleks sisteminde kullanılması ile radial arter sağ koroner arter için kullanılabilir. Sağ İTA 'nın boyu yeterli değilse başka bir arteriyel greft ile boyu uzatılabilir. Radial arter kullanılarak İTA'nın boyunun uzatılması ve ardışık anastomozlarla komplet arteriyel revaskülarizasyon

sağlanması mümkün olabilir. Her iki İTA 'sı kullanılmayan hastalarda veya daha önce kullanılmış olan redo vakalarda radial arter LAD revaskülarizasyonu için kullanılabilir. Radial arter daha küçük parçalara ayrılarak birden fazla distal dala anastomoz edilebilir(65). Bu tecrübeler doğrultusunda kliniğimizde kontrendikasyon bulunmayan tüm hastalarda sirkümfleks sisteme ve diagonallere öncelikli olmak üzere radial arter grefti kullanılmaktadır. Kliniğimizde koroner bypass konduit olarak kullandığımız radial arter sonrasında hiçbir vasküler patolojiye rastlanmamış, nadir olarak görülen basit nörolojik yakınmaların (parezi-parestezi) çoğu düzelmiştir.

Çalışmalarda radial arter spazmının % 9,7'ye varan oranlarda olduğu görülmesi antispazmolitik ajanın yetersizliğini düşündürmektedir (66). Radial arterde oluşan spazmı önlemek ve çözmek için Koroner bypass cerrahisinde vazodilatatör ajan kullanımının iki yönü vardır; sistemik veya operasyon sırasında topikal kullanım. Farklı farmakolojik özellikleri göz önüne alındığında vazodilatatörlerin kombine edilerek kullanılması ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Örneğin kalsiyum antagonistlerinin NTG ile kombinasyonu ile additif etki elde edilebilir; vazodilatatör amaçlı sistemik diltiazem ve lokal papaverin (67), lokal diltiazem ve papaverin (68), lokal verapamil ve nitroglicerini (69), lokal papaverin ve verapamil (70) gibi çeşitli kombinasyonlar ayrıca fosfodiesteraz inhibitörleri, TXA<sub>2</sub> antagonistleri ve potasyum kanal açıcılar kullanılmaktadır. Çalışmamızda Rho-kinaz inhibitörlerinin etkin vazodilatör olabileceğini kanıtlamak amacıyla fasudil ve Y-27632 maddesini kullandık(53).

Rho-kinaz'ın farmakolojik inhibitörü olarak fasudil(72) ve Y-27632(55) geliştirilmiştir ve bunlar ATP ile yarışmalı bir şekilde Rho-kinaz aktivitesini inhibe ederler(73). Fasudil'in ağız yoluyla alımından sonraki ana aktif metaboliti olan hidroksifasudil'in Rho-kinaz üzerinde daha spesifik bir inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir(56,57).

Shimokawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışma rho-kinaz'ın arteriel vazospazmın patogenezinin belirgin olarak katıldığını göstermektedir(76).

Rho-kinaz'ın aktivitesi ve ekspresyonu inflamatuvar/arteriyosklerotik koroner lezyonlarında artmıştır. Bunu miyozin fosfatazın miyozin bağlayan alt ünitesi (MBS) fosforilasyonu ile baskılanması izler. Bu ise artmış miyozin hafif zincir fosforilasyonu ve koroner spazm ile sonuçlanır. Fasudil'in anti iskemik(vazodilatör, spazmolitik) etkisinin gösterildiği diğer modeller şunlardır; bir tavşan endotelin-1'in intravenöz uygulanmasıyla oluşturulan miyokardiyal iskemi modeli, bir köpek koroner stenoz varlığında pacing'le oluşturulmuş miyokardiyal iskemi modeli, vazopressinle oluşturulan bir sıçan kronik miyokard iskemisi modeli örnek olarak sayılabilir(54).

Takemoto ve arkadaşları göstermiştir ki Y-27632, damar düz kas hücrelerinde hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik yapmaksızın, vazokonstriktör yanıtı zayıflatır. Bu artmış vazokonstriktör yanıtta Rho/Rho-kinaz yolağının katkısını düşündürmektedir(74). Çalışmamızda bu veriler ışığında insan radial arterinde bu cevabın gösterilmesini amaçladık benzer olarak vazokonstriktör yanıtta tama yakın azalma gözledik.

Aktive olmuş Rho-kinaz eNOS'u azaltır, buna karşın hidroksifasudil endotelial eNOS aktivitesini hızla arttırır ve kardiyovasküler koruyucu etki gösterir. Önemli olarak, NO miyozin fosfataz aktivasyonu aracılığı ile Rho-kinaz'ın vazokonstriktör etkilerini antagonize eder. Rho-kinaz intimada doku faktörünü de arttırır ve endotelial geçirgenliği arttıran ve böylece aterosklosisi hızlandıran endotelial kontraksiyonlarla da ilgilidir. Aktive olmuş Rho-kinaz miyozin fosfatazın inhibisyonuyla damar düz kas hücrelerinin (DDKH) hiperkontraksiyonuna yol açar, DDKH'nin proliferasyonunu ve migrasyonunu hızlandırır, media'da DDKH apoptozisini inhibe eder(45) ve adventisyada inflamatuvar hücrelerinin birikimini arttırır(76). Bu Rho-kinaz aracılı hücrel yanıt, yapısal zayıflığın gelişmesine, artmış trombojenisiteye, hiperkontraksiyona, patolojik anjiyogenezise ve vasküler yeniden modellenmeye yol açar. Bunlar akut koroner sendrom gibi vasküler krizlerle sonuçlanır. Bunlar gösterir ki, Rho-Kinaz arteriyosklerotik kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için önemli bir tedavi hedefidir ve bu mekanizmaların inhibisyonunun in vivo deneylerle gösterilmesi yeni tedavi rejimleri için çığır açıcı olacaktır(76).

Rho-kinaz bağımlı artmış Ca duyarlılığı ve DDKH'lerinin hiperkontraksiyonunda kilit bir rol oynar. Bir Rho-kinaz inhibitörü olan Y-27632'nin, in vivo olarak hipertansiyonu olan sıçan modellerinde tercihli olarak arteriyel basıncı düşürmesi, Rho-kinazın hipertansiyonda rol oynadığını dolaylı olarak düşündürür (77).

Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda Rho-kinazın insanlardaki artmış periferik vasküler direnç patogenezinin dahil olabileceği bulgularından yola çıkarak Rho-kinaz inhibisyonunun radial arter halkaları üzerindeki etkilerini ve olası etki mekanizmalarını araştırdık. Bu amaçla Y-27632 ve fasudil adındaki özgün Rho-kinaz inhibitörleri kullandık. Fenilefrin ile kasılmış izole insan radial arter halkalarında Y-27632 maddesi konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu. Bu gevşemeler  $10^{-9}$  M konsantrasyonda başladı ve  $10^{-4}$  M da %100 e ulaştı. Fenilefrin ile kasılmış izole insan radial arter halkalarında Fasudil maddesi konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu. Bu gevşemeler  $10^{-9}$  M konsantrasyonda başladı ve  $10^{-4}$  M da %100 e ulaştı. Bu bulgular Y-27632 ve Fasudil maddesinin kuvvetli bir vasodilatör ajan olduğunu düşündürdü. Y-27632 ve fasudil maddesinin insan radial arterindeki oluşturduğu gevşemeler karşılaştırıldığında her ikisinde oluşturduğu gevşemenin  $10^{-9}$  M konsantrasyonda başladığı  $10^{-4}$  M konsantrasyonda % 100 e ulaştığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $P>0,05$ ). Aynı bulgular her iki maddenin vazodilatasyon etkisi arasında farklılık olmadığını gösterdi.

Y-27632 ve fasudil, fenilefrin ile kastırılmış izole radial arter halkalarında konsantrasyona bağımlı gevşeme oluşturdu. Chiateley ve Webb in çalışmasında sabitlenmiş dozlar olan L-NNA( $10^{-4}$  M) ve ODQ( $10^{-5}$  M) varlığında Y-27632 nin gevşeme cevapları istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ( $p<0.05$ ) (78). L-NNA ve ODQ varlığındaki Y-27632 gevşemeleri  $10^{-4}$  M konsantrasyonda maksimuma ulaştı ve bu konsantrasyondaki gevşeme yaklaşık %50 civarında idi. L- NNA ve ODQ varlığında Y-27632 gevşemeleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). L- NNA ve ODQ varlığında Y-27632 maddesi gevşemelerinin pD2 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) Bu

gevşemeler eNOS inhibitörü L-NNA ve guanilat siklaz inhibitörü ODQ varlığında azaldı L-NNA( $10^{-4}$  M) ve ODQ( $10^{-5}$  M) varlığında Fasudilin gevşeme cevapları istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ( $p < 0.05$ ).

L-NNA ve ODQ varlığında Fasudil gevşemeleri  $10^{-4}$  M konsantrasyonda maksimuma ulaştı ve bu konsantrasyondaki gevşeme yaklaşık %50 civarında idi. L- NNA ve ODQ varlığında Fasudil gevşemeleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). L- NNA ve ODQ varlığındaki Fasudil gevşemelerinin pD2 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). L-NNA endotelial nitrik oksit sentaz enzimi inhibitörüdür. Bilindiği gibi endotelial NO, eNOS tarafından l- argininden oluşturulur. Fasudil ve Y-27632 maddesini insan radial arterinde yapmış olduğu gevşemenin NO üzerinden olup olmadığını araştırmak amacıyla endotelial NO oluşumunu inhibe eden L-NNA maddesi kullanıldığında her iki maddenin yapmış olduğu gevşeme cevapları anlamlı ölçüde azalmasına rağmen her iki madde gevşeme cevabı oluşturmaya devam etti. Bu sonuca bakarak Y-27632 ve fasudil maddelerin insan radial arter halkalarında oluşturduğu gevşeme cevabının kısmen endotelial NO üretimini arttırmasına bağlı olduğu söylenebilir. Bu üretimi arttırma etkisinin nasıl meydana geldiği tartışmaya ve yeni araştırmalara açık bir konudur.

Fenilefrin ile kasılmış izole insan radial arter halkalarında SNP konsantrasyona bağımlı gevşemeler oluşturdu. Bu gevşemeler  $10^{-9}$  M konsantrasyonda başladı ve  $10^{-5}$  M da %100 e ulaştı. Fasudil ( $10^{-8}$  M) ve Y-27632 ( $10^{-8}$  M ) varlığında SNP nin gevşeme cevapları istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı ( $p < 0.05$ ). Fasudil ve Y-27632 maddesi varlığında SNP nin gevşemeleri  $3 \times 10^{-6}$  M konsantrasyonda maksimuma ulaştı. Fasudil ve Y-27632 maddesi varlığında SNP gevşemelerinin pD2 değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). SNP , NO donörü olan bir ilaçtır. NO ya metabolize olarak guanilat siklazı aktive eder ve düz kaslarda gevşeme yapar. Bu çalışmada in vitro olarak etki göstermediği bazal ölçümlerimizle gözlenen  $10^{-8}$  M konsantrasyonda Y-27632 ve fasudil maddesi SNP nin insan radial arterinde daha düşük konsantrasyonda cevşeme yapmasına neden olduğu gözlendi. Bu sonuç bize Y-27632 ve fasudil maddesinin endotelde NO üretimine neden olması dışında NO ya radial arterin duyarlılığını arttırdığını da düşündürür bu

duyarlılık arttırma mekanizmasının araştırılması daha ileri çalışmalarla aydınlatılmayı gerektirmektedir.

ODQ solubl guanilat siklaz inhibitörüdür. Bilindiği gibi NO gaz yapısında madde olduğundan hücre içine kolayca girer. Stoplazmik solubl guanilat siklazı aktive ederek c-GMP üzerinden gevşeme cevabı oluşturur. ODQ, NO nun etkisine aracılık eden guanilat siklazı inhibe ederek etkisini gösterir. Y-27632 ve fasudil maddesi eğer endotelial NO üzerinden etki ediyorsa guanilat siklazı inhibe ederek etki eden bir madde örneğinin ODQ bu iki maddenin etkisini azaltmalıdır.

Bizim çalışmamızda ODQ her iki maddenin yapmış olduğu gevşemeyi yaklaşık %50 oranında azaltmıştır. Sonuç olarak Y-27632 ve fasudil maddesinin insan radial arter halkalarında oluşturduğu gevşeme cevabındaki endotelial NO nun rolü 1- Endotelden NO üretimini azaltan L-NNA 2- NO etkisine aracılık eden solubl guanilat siklaz inhibitörü ODQ vasıtasıyla test edilerek ortaya konmuştur. Bu çalışmadaki sonuçlar doğrultusunda Rho-a kinaz enzim inhibitörü olan Y-27632 ve fasudilin yaptığı gevşemenin bir kısmından sorumlu mekanizma endotelial NO üretimidir diğer kısmının etki mekanizmasını ortaya çıkarmak için daha ileri çalışmalar planlanabilir. NO nun kullandığı c-GMP nin gevşeme cevaplarındaki rolünü ölçümleri daha ileri çalışmalarla kanıtlanıp ölçülebilir. Y-27632 ve fasudil maddesinin sistemik olarak uygulanmasıyla ortaya çıkacak olan metabolik değişiklikleri gözlemek amacıyla in vivo hayvan deneyleri yapılabilir. İnsan radial arterinin SNP ye olan gevşeme cevabında Y-27632 ve fasudil maddesinin etkisinin mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri araştırmalar yapılabilir. Ayrıca her iki madde de SNP'nin oluşturduğu gevşemeleri daha düşük konsantrasyonda meydana getirdiler.

Bu sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde, rho-kinaz inhibitörlerinin insan radial arter halkalarında oluşturduğu gevşemelerin kısmen damar endotelinden salınan endojen NO'nun sentez ve/veya salınımını arttırmalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü endotelden NO sentezini önleyen L-NNA ve salınan NO'nun etkisine aracılık eden guanilat siklazı inhibe eden ODQ bu gevşemeleri azalttı. Ayrıca, SNP'nin oluşturduğu

gevşemelerin Y-27632 ve fasudil tarafından artırılması bu görüşümüzü desteklemektedir.

Chiateley ve Webb yaptığı çalışmada Y-27632 maddesinin rat aortalarını düz kas hücrelerinde NO aracılığıyla yaptığı gevşeme cevabını bizim çalışmamızdakine özdeş sonuçlarla göstermiştir (78). Çalışmamızda insan radial arterinde bu sonuçların gösterilmiş olması ve yapılacak in vivo çalışmalar bu ilaçların kardiovasküler hastalıklarda zaman içinde ilaç olarak kullanılması için umut vericidir. Bu iki maddenin insan radial arterinde meydana getirdiği gevşemelerin L-NNA ve ODQ varlığında tamamen ortadan kalkmaması başka bir mekanizmanın da, bu gevşemelere katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum hücre içi kalsiyumuna karşı duyarsızlaşmadan kaynaklanıyor olabilir.

Y-27632 ve fasudil gevşeme yanıtında sigara içmeyen ve eskiden sigara içen ve içmeyen hasta grubu olgularında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu sonuçlardan yola çıkarak, hastalardaki eski sigara içme alışkanlığının rho kinaz aktivasyonu ve inhibisyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Creager ve arkadaşları, ortalama serum kolesterol konsantrasyonları 275 mg/dl olan hiperkolesterolemili kişilerde elastik damarların vasküler düz kaslarında endotel kaynaklı gevşetici faktör dahil olmak üzere nitrovazodilatörlerde azalmış etkinlik gözlendiğini göstermiştir. Casino ve arkadaşları, serum kolesterol seviyeleri ortalama 292 mg/dl olan hiperkolesterolemik hastalarda endotel bağımlı vasküler relaksasyon bozukluğu olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada hiperlipidemik hastalarda gözlenen cevaplarda farklılık olmamasına dayanarak hiperkolesteroleminin bu düzeylerinin Rho-kinazı aktiflemeye yetmeyeceği ve gevşeme cevaplarını etkilemediği düşüncesindeyiz(54).

Kardiyovasküler tıpta Rho-kinaz'ın terapötik önemi üzerine, gen düzeylerinden klinik çalışmalara kadar uzanan araştırmalar bulunmaktadır. Janssen ve arkadaşları insan ve köpek pulmoner arter hücrelerinde Rho-kinaz

ile vazokonstrüksiyon oluştuğunu ve bu etkinin prostoglandinlerle ortadan kalktığını göstermişlerdir(79).

Akihiro Masumoto ve arkadaşlarının çalışmasında hayvan modellerinde asetilkolinle oluşturulan koroner arter spazmının fasudille baskılanmış olması bizim çalışmamızda elde ettiğimiz Rho-kinaz inhibitörlerinin vazospastik koroner arter hastalığı ve greft spazmı gibi patolojilerde kullanılabilirliği savını desteklemektedir(80).

Batchelor ve arkadaşları İTA üzerinde Rho-kinaz inhibitörleri ile vazospazmı önleme amaçlı yaptıkları çalışmada Rho-kinaz aracılı kalsiyum duyarlılığının ana mekanizma olduğunu ve Rho-kinaz inhibisyonunun koroner arter cerrahisinde greft spazmını önlemede önemli bir rol oynayacağını düşündüren sonuçlar elde etmişlerdir(81). Bu sonuç greft spazmı ve önlenmesinde Rho-kinaz inhibisyonu ile ilgili kurgularımızla örtüşmektedir. Önemli olarak, fasudil ile yapılan klinik çalışmalar, onun insanlardaki etkinlik ve güvenlik profilini göstermektedir. Bununla beraber, insanlarda kardiyovasküler tıpta Rho-kinaz'ın potansiyel terapötik önemini ve Rho-kinaz inhibitörlerinin klinik faydalılığını desteklemek için daha fazla özenli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Netice olarak, vazospastik arteriyel greftli hastalarda arter spazmını baskılamakta Fasudil ve Y-27632 yüksek derecede etkindir. Chitale ve arkadaşlarının rat aortalarında gösterdiği gibi Rho/Rho kinaz yolağının vazokonstrüksiyon patogeneğinde rol oynadığını insan radial arterinde gösterdik(78). Böylece Rho-kinaz yolağının inhibisyonu vazokonstrüksiyon tedavisinde potansiyel bir tedavi stratejisi olabilir. Rho-Kinazın inhibisyonunun, arteriyel greft spazmına bağlı iskemik koroner sendromlu hastaların tedavilerinde tedavi edici yeni bir yaklaşım olabileceğini düşünmekteyiz.





## SONUÇ

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler değerlendirildiğinde şu sonuçlar elde edilmiştir;

1. Y-27632 maddesi uygulanması ile radial arter halkalarında E max  $100\pm 0$  olan gevşeme sağlanmış olup pD2 değeri  $6.10\pm 0.12$  dir.

2. L-NNA ve Y-27632 maddelerinin beraber radial arter halkalarına uygulanması ile ölçülen Emax değeri  $42.8\pm 4.4$  olup pD2 değeri  $6.16\pm 0.12$  dir.

3. ODQ ve Y-27632 maddelerinin beraber radial arter halkalarına uygulanması ile ölçülen Emax değeri  $46.8\pm 30$  olup pD2 değeri  $6.05\pm 0.14$  dir.

4. Fasudil maddesi uygulanması ile radial arter halkalarında Emax değeri  $100\pm 0$  olan gevşeme sağlanmış olup pD2 değeri  $6.30\pm 0.14$  dir.

5. L-NNA ve Fasudil maddelerinin beraber radial arter halkalarına uygulanması ile ölçülen Emax değeri  $47.5\pm 3.9$  olup pD2 değeri  $6.22\pm 0.16$  dir.

6. ODQ ve Fasudil maddelerinin beraber radial arter halkalarına uygulanması ile ölçülen Emax değeri  $50.3\pm 3.9$  olup pD2 değeri  $6.24\pm 0.12$  dir.

7. SNP maddesinin radial arter halkalarına uygulanması ile ölçülen Emax değeri  $100\pm 0$  olup pD2 değeri  $6.84\pm 0.10$  dir.

8. Y-27632 ve SNP maddelerinin beraber radial arter halkalarına uygulanması ile ölçülen Emax değeri  $100\pm 0$  olup pD2 değeri  $7.50\pm 0.12$  dir.

9. Fasudil ve SNP maddelerinin beraber radial arter halkalarına uygulanması ile ölçülen Emax değeri  $100\pm 0$  olup pD2 değeri  $7.40\pm 0.08$  dir.

## KAYNAKLAR

1. Yorgancıođlu A.C. Tokmakođlu H: Kardiyovasküler Fonksiyon ve Fizyoloji. Paç M, Akçevin A, Aka S.A., Büket S, Sariođlu T. Kalp ve Damar Cerrahisi. MN Medikal & Nobel, Ankara, 2004; 21–8.
2. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC Longterm (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:248–58.
3. Calafiore AM, Giammarco GD, Teodori G, et al. Radial artery and inferior epigastric arterin composite grafts: Improved midterm angiografic results. Ann Throac Surg 1995;60:517–24)(Manesse E, Sperti G, Suma H, et al. Use of the radial artery for myocardial revascularization. Ann Thorac Surg 1996;62:1076–83.
4. Carpentier A, Guermonprez. JL, Dclohc A, et al. The aorta coronary radial artery bypass graft. Ann Thorac Surg 1973,16:111–21
5. Yakut N, Kırالی K, Güler M, Dađlar B, İpek G, Akıncı E, Gürbüz A, Yakut. Radial Arterin Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Kullanımı Ve Erken Dönem Sonuçları. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 1999 Eylül, Cilt 7, Sayı 5, 362–66
6. Çobanođlu A, İsbir S: Koroner arter bypass cerrahisi. Paç M, Akçevin A, Aka S.A., Büket S, Sariođlu T. Kalp ve Damar Cerrahisi. MN Medikal & Nobel, Ankara, 2004;657–67
7. Martin W, Furchgoıı RF, Viııani GM, et aL. Phosphodiesterase inhibitors induee endothelium-dependent relaxation of rat and rabbit aorta by potentiating the effects of spontaneously released endothelium-derived relaxing faetoL J Pharrnaeol Exp Ther 1986;237:539-47.
8. Işık Ö, Kırالی K, Kayalar N, Göksedef D. Full arteriyel revaskülarizasyon, Duran E, Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi ve Yay. Hizmetleri,İstanbul 2005, cilt 2,1405-21

9. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10 year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314: 1-6.
10. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts--effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334:216-19
11. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77:93-101.
12. Lehmann KB, von Segesser L, Muller-Glauser W, et al. Internal-mammary coronary artery grafts: is the inferior superiority also due to a basically intact endothelium? *Thorac Cardiovasc Surg* 1989;37: 187-
13. Sisto T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Riekkinen H, Nikkari T. Biochemical composition of human internal mammary artery and saphenous vein. *J Vasc Surg* 1990;11:418-22
14. Van Son JAM, Smedts F, de Vilde PCM et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1993;55:106–13.
15. Van Son JAM, Tavilla G, Noyez L. Detrimental sequelae on the wall of the internal mammary artery by hydrostatic dilation with diluted papaverine solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:972–76.
16. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990, 99: 703-7.
17. Puig LB, Ciongelli W, Cividanis GVL, et al. Inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990, 99: 251–5.
18. Perrault LP, Carrier M, Hebert Y, et al. Early experience with the inferior epigastric artery in coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106: 928–30.

19. Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft: A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;16:111-21.
20. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703-7.
21. Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, D'Annunzio E, Angelini R, Yitolla G, Maddestra N. Coronary revascularization with the radial artery: new interest for an old conduit. *J Card Surg* 1995;10:140-6.
22. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Bilateral radial artery grafts in coronary reconstruction: technique and early results in 261 patients. *Ann Thorac Surg* 1998;66:714-19
23. Chardigny C, Jebara VA, Acar C et al. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation* 1993;88:115–27
24. Reyes AT, Frame R, Brodman RF. Technique for harvesting the radial artery as a coronary bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:118–26.
25. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373–6.
26. Anyanwu AC, Saeed I, Bustami M, Ilstey C, Yaeoub MH, Amrani M. Does routine use of the radial artery increase complexity or morbidity of coronary bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2001 ;71 :555-16
27. Denton TA, Trento L, Cohen M, Kass RM, Blanehe C, Raissi S, Cheng W, Fontana OP, Trento A. Radial artery harvesting for coronary bypass operations: neurologic complications and their potential mechanisms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:951-6.
28. Reyes AT, Frame R, Richard F, Brodman RF. Technique for harvesting the radial artery as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1995;59: 118-26.

29. Kırallı K, Yakut N, Güler M, ve ark. Koroner arter bypass cerrahisinde radial arter: Anatomik komşulukları ve çıkarma tekniği. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1999;7:358-61.
30. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;54:652-59; discussion 659-60.
31. Genovesi MH, Torrillo L, Fonger J, Patel N, McCabe JC, Subramanian YA. Endoscopic radial artery harvest: a new approach. *Heart Surg Forum* 2001;4:223-4
32. Kuran O. *Sistemik Anatomi*. İstanbul 1983;291:675-6
33. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;54:652-59; discussion 659-60.
34. Sims FH. Discontinuities in the internal elastic lamina: A comparison of coronary and internal mammary arteries. *Artery* 1985;13:237-43.
35. Van Son JAM, Smedts F, de Wilde PCM, et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1993;55: 106-13.
36. Buche M, Schoevaerdt JC, Louagie Y, et al. Use of inferior epigastric artery for coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103 :665-70.
37. He GW, Acuff TE, Ryann W, Yang CQ, Mack MJ. Functional comparison between the human inferior epigastric artery and internal mammary artery: Similarities and differences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 13-20.
38. Van Son JAM, Smedts F, Yang CQ, et al. Morphometric study of right gastroepiploic and inferior epigastric arteries. *Ann Thorac Surg* 1997;63:709-15.
39. Sims FH. Discontinuities in the internal elastic lamina: A comparison of coronary and internal mammary arteries. *Artery* 1985; 13:237-43.

40. He GW, Yang CQ, Starr A. Overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:676-83.
41. He GW, Shaw J, Yang CQ, et al. Inhibitory effects of glyceryl trinitrate on  $\alpha$ -adrenoceptor mediated contraction in the internal mammary artery. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:236-43.
42. Bassenger E. Coronary arterial dilators and venodilators. In: Singh BN, et al. (eds) *Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. New York: Churchill Livingstone, 1994: 164.
43. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish verapamil infarction trial II-DA VIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-85.
44. Brauner R, Laks H, Drinkwater DC, et al. Controlled periadventitial administration of verapamil inhibits neointimal smooth muscle cell proliferation and ameliorates vasomotor abnormalities in experimental vein bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:53-63.
45. Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle and non-muscle cells. *Trends Pharmacol*. 2001 ;22:32-39.
46. Takai Y, Sasaki T, Malol T. Small GTP-binding protein. 2001;8:15.1-208.
47. Matsui T, Aman M, Yamamoto T, Chihara K, Nakafuku M, Ito M, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO J*. 1996;15:2208-16.
48. Lung T, Manser E, Tan L, Lim L. A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes. *J Biol Chem*. 1995;270:29051-54.
49. Hall A. Rho GTPase and the actin cytoskeleton. *Science* 1998;279: 509-14,
50. Kaibuchi K, Kuroda S, Amano M Regulation of the cytoskeleton and the cell adhesion by the Rho family GTPases in mammalian cells. *Ann Rev Biochem*. 1999;68:459-86,

51. Kimura K, Ito M, Amano M, Chihara K, Fukata Y, Nakafuku M, Yamamori B, Feng J, Nakano T, Okawa K, Iwamatsu A, Kaibuchi K. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho associated kinase (Rho-kinase), *Science*. 1996;273:245-8.
52. Amano M, Ito M, Kimura K, Fukata Y, Chihara K, Kaibuchi K. Phosphorylation and activation of myosin by Rho associated kinase, (Rho-kinase) . *J Biochem*. 1996;271:20246-9
53. Shimokawa H . Rho kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39:319-27.
54. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an Important Therapeutic Target in Cardiovascular Medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1767-75
55. Uchata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, Tamakawa H, Yamagami K, Inui J, Maekawa M, Narumiya S. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*. 1997;389:990-4.
56. Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, Amano M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Egashira K, Ikegaki F, Asano T, Kaibuchi K, Takeshita A. Rho-kinase-mediated partway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm *Cardiovasc Res*. 1999;43:1029-39.
57. Higashi M, Shimokawa H, Hattori T, Hiroki J, Mukai , Morikawa K, Ichiki T, Takahashi S, Takeshita A. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses angiotensin II-induced cardiovascular hypertrophy in rats in vivo. Effects on endothelial NAD(P)H oxidase system. *Circ Res*. 2003; 93:767-75.
58. Takemoto M, Sun J, Hiroki J, Shimokawa H, Liao JK. Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase, *Circulation*. 2002;106:57-62.



59. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA: Bilateral radial artery grafts in coronary reconstruction: Technique and early results in 261 patients. *Ann Thorac Surg* 1998;66:714–20.
60. Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, D'Annunzio E, Angelini R, Vitolla G, Maddestra N. Coronary revascularization with the radial artery: new interest for an old conduit. *J Card Surg* 1995;10:140-6.
61. Chardigny C, Jebara VA, Acar C, et al. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation* 1993;88:115-27.
62. He GW, Yang CQ. Vasorelaxant effect of phosphodiesterase inhibitor milrinone in the human radial artery used as coronary bypass graft to Thorac Cardiovasc. *Surg* 2000;19: 1 039-45.
63. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Bilateral radial artery grafts in coronary reconstruction: technique and early results in 261 patients. *Ann Thorac Surg* 1998;66:714-19
64. Yakut N, Kirali K, Güler M, ve ark. Radial arterin koroner arter bypass cerrahisinde kullanımı ve erken dönem sonuçları *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derg dergisi*1999;7:362-6.
65. Oz M, Shapira, MD, Joseph D, Alkon, BS, Donald S. F. Macron, BS, John F. Keaney, Jr, MD, Joseph A. Vita, MD, Gabriel S. Aldea, MD, and Richard J. Shemin, MD Nitroglycerin Is Preferable to Diltiazem for Prevention of Coronary Bypass Conduit Spasm *Ann Thorac Surg* 2000;70:883–9.
66. Denyan Mansuroglu, Suat Nail Omeroglu, Bahadir Daglar, Gokhan Ipek Surgical treatment for late postoperative radial artery graft spasm *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2 (2003) 653–6.
67. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992, 54:652–60.
68. Calafiore AM, Giammarco GD, Teodori G, et al. Radial artery and inferior epigastric artery in composite grafts: Improved midterm angiographic results. *Ann Thorac Surg* 1995;60:5 17–24.

69. Guo-Wei He. Verapamil plus nitroglycerin solution maximally preserves endothelial function of the radial artery: comparison with papaverin solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1321-7
70. Bhan A, Gupta V, Choudhary SK, et al. Radial artery in CABG: Could the early results be comparable to internal mammary graft? *Ann Thorac Surg* 1999;67:1613-6.
71. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1712-19.
72. Asano T, Ikegaki I, Satoh S, Suzuki Y, Shibuya M, Takayasu M, Hidaka H. Mechanism of action of a novel antivasospasm drug. HA 1077. *Pharmacol Exp Ther.* 1987;24:1033-40.
73. Davies SP, Reddy H, Caivano M, Cohen P. Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem J.* 2000;351:95-105.
74. Takemoto M, Sun J, Hiroki J, Shimokawa H, Liao JK. Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2002;106:57-62.
75. Matsumoto Y, Uwatoku T, Ahe K, Oi K, Hattori T, Morishige K, Eto Y, Fukumoto Y, Nakamura K, Shibata Y, Matsuda T, Takeshita A, Shimokawa H. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries. Involvement of multiple mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:181-6.
76. Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, Amao M, Kozai T, Yamawaki T, Kuwata K, Egashira K, Ikegaki I, Asano T, Kaibuchi K, Takeshita A. Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylation in a swine model of coronary artery spasm. *Cardiovasc Res.* 1999;43:1029-39.
77. Chialeley K, Weber DS, Webb RC. RhoA/ Rho-kinase, vascular changes, and hypertension. *Curr hypertens Rep.* 2001;3:139-44

78. Chiateley K, Weber DS, Webb RC. Nitric oxide induces dilation of rat aorta via inhibition of rho-kinase signaling. *Hypertension*. 2002. Feb (39 2pt 2);438-42
79. Janssen LJ, Premjş M, Netherton S, Corruzi J, Lu-Chao H, Cox PG. Vasoconstrictor actions of isoprostanes via tyrosine kinase and Rho human and canine pulmonary vascular smooth muscles. *Br J Pharmacol*. 2001 Jan;132(1):127-34
80. Masumoto A, Masahiro M, Shimokawa H, Urakami L, Makoto U, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation*. 2002;105:1545-7
81. Batchelor TJ, Sadaba JR, Ishola A, Pacaud P, Munsch CM, Beech DJ. Rho-kinase inhibitors prevent agonist-induced vasospasm in human mammary artery. *Br J Pharmacol*. 2001 Jan;132(1):302-8