

T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KORONER BY-PASS CERRAHİSİNDE KULLANILAN
ARTERYEL GREFTLERDEKİ ATEROSKLEROZ DERESESİNİN
GREFT KAN AKIMI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abbas Heval DEMİRKOL

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mustafa GÖZ

ŞANLIURFA

2011

T.C.

**Harran Üniversitesi
Tıp Fakültesi**

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

**KORONER BY-PASS CERRAHİSİNDE KULLANILAN
ARTERYEL GREFTLERDEKİ ATEROSKLEROZ DERESESİNİN
GREFT KAN AKIMI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Abbas Heval DEMİRKOL

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Yöneticisi

Doç.Dr. Mustafa Göz

ŞANLIURFA

2011

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Doç.Dr.Mustafa GÖZ'e, Yrd.Doç.Dr. Abdussamet HAZAR'a, Yrd.Doç.Dr.Mehmet Salih AYDIN'a,Prof.Dr.M.Halit ANDAÇ'a,Doç. Dr.İ.Can KÜRKCÜOĞLU' na;Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım Arş.Gör.Dr.Deniz DEMİR'e, Arş.Gör.Dr.Cüneyt ŞELLİ'e, Arş.Gör.Dr.Aydemir KOÇARSLAN'a, perfüzyonist arkadaşlara, Anabilimdalında birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma,tezimin seçilme aşamasında ve hazırlanma aşamalarında her türlü yardımda bulunan sayın hocam Doç.Dr.Mustafa GÖZ 'e ,tezim boyunca olguların analizlerinde yardım eden Doç.Dr.Hasan İlyas ÖZARDALI ve Öğr. Gör.Hakim ÇELİK'e , Rotasyonda bulunduğum bölüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim

Hayatımın her anında, her konuda canı gönülden destek olan biricik eşim Dr.Selda DEMİRKOL'a, oğluma ve kızıma, Büyük fedakarlıklarla beni okutan ve bugünlere gelmeme vesile olan anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	v
RESİM LİSTESİ	vii
GRAFİK LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.KORONER ARTER HASTALIĞI	2
2.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.2 Koroner Kalp Hastalığı için Risk Faktörleri	2
2.2. NORMAL ARTERİYEL YAPI	3
2.2.1.Tunika İntima	3
2.2.2.Tunika Media	4
2.2.3.Tunika Adventisya	4
2.3. Boyutlarına ve Yapısal özelliklerine Göre Arterler	5
2.3.1 Damar Duvarı Hücreleri	5
2.3.1.1. Endotel Hücreleri	5
2.3.1.2.Damar Düz Kas Hücreleri	6
2.3.2.İntimal Kalınlaşma	6

2.4.ATEROSKLEROZ	7
2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.4.2.Aterosklerozun Baslaması	9
2.4.2.1.Ekstraselüller Lipid Birikimi	9
2.4.2.2.Lökosit Birikimi	10
2.4.2.3.Lezyon Oluşumunun Odağı	10
2.4.2.4.intraselüler Lipid Birikimi (Köpük Hücre Oluşumu)	11
2.4.3.Ateromun Gelişimi	11
2.4.3.1.Aterogenezde inflamasyonun Mekanizması	11
2.4.3.2.Düz Kas Hücre Migrasyonu ve Proliferasyonu	12
2.4.3.3.Aterogenezis Sırasında Düz Kas Hücre Ölümü	13
2.4.3.4.Arteriyel Ekstraselüler Matris	13
2.4.3.5.Plaklardaki Anjiogenezis	14
2.4.3.6.Plak Mineralizasyonu	14
2.4.4.Aterosklerozun Komplikasyonları	14
2.4.4.1.Arteriyel Stenoz ve Klinik Etkileri	14
2.4.4.2.Trombozis ve Ateromun Komplikasyonları	15
2.4.4.3.Plak Ruptürü ve Trombozis	15
2.4.4.4.Plakların Yüzeyel Erezyonuna Bağlı Trombozis	16
2.4.5.Enfeksiyon ve Ateroskleroz	16
2.5.KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİNDE KULLANILAN GREFTLER	18
2.5.1.1.İTERNAL TORASİK ARTER	19
2.5.1.2.RADİAL ARTER	19
2.5.1.3.GASTROEPİPLOİK ARTER	20
2.5.1.4.İNFERİOR EPİGASTRİK ARTER	21
2.5.1.5.SUBSKAPULER ARTER	21
2.5.1.6.İTERKOSTAL ARTERLER	21

2.5.1.7.SPLENİK ARTER	21
2.5.1.8. BÜYÜK SAFEN VEN (VENA SAFENA MAGNA)	21
2.5.1.9. KÜÇÜK SAFEN VEN (VENA SAFENA PARVA)	22
2.5.1.10. SEFALİK VEN (VENA SEPHALİCA)	22
2.5.2.Greftlerin Biyolojik ve Vazomotor Aktiviteleri, Endotelyum Özellikleri	22
2.5.3.Greftlerin Akım Özellikleri	23
2.5.4.Olguların Seçimi	24
2.5.4.1.İnternal Torasik Arter	24
2.5.4.2.Radial Arter	26
2.5.4.3. Gastroepiploik Arter	26
2.5.4.4. İnterior Epigastrik Arter	27
2.5.4.5. Venöz Greftler	28
2.6.PAPAVERİN	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1.Hasta seçimi	29
3.2.Preoperatif hazırlık	29
3.3.Anestezi	30
3.4.Cerrahi teknik	30
3.5.İstatistik	31
4.BULGULAR	32
4.1.Demografik veriler	32
4.2.Patolojik bulgular	33
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇ	46
7.KAYNAK	47

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1:Ateroskleroz için risk faktörleri	9
Tablo 2: KABG' de kullanılan greftler	18
Tablo 3:Değişik arterlerin intima/ media kalınlıkları	19
Tablo 4:Demografik veriler	32
Tablo 5: LİMA Ateroskleroz derecesine göre hasta sayıları	33
Tablo 6: DM li hasta grubu ile DM olmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırması	38
Tablo 7: HT li hasta grubu ile HT olmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırması	38
Tablo 8: Dislipidemili hasta grubu ile Dislipidemi olmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırması	38
Tablo 9: MI geçiren hastalarla MI geçirmeyen hastaların LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması	39
Tablo 10:KOAHLı hastalarla KOAH'ı olmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması	39
Tablo 11: Sigara içen grupla Sigara içmeyen hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması.	39
Tablo 12: Nitrat kullanan hasta grubu ile Nitrat kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması	40
Tablo 13: B Bloker kullanan hasta grubu ile B Bloker kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması.	40

Tablo 14: ACE inhibitörü kullanan hasta grubu il ACE inhibitörü kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması	40
Tablo 15: Asetil salisilik asit kullanan hasta grubu ile Asetil salisilik asit kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması	41
Tablo 16: Statin kullanan hasta grubu ile Statin kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması	41
Tablo 17: Son bir yıl içerisinde operasyon yapılan hasta grubu ile Son bir yıl içerisinde operasyon yapılmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması	41
Tablo 18: Birinci Derece Yakınlarında koroner arter hastalığı ile ilgili öyküsü bulunan hasta grubu ile Birinci Derece Yakınlarında koroner arter hastalığı ile ilgili öyküsü bulunmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması.	42
Tablo 19: Cinsiyet –Ateroskleroz karşılaştırılması	42
Tablo 20: Sigara – LİMA akımı	43
Tablo 21: DM- LİMA akımı	43
Tablo 22:Dislipidemi- LİMA akımı	43
Tablo 23: Greftlerin açıklık oranları	28

Resim 1:Düzenli yapıda arter duvarı (İnternal elastik lif tabakası ok ile gösterilmiştir) (H&E x400)	3
Resim 2: İntima tabakasında kalınlaşma ve hücrel artış izlenmesine rağmen, intima – media oranı %25 den azdır. Olgu derece sıfır (0) olarak değerlendirilmiştir. (H&E x 400)	34
Resim 3: Lezyonlu bölgede intima tabakasında kalınlaşma bu bölgede hücrel artış izlenmektedir. Olgu derece bir (1) olarak değerlendirilmiştir.(internal elastik lif tabakası ok ile gösterilmiştir) . (H&E x 100)	34
Resim 4:İntima tabakasında belirgin kalınlaşma, hücrel artış ve internal elastik liflerde parçalanma izlenmektedir. olgu derece iki (2) olarak değerlendirilmiştir. (İnternal elastik lif tabakası ok ile gösterilmiştir). (H&E x200)	35
Resim 5: İntima tabakasında belirgin kalınlaşma ve lümende ileri derecede daralma izlenmektedir. Olgu derece üç (3) olarak değerlendirilmiştir.(H&E x100)	35
Resim 6: Radial arterde aterom yapısı	8

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1: LİMA akımı - LİMA Ateroskleroz ilişkisi	36
Grafik 2: LİMA akımı -EF ilişkisi	37
Grafik 3: LİMA akımı - Nabız Sayısı ilişkisi	37

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

ACT :The Medronic Automated Coagulation Time II USA (Aktive Edilmiş Pıhtılaşma Zamanı)

Alt: Alanin aminotransferaz

AMP: Adenozin Mono Fosfat

Ast: Aspartat aminotransferaz

ASA: Asetil Salisilik Asit

AT: Allen testi

ATS: Ateroskleroz

ATP: Adenozin Tri Fosfat

ATP III: Adult Training Panel III- Eriskin Tedavi Programı III

BİTA: Bilateral İnternal Torasik Arter

BMI: Vücut Kitle İndeksi

BSV: Büyük safen ven

Ca: Kalsiyum

Cl: Klor

CMV: Cytomegalovirus

CRP: C-reaktif protein

Cx: Sirkumfleks

DKH: Düz kas hücreleri

DM: Diabetes Mellitus

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EH: Endotelyal hücreler

EKG: Elektrokardiyogram

$ETCO_2$: Endtidal CO_2

GEA: Gastro Epiploic Arter

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

H&E: Hematoksilen Eozin

HIV: Human Immunodeficiency Virus

hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein

HT: Hipertansiyon

5-HT: 5-Hidroksi Triptofan

İCA: İnterkostal Arterler

ICAM-1: İntersellüler Adezyon Molekülü

İ/E: İnspiryum/Ekspiryum

İEA: İnferior Epigastrik Arter

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

İMA: İnternal Mamarian Arter

INR: International Normalized Ratio

İTA: İnternal Torasik Arter

K: Potasyum

KABG: Koroner Arter bypass Greft

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

L: litre

LAD: Sol Anterior Desendan Arter

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LİMA: Left İnternal Mamarian Arter

LİTA: Left İnternal Torasik Arter

LV: Sol ventrikül

MAT: Modifiye Allen testinde

MCSF: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

Mg: miligram

MI: Miyokard Enfarktüsü

ml: mililitre

mm: milimetre

MMPs: Matriks 11 Metalloproteinazları

NCEP: National Cholesterol Education Programme- Ulusal Kolesterol Programı

NIDDM: Non İnsülin Dependent Diabetes Mellitus

NO: Nitrik Oksit

OAB :Ortalama Arteriel Basınç

$O_2:2 \cdot 6g^{-1}$

PDA: Posterior desendan Arter

PDGF: Platelet Kökenli Büyüme Faktör

PGI2:Prostoglandin I2

PMNL: Poli Morf Nüveli Lokosit

RA: Radial Arter

RGEA: Sağ Gastro Epiploik Arter

RİTA:Sağ İnternal Torasik Arter

SpO₂:Oksijen Saturasyonu

SVG: Safen Ven Greft

TGF-beta: Transforming growth factor-beta

Th-1: T Helper 1

Th-2:T Helper 2

TKD: Türk Kalp Derneği

TNF-alfa: Tümör Nekroze Faktör alfa

USG: Ultrasonografi

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

VSM: Vena Safena Magna

ÖZET

KORONER BY-PASS CERRAHİSİNDE KULLANILAN ARTERYEL GREFTLERDEKİ ATEROSKLEROZ DERESESİNİN GREFT KAN AKIMI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Abbas Heval Demirkol, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Amaç:Koroner Arter Bypass Cerrahisinde kullanılan Arteriyel greftlerdeki ateroskleroz derecesinin akım üzerine etkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem:Bu çalışmaya 2010 ocak ile 2011 haziran arasında Toplam 28 hasta dahil edildi.Erkek Kadın oranı 21/7 idi.Hastaların yaş ortalaması $61,46 \pm 7,76$ olarak tespit edildi.Hastaların Vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması $25,21 \pm 3,62$ idi.,Ejeksiyon Fraksiyonları (EF) ortalaması $43,21 \pm 4,96$ olarak bulundu.Hastaların 8 'de diabetes mellitus (DM), 15 de hipertansiyon (HT), 13 de Dislipidemi, 17 de son bir yıl içerisinde geçirilmiş Mİ, 13 de KOAH , 16 hastada sigara kullanımı, 7 hastada Nitrat kullanımı,11 hastada b bloker kullanımı,14 hastada ACE inhibitörü kullanımı, 23 Hastada ASA kullanımı, 8 Hastada statin kullanımı mevcuttu.10 hastada son bir yıl içerisinde ekstrakardiyak geçirilmiş operasyon öyküsü vardı.8 hastada birinci derecede yakınlarında koroner arter hastalığı ile ilgili öykü mevcuttu. Postop akciğer komplikasyonu görülen hasta sayısı 4 idi.Postop ilk 15 gün içerisinde aktif enfeksiyon bulguları olan hasta sayısı 1 idi.Hastaların yoğun bakımda görülen drenaj miktarı $775,00 \pm 421,74$ cc olarak tespit edildi.Hastaların hastanede yatış süreleri $12,03 \pm 4,09$ olarak görüldü.

İntraoperativ hastaların arteriel greflerinden materyaller alındı. Hastalardan alınan materyaller %10 'luk formaldehit içinde tespit edildi. Bunu takiben örnekler, histopatolojik inceleme amacıyla doku takibine alındı ve bu işlemi takiben parafin bloklar elde edildi. Parafin bloklardan yapılan 5 mikrometrelilik kesitler lam üzerine alınarak, hematoksilin eozin ile boyandı.Elde edilen örnekler ışık mikroskopisinde incelendi. Işık mikroskopisindeki incelemede, arter duvarında meydana gelen aterosklerotik değişiklikler araştırıldı.Greftlerde meydana gelen aterosklerotik değişikliklerde, arterlerin etkilenme derecesinin belirlenmesi amacıyla, Kaufer ve arkadaşlarının kullandığı İntima – Media tabakasının oranına göre derecelendirildi.İstatiksel analizler SPSS 11.5 programı ile yapıldı.

Bulgular: Histopatolojik inceleme yapılan toplam 28 olgudan 15’de aterosklerotik değişiklikler saptandı. Bu değişiklikler dört (4) olguda derece bir (1) (Resim 3), iki (2) olguda derece iki (2) (Resim 4), bir (1) olguda derece üç (3) (Reim 5) idi. Sekiz (8) olguda ise aterosklerotik değişiklikler izlenmesine rağmen intimal kalınlaşma %25 den az idi (Resim 2).Diğer olgularda ise aterosklerotik değişiklikler izlenmedi.

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen aterosklerozişinin diyabetes mellituslu hasta grubu ile diyabetes mellitus olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olduğu görüldü. (p=0,005)

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozişinin hipertansiyonlu hasta grubu ile hipertansiyonu olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olduğu görüldü. (p=0,062)

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozişinin dislipidemili hasta grubu ile dislipidemisi olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olduğu görüldü. (p=0,013)

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozişinin Son bir yıl içerisinde myokard infarktüsü geçiren hasta grubu ile myokard infarktüsü geçirmeyen hasta grubu kıyaslandığında, KOAH II hasta grubu ile KOAH olmayan hasta grubu kıyaslandığında, Nitrat kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile Nitrat kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında, B Bloker kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile B Bloker kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında, ACE İnhibitörü kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile ACE İnhibitörü kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında, Asetil Salisilik Asit kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile Asetil Salisilik Asit kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında ,Statin kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile Statin kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında, Birinci Derece Yakınlarında Koroner Arter Hastalığı ile ilgili öyküsü bulunan hasta grubu ile Birinci Derece Yakınlarında Koroner Arter Hastalığı ile ilgili öyküsü bulunmayan hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı görüldü.

Çalışılan hasta grubunda,LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozişinin cinsiyetle istatistiksel bir farkı olmadığı görüldü. (p=0,081)

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozişinin Sigara içen hasta grubu ile sigara içmeyen hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir farka çok yakın bir değer olduğu görüldü. (p=0,072)

Sonuçlar: Koroner arter hastalığının tedavisinde, cerrahi en geçerli yöntemlerden biridir. Yapmış olduğumuz çalışmada ateroskleroz bütün vasküler yapıları ilgilendiren bir damar hastalığıdır. Kullanılacak olan greftlerde aterosklerotik değişikliklerin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Aterosklerozdan korunmada değiştirilebilecek tüm risk faktörlerine karşı mücadele edilmelidir.

Anahtar Kelimeler:Koroner arter hastalığı,Arteriel greftler,LİMA

SUMMARY

Coronary heart disease (CHD) is still the most common cause of death in the developed World. Age, family history, smoking, hypertension, dyslipidemia and diabetes are the risk factors for CHD and the most common cause is atherosclerosis, which may complicate with arterial stenosis, thrombosis and plaque rupture. Coronary artery by-pass grafting (CABG) is the choice of treatment when medical therapy fails. Arterial, venous, homografts and experimentally artificial grafts are used in CABG. In this study; to investigate whether under the arterial atherosclerotic grafts, change current, is used in Coronary artery by-pass surgery.

The study included 28 patients who had coronary artery by-pass grafting between January 2010-June 2011. Arterial grafts were dissected and in 10% formaldehyde and embedded in paraffin. Hematoxyline-eosin stained five micrometer sections were analysed with light microscopy for atherosclerotic changes in arterial wall. The changes were scored according to the method described before by Kaufer et al., which based upon intima-media ratio.

Mean age was 61.46 ± 7.76 (M/F=21/7). Mean BMI was 25.2 ± 3.6 , and ejection fraction was 43.2 ± 4.96 . Eight patients had DM, 15 had HT, 13 had HL, 17 had MI history during last one year, 13 had COPD, 16 had smoking history, seven were using nitrate, 11 were using beta blocker, 14 patients were using ACEI, 23 patients were using ASA and eight were using statin. Eight patients' first degree relatives had MI history. Mean postoperative drainage was 775 ± 421.7 and mean duration of hospitalisation 12.03 ± 4.09 . Of 28 patients 15 had atherosclerotic changes on histological analysis. Four patients had grade 1, two patients had grade 2, one patient had grade 3 change (Pictures 3, 4 and 5 respectively). Intimal thickening was lower than 25% in eight patients, although they had atherosclerosis. The atherosclerotic changes were significantly different in patients having diabetes, hypertension and dyslipidemia when compared with patients without diabetes hypertension and dyslipidemia respectively ($p=0.005$, $p=0.062$ and $p=0.013$ respectively). History for MI, COPD, ASA, ACEI, beta blocker, statin use, and MI history of the first degree relatives did not have impact on atherosclerotic changes. Gender difference also did not affect the

arterial Wall atherosclerosis. The grade of atherosclerosis were greater in the smokers but it was not statistically significant ($p=0.072$)

In conclusion to change by arteriosclerotic arterial grafts has the effect of current in coronary artery by-pass surgery.

Key words: Coronary heart disease, Arterial grafts, LIMA

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde ölümlerin en sık sebebi kalp hastalıklarıdır. Kalp hastalıklarının içinde en önemli bölümü ise koroner arter hastalığı oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığı tüm dünyada giderek yaygınlaşmakta ve hayatı tehdit edici boyutlara ulaşmaktadır. Bu amaçla koroner arter hastalığının tedavisinde; medikal ve medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda invaziv kardiyolojik girişimler ve cerrahi tedavi rutin olarak uygulanmaktadır. Koroner arter hastalıklarının tedavisinde bu önemli gelişmelere rağmen hastalar ileri yaşlarda bu hastalık sebebi ile hayatlarını kaybetmektedirler.(1)

Ludwig Reh, kalp yaralanmalı bir olguda myokardı dikerek hastayı yaşatan ilk cerrah olmuştur. 1896'da gerçekleştirilen bu ameliyat kalp cerrahisinin başlangıcı olarak kabul edilir(2). Modern kalp cerrahisini başlatan adım ise 1930 yılında Jay McLean tarafından heparinin keşfinden sonra ekstrakorporeal dolaşımın klinik uygulamaya sokulmasıdır. Ekstrakorporeal dolaşım tekniğini kullanarak dünyada ilk başarılı açık kalp ameliyatını John H. Gibbon, Jr gerçekleştirmiştir (3). İnsanda ilk koroner bypass cerrahisi 1962'de Sabiston tarafından gerçekleştirilmiş (4).

Türkiye'de modern kalp cerrahisinin ilk adımları kapalı mitral komissurotomi ile başlamıştır. 1953 ve 1954 yıllarında İstanbul'da Dr. Nihat Dorken ve Dr. Fahri Arel, Ankara'da Dr. Orhan Mumin ve Dr. Hilmi Akın bunun öncülüğünü yapmışlardır. Ekstrakorporeal dolaşım kullanmak suretiyle ülkemizde ilk açık kalp ameliyatı 1960 yılı Aralık ayında Dr. Mehmet Tekdoğan tarafından Hacettepe Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. 5 Mayıs 1963'de Hacettepe Çocuk Hastanesi'nde Dr. Aydın Aytaç ve ekibi tarafından Fallot Tetrolajili bir çocukta total korreksiyon ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Aynı yılın sonunda Dr. Siyami Ersek ve arkadaşları Haydarpaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi bünyesindeki İstanbul Göğüs Cerrahi Merkezinde açık kalp ameliyatlarını rutin olarak uygulamaya başladılar. Türkiye'de ilk yapay kapak aynı ekip tarafından başarıyla takıldı. Bunu takibeden 2 yıl içinde Dr. Ersek ve Dr. Kemal Bayazıt ülkemizdeki ilk çift kapak ve Avrupa da ilk üçlü kapak replasmanlarını yaptılar. 1966 yılında ilk insandan insana kalp nakli ameliyatını Dr. C. N. Bernard Güney Afrika'da gerçekleştirdi. Onu takip eden yıl içinde Dr. Bayazıt Ankara'da Yüksek İhtisas Hastanesi'nde ve 2 gün sonra Dr. Ersek İstanbul Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde teknik yönden başarılı 2 kalp nakli yaptılar. 1974 yılı Şubat ayında ülkemizdeki ilk koroner bypass ameliyatı Dr. Aytaç tarafından, safen ven kullanılmak suretiyle bir kadın hastada başarıyla uygulandı Türkiye'de seri halinde koroner bypass ameliyatlarını yerleştirmek ise Yüksek İhtisas Hastanesi'nde Dr. Bayazıt ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.(5)

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı ve bu hastalığa bağlı ölümler günümüzde en sık ölüm sebeplerinin başında yer almaktadır. 2005 yılında tahminen 17,5 milyon insan kalp ve damar hastalıkları sebebiyle ölmüştür ve bu küresel ölümlerin %30'unu teşkil etmektedir. Türkiye de ise dünyaya paralel olarak ölüme neden olan hastalıkların başında % 21,7 ile koroner arter hastalığı gelmektedir.(8) Koroner arter hastalığı sebepleri arasında; ateroskleroz, arteritler, koroner mural kalınlaşma, koroner spazm ve konjenital koroner arter hastalıkları mevcut olmakla beraber, neden çoğunlukla aterosklerozdur.

2.1.1 Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı risk faktörleri uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu risk faktörleri ülkemizde,1990 dan itibaren Türk Kalp Derneği tarafından yayınlanmaktadır. Günümüzde ise NCEP (National Cholesterol Education Programme- Ulusal Kolesterol Programı)'in oluşturduğu ATP III (Adult Training Panel III- Eriskin Tedavi Programı III) Klavuzu'nun 2001 yılında yayımlanması sonrası, 2004 yılında "Güncelleme Raporu" hazırlanarak klasik majör risk faktörleri belirlenmiştir.(6,7)

2.1.2 Koroner Arter Hastalığı için Risk Faktörleri

1-Yaş: Erkeklerde 45 Kadınlarda 55 veya erken menopoz

2-Aile öyküsü: Birinci derecede erkek akrabalarda 55 yaşından, birinci derecede kadın akrabalarda 65 yaşından önce infarktüs (veya ani ölüm) bulunması

3-Sigara içiyor olmak

4-Hipertansiyon 140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak.

5-Total kolesterol > 200 mg/dl (LDL-kolesterol 130 mg/dl)

6-Düşük HDL-kolesterol düzeyi <40 mg/dl

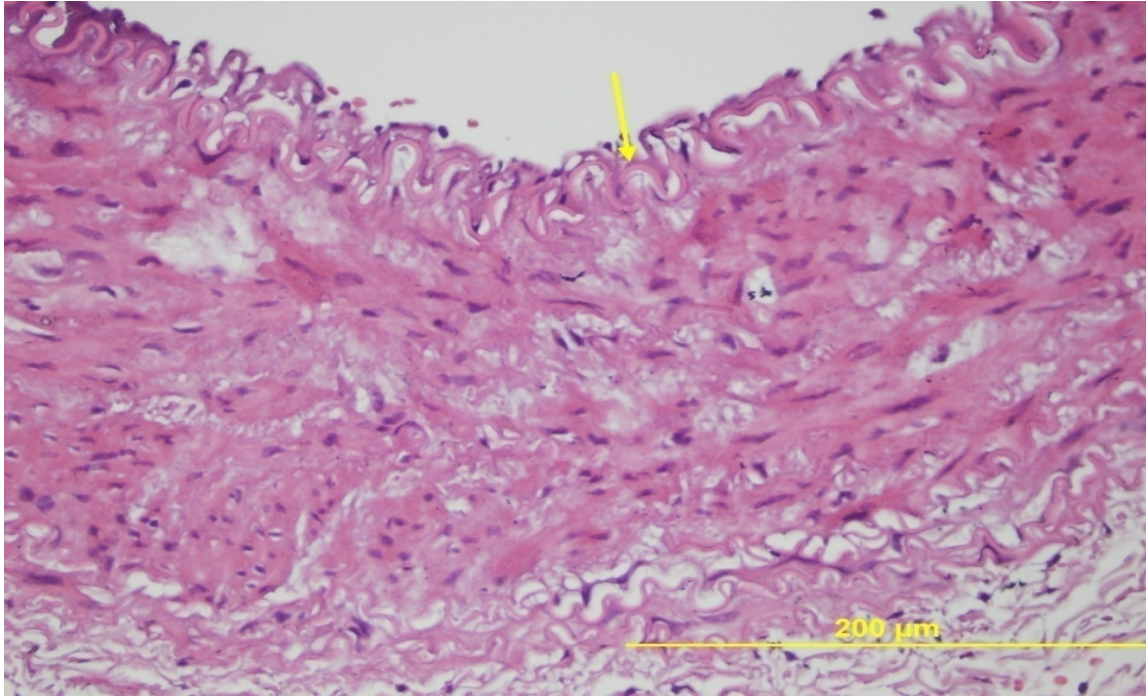
7-Diabetes mellitus

8-Yüksek HDL-kolesterol düzeyi (60 mg/dl) hastalık riskini azaltmaktadır

Yukarıda sıralanan majör ve bağımsız risk faktörlerinin yanısıra bazı diğer etkenler ve yeni tanımlanan risk faktörleri de kişinin riskini etkiler. Bu etkenler arasında obezite (9), fizik aktivite azlığı, aterojenik diyet, subklinik aterosklerotik hastalık, lipoprotein (a) yüksekliği, hiperhomosisteinemi, fibrinojen yüksekliği (10), protrombotik ve proinflamatuvar risk faktörleri sayılabilir. Henüz bu faktörler risk kategorisini belirlemede kullanılmamaktadır. Ancak bireysel tedavi yaklaşımında bu faktörlerin de bulunması, hekime daha yoğun bir tedavi yapması için yol gösterici olabilir.

2.2. NORMAL ARTERİEL YAPI

Kan damarlarının duvarlarının temel yapı elemanları başta endotelial hücreler (EH) ve düz kas hücreleri olmak üzere hücreler, elastin, kollajen ve glikozaminoglikanlardan oluşan ekstrasellüler matriksdir. Üç konsantrik tabaka –İntima, Media ve adventisya- en açık olarak büyük damarlarda tanımlanır.(139)



RESİM 1

Düzenli yapıda arter duvarı (İnternal elastik lif tabakası ok ile gösterilmiştir) (H&E x400)

2.2.1. Tunika İntima

En içteki tabaka olup, bazal laminaya bitişik olan endotel hücrelerinden oluşmuş tek sıralı bir yapı olarak tanımlansa da erişkin insan intiması gerçekte çok daha kompleks heterojen bir yapıya sahiptir. Arteriyel intimanın endotelial hücreleri kan ile çok önemli bir temas yüzeyi oluşturur. Arteriyel

endotelial hücreler, arteriyel hastalıkların patogenezi sırasında ters giden olayları düzenleme ve vasküler homeostazi sağlamada çok önemli bir role sahiptir.

Düz kas hücreleri arteriyel intimanın ögelerinden olan ekstraselüler matriksi üretir. Daha karmaşık intimanın bulunusu patologlar tarafından diffüz intimal kalınlaşma olarak bilinir ki; bu yetişkin insan arterlerinde saptanmıştır. Arteriyel ağacın belli bölgelerinde ateroskleroz olmasa bile intimal kalınlaşmaya meyil vardır; Örneğin, sol ön inen koroner arterin proksimalinde sıklıkla düz kas hücrelerinin daha gelişmiş olduğu bir intimal bant izlenir. Diffüz intimal kalınlaşma gelişiminde lipid toplanması gerekli değildir.

2.2.2.Tunika Medya

Eksternal ve internal elastik lamina arasında uzanır. Media tabakasının düz kas hücreleri oksijen ve besinleri, internal elastik membrandaki deliklerin (fenestrasyonlar) kolaylaştırmasıyla damar lümeninden direkt difüzyonla alırlar. Ancak lümeninden difüzyon büyük ve orta çaplı arterlerdeki media tabakasının dış kısmı için yetersizdir ki burası damarın dış kısmından köken alan ve medianın dış yarısından üçte ikisine kadar olan kısmına doğru akan küçük arterioller (vasa vasorum, ya da damarların damarları olarak adlandırılır) tarafından beslenirler. Musküler arterlerin mediası genellikle daha az stereotipik organizasyon içerir. Küçük arterlerin düz kas hücreleri genellikle laminar sıradan çok, kendilerini çevreleyen matriks içine gömülmüştürler. Normal arterlerdeki düz kas hücreleri nadiren proliferer olurlar. Aslında hücrenin bölünme hızı ve hücre ölümü normal şartlar altında oldukça yavaştır. Normal arterde ekstraselüler matriks denge halindedir. Çünkü ekstraselüler matriks ne birikir ne de atrofiye olur. Arteriyel matriks sentez hızı ve ölümü genellikle bir diğerrinin dengesine bağlıdır.

2.2.3.Tunika Adventisya

Medianın dışında sinir lifleri ve vasa vasorumu içeren kuşatıcı bağ dokusundan oluşan adventisya vardır. Arterlerin adventisyası, son zamanlarda arteriyel homeostazis ve patolojideki potansiyel rolleri artmış olsa da daha az incelenmiştir. Adventisya, vasküler remodeling ve nitrik oksit (NO) bioaktivitesinin kontrolü üzerinde, reaktif oksijen türlerinin oluşumu nedeniyle önemli bir rol oynamaktadır. Adventisya, genellikle intimadan daha az oranda kollajen lifleri içerir. Vazo vasorum ve sinir uçları arteriyel duvarın bu en distaki tabakasında yerleşmiştir. Adventisya diğer arteriyel tabakalardan daha farklı bir hücresel popülasyona sahiptir. Bu tabakada görülen hücreler temelde fibroblastlar ve mast hücreleridir (139).

2.3. Boyutlarına ve Yapısal Özelliklerine Göre Arterler

Boyutlarına ve yapısal özelliklerine göre arterler üç tipe ayrılırlar;

1-Aorta veya onun büyük dalları (özellikle innominate, subklavian, ana karotid ve iliak arterler) ve pulmoner arterleri içeren; büyük veya elastik arterler

2-Aortun diğer dallarını (örneğin koroner ve renal arterler) içeren; orta çaplı ya da müküler arterler

3-Organ ve dokuların maddeleri arasında yerleşmiş küçük arterler (ortalama 2 mm den küçük çaplı) ve arterioller (20-100 mikron çaplı)

Elastik arterlerde elastik fibrilden zengin media sistol sırasında genişler, damar duvarının diyastol sırasındaki elastik geri çekilmesi kanı, periferel vasküler sistem içinde ileri doğru iter. Musküler arterler, küçük arterler ve arteriollerde media tabakası baskın olarak düz kas hücrelerinden oluşur. Bu damarlarda bölgesel kan akımı ve basıncı, düz kas hücrelerinin kasılması ve gevşemesi aracılığı ile lümen boyutunda oluşan değişikliklerle düzenlenir (139).

2.3.1 Damar Duvarı Hücreleri

2.3.1.1. Endotel Hücreleri

Endotel hücreleri, tüm damar sistemini döşeyen tek sıralı katman (endotel) oluştururlar. Yapısal ve fonksiyonel bütünlükleri damar duvarı homeostazı ve dolaşım fonksiyonunun korunması için esastır. Spesifik olarak von Willebrand faktörünü depolayan 0,1 mikron genişliğinde, 0,3 mikron uzunluğundaki membranla çevrili Wiebel – Palade cisimciklerini içerirler. EH imminohistokimyasal olarak von Willebrand faktörüne yönelik antikor ve CD31 ile belirlenir. Damar endoteli birçok sentetik ve metabolik özellikleri ve kan doku ilişkisinde aktif katılım olan çok yönlü multifonksiyonel bir dokudur. Yarı geçirgen bir membran olarak endotel, küçük ve büyük moleküllerin damar duvarından geçişini kontrol eder. Birçok bölgede normalde hücreler arası bileşkeler büyük oranda geçirgen değildirler. Ancak endotel hücreleri arasındaki görece sıkı olan bileşkeler, hemodinamik faktörler (HT gibi) ve vazoaktif ajanlar (histamin gibi) etkisiyle genişleyebilirler. Endotel hücreleri, kan-doku ara yüzeyinin korunmasında, kan akımı ve damar direncinin ayarlanmasında, hormonların metabolizmasında, immün ve inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde ve diğer hücrelerin özellikle düz kas hücrelerinin büyümesinin kontrolünde de rol oynarlar.

Endotelial zedelenme trombüs oluşumu başlamasında, aterosklerozda, hipertansiyonda damar lezyonlarının oluşmasında ve diğer hastalıklarda sorumlu olabilir. Endotel hücrelerinin bariz kaybı (soyulması), trombozisi ve DKH leri proliferasyonunu uyarır. Ancak yapısal olarak aynı-intakt- olan EH

leri farklı anormal uyarılara normal fonksiyonlarını ayarlayarak ve yeni kazanılmış (uyarılmış) özellikler göstererek cevap verebilirler. Endotelial disfonksiyon terimi çevresel uyarılara cevap olarak EH lerinin fonksiyonel durumlarında meydana gelen ve potansiyel olarak geriye dönebilen (reversible) birçok tipte değişikliği tanımlar. Bu değişikliklerin bazıları çabuk (dakikalar içinde) geriye dönüşlü, ve yeni protein sentezinden bağımsızdır. Diğer değişiklikler gen ekspresyonu ve protein sentezinde değişimi kapsar ve oluşumları saatleri yada hatta günleri gerektirebilir. Endotelial disfonksiyon endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma, nitrik oksid sentezinde azalma, endotelin seviyelerinde artış ve serbest oksijen radikalleri oluşumu şeklinde kendini gösterebilir. Endotelial disfonksiyonunu uyaran faktörler, inflamatuvar zedelenme ve septik şoka da neden olabilen sitokinleri ve bakteriyel ürünleri; ateroskleroz patogenezinde kritik rolü olan hemodinamik stresleri ve lipid ürünlerini ve diğer zedelenmeleri kapsar. Disfonksiyonel EH leri zamanla adezyon kuvvet ve protrombotik molekülleri büyüme faktörlerini ve diğer ürünleri salgılar (139).

2.3.1.2.Damar Düz Kas Hücreleri

Damar duvarı media tabakası esas hücresi olarak düz kas hücreleri normal veya farmakolojik stimülasyona cevaben vazokonstriksiyon ya da dilatasyona neden olurlar; kollajen, elastin ve proteoglikan sentezler ve damar zedelenmesi sonrasında intimaya göç ederek çoğalırlar. Düz kas hücrelerinin göç etme ve çoğalma aktiviteleri fizyolojik olarak büyümeyi uyaran ve baskılayan faktörlerce düzenlenir. Uyaran faktörler trombositlerden kaynaklanan platelet kökenli büyüme faktörü, bazik fibroblast büyüme faktörü ve interlökin 1 dir. Baskılayanlar ise heparan sülfatlar, nitrik oksid, interferon gama ve transforme eden büyüme faktörü beta'dır.

2.3.2.İntimal Kalınlaşma

Damar zedelenmesi inhibisyon ve stimülasyon arasındaki fizyolojik dengeyi bozarak DKH lerinin büyümesini uyarır. Hasarlanmış damar duvarının yeniden yapılanması neointima oluşumunda içeren bir fizyolojik iyileşme cevabını temsil ederki bu olayda DKH leri Median intimaya göç ederler, İntimal DKH leri olarak çoğalırlar. Ekstra sellüler matriks sentezler ve depolarlar. İyileşme cevabı sırasında DKH leri dedifferansiyasyona benzer değişiklikler geçirirler. İntima kasılma –kontrakte olma kapasitelerini kaybederler ve bölünme yeteneği kazanırlar. İntimal DKH leri akut zedelenme sonrası üstteki endotel katı yeniden oluştuğu zaman yada kronik stimülasyon ortamdan çekildiğinde nonproliferatif duruma dönebilirler. Ancak abartılı bir iyileşme cevabı küçük ve orta çaplı damarlarda stenoz –darlık veya oklüzyona – tıkanmaya neden olabilen intimal kalınlaşmaya yol açar.

2.4.ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz ateromlar, ateromatöz veya fibröz yağlı plaklar denen damar lümenine doğru çıkıntı yapan ve lümeni tıkayan alttaki media tabakasını zayıflatan ve ciddi komplikasyonlar gösterebilen intimal lezyonlarla karakterlidir. Ateroskleroz esas olarak elastik arterler (aort, karotis, iliac) ile büyük ve orta çaplı musküler arterleri etkiler (koroner, popliteal arterler). Semptomatik aterosklerotik hastalık en sık kalp beyin böbrek ve alt ekstremiteleri besleyen arterleri tutar.

Küçük arterlerde sınırlandırılmış ateromlar lümeni tıkayabilirler, distal organlara kan akımını azaltırlar ve iskemik hasara neden olurlar. Dahası aterosklerotik plaklar koparak daha sonra kan akımını tıkayan trombus oluşumunu başlatırlar. Büyük arterlerde plaklar, alttaki mediayı zedeleyici, istilacıdır ve tutulan damarın duvarını zayıflatarak oluşumuna yol açtıkları anevrizmaları yırtabilirler. Ayrıca yaygın ateromlar kolay parçalanırlar, sıklıkla distal dolaşımda emboliye neden olurlar. (139)

Ateroskleroz günümüzde kısmen kronik, düşük düzeyli inflamasyonun sonucu olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon; plak başlaması, ilerlemesi ve trombozunun önemli bir unsurudur. Bu hipotez deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. C-reaktif protein yüksekliğinin kararsız plakların varlığını yansıttığı da bildirilmektedir. Ridger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 27 bin sağlıklı kadında CRP ve LDL kolesterol ölçümleri yapılmış, daha sonra bu populasyon; myokard infarktüsü, iskemik şok, koroner revaskülarizasyon ve çeşitli kardiyovasküler sebeplerden ölüm açısından ortalama 8 yıl izlenmiştir. Daha sonra her iki parametrenin oluşacak kardiyovasküler olayın ön belirleyicisi olarak değeri araştırılmıştır. Her iki parametrenin başlangıç değerleri ile kardiyovasküler bulguların insidansı arasında güçlü lineer ilişki saptanmıştır. Veriler, CRP'nin LDL'ye nazaran kardiyovasküler olayı belirlemede daha güçlü bir risk göstergesi olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmıştır (11).



RESİM 6:Radial arterde aterom yapısı

2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Gelişmiş ülkelerin çoğunda her zaman var olan ATS Orta ve Güney Amerika, Afrika ve Asya da çok daha az görülür. İKH ölüm oranı ABD de Japonyadan 6 kat fazla görülür. Kişilerin ve grupların arasında hastalığın prevalansı ve ağırlığı, bir kısmı yapısal ve bu nedenle sabit, fakat diğerleri kazanılmış ve potansiyel olarak kontrol edilebilen bazı faktötlere bağlıdır. Yapısal faktörler: Yaş, Cinsiyet ve genetiği kapsar. ATS genellikle arteriyel lezyonların organ hasarlarına yol açtığı, orta yaş ve sonrasında kadar klinik olarak belirgin değildir. Diğer faktörlerin eşit olması ile birlikte, erkekler-kadınlardan daha fazla ATS ve sonuçlarına eğilimlidirler. Değiştirilebilir risk faktötleri; diyet, yaşam biçimi ve kişisel alışkanlıklardır. Değiştirilebilir 4 ana risk faktörü hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içimi ve diabetdir.

Hiperlipidemi ATS için ana risk faktörüdür. Verilerin çoğu özellikle hiperkolesterolemiyi önemli göstermektedir. Yüksek risk gösteren total serum kolesterolünün majör komponenti düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolüdür. Tersine yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesi yükseldikçe risk düşer.

Hipertansiyon her yaşta ATS için önemli bir risk faktörüdür. Kan basıncı 169/95 mmHg yı aşan, yaşı 45 den 62 ye kadar olan erkekler, kan basıncı 140/90 mmHg veya daha düşük olanlardan 5 kat daha fazla İKH riski taşırlar. Artan riskde hem sistolik hemde diastolik seviyeler önemlidir.

Sigara, günde bir veya daha fazla paket içildiğinde İKH dan dan ölüm oranı %200 e kadar yükselmektedir. Sigaranın bırakılması artmış riski zamanla düşürür.

DM hiperkolesterolemiye yol açar ve ATS a yatkınlığı belirgin olarak artırır. Diğer faktörler eşit olduğunda diabetiklerde myokard infarktüsü insidansı nondiabetiklerden iki kat fazladır (139).

Hepsi juvenil tip diabet olan 300 vakanın, Framingham çalışmasında izlenen 55 yaşın altında bir kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, juvenil diabetiklerde koroner hastalığından ölüm olaylarının belirgin derecede daha fazla olduğu görülmüştür (12). Finlandiya'da, Tip II (NIDDM) vakaları arasında yapılan bir gözlemden ise NIDDM vakalarında erkeklerde %20,3, kadınlarda %7,9 oranında miyokard infarktüsü geçirmiş olma hikayesine karşılık, kontrol grubunda bu oranlar %8,3 ve %2,1 bulunmuştur (13,14,15).

Yüksek kan homosistein seviyesi (>100 mikromol/L) ile sonuçlanan nadir doğumsal metabolizma hataları olan homosistinüri hastaların prematür damar hastalıkları vardır.

Majör risk faktörleri	Daha az önemli ,belirsiz ,ölçülemeyen riskler
Değiştirilemeyenler Yaşlanma Erkek cinsiyet Aile hikâyesi Genetik anomaliler	Obezite Hareketsizlik Stres (A tipi kişilik) Postmenapozal östrojen eksikliği Fazla karbonhidrat alımı Lipoprotein (a) Katılaştırılmış (trans) doymamış yağ alınıcı Klamidia pneumonia
Potansiyel olarak kontrol edilenler Hiperlidemi Hipertansiyon Sigara Diyabet	

Tablo -1:Ateroskleroz için risk faktörleri (139)

2.4.2.Aterosklerozun Başlaması

2.4.2.1.Ekstraselüler Lipid Birikimi

İnsanlarda aterogenezisin ilk basamağı büyük oranda tahminidir. Ancak hayvanlardaki deneysel çalışmaların sonuçlarıyla, genç insanlardan elde edilen dokularda yapılan gözlemlerin birleştirilmesi, bu konuda ipuçları sağlamaktadır. Kolesterol ve sature yağdan zengin aterojenik diyetle bağlı olarak küçük lipoprotein partikülleri intimada birikir. Bu lipoprotein partikülleri arteriyel intimanın proteoglikanını oluşturur ve agregatlar halinde birleşme eğilimindedirler. İsaetlenmiş lipoprotein partikülleri ile yapılan detaylı kinetik çalışmalar, tavsanlarda erken lezyon oluşumunun yerlerini göstermiştir. İntimadaki proteoglikanlara bağlanan lipoprotein partikülleri yakalanır ve buldukları yerde uzun süre alıkonulurlar (16-17). Proteoglikanlara bağlı lipoprotein partikülleri oksidasyon veya diğer kimyasal modifikasyonlara maruz kalır ve bu çoğu araştırmacı tarafından erken aterosklerozun önemli bir bileşeni olarak kabul edilir (18–20).

2.4.2.2.Lökosit Birikimi

Aterogenezisin bir diger isareti, lezyon gelisminin erken döneminde ortaya çıkan lökosit birikimidir. Normal endotel hücreler lökosit adezyonuna dirençlidir. Yangılı dokularda bile lökositlerin en çok toplanma ve degis-tokusu arterlerde degil, post kapiller venüllerde olur. Ancak hiperkolesteroleminin başlamasından hemen sonra, lökositler endotelyuma yapışır ve endotel hücreleri arasından subintimal alana geçerler. Burası lipidlerin birikmeye başladığı ve köpük hücrelerin olustugu yerdir. Monositlere ek olarak T lenfositler de erken aterosklerotik lezyonlarında birikmeye eğilimlidir.

Endotel hücre yüzeyinde lökosit adezyon kuvvet moleküllerinin ekspresyonu, monosit ve T hücrelerinin endotele yapışmasını regüle eder. Lökosit adezyon kuvvet moleküllerinin iki geniş kategorisi vardır. Bunlardan, Vasküler hücre adezyon kuvvet molekülü (VCAM-1) immünglobulin süper familyasındandır, erken aterogenezde önemlidir, çünkü tipik olarak sadece yeni oluşan aterom içinde toplanan bu sınıf lökositlerce eksprese edilen, monositler ve T hücrelerinde biriken bir integrinle etkilesir. Tavşan ve farelerdeki çalışmalar da yeni oluşan ateromatöz lezyonlar üzerindeki endotel hücrelerde VCAM–1 ekspresyonu gösterilmiştir. Lökosit adezyon kuvvet moleküllerinin immünglobulin süperfamilyasının diğer üyesi, intersellüler adezyon kuvvet molekülünü (ICAM-1) içerir. Bu molekül daha dağınık yerleşimlidir.

Lökosit adezyon moleküllerinin bir başka kategorisi selektinlerdir.E-selektin erken aterogenezde çok az rol oynar. E-selektin tercihen erken ateromda nadiren bulunan polimorfonükleer lökositleri toplar. (PMNL, akut inflamasyonda gereklidir ve bakteriyel patojenlere karşı konak savunmasında rol oynar) (21). Ayrıca, aterom üzerindeki endotel hücreler bu adezyon kuvvet molekülünü yüksek seviyelerde eksprese etmez. Bu ailenin diğer üyesi P-selektindir, ateromdaki lökosit toplanmasında daha önemli bir rol oynayabilir, çünkü insan ateromundaki endotel hücreler bu adezyon molekülünü eksprese eder. Selektinler, lökositlerin endotel üzerindeki hareketlerini baslatma eğilimindedir. İmmünglobulin süperfamilyasına ait olan adezyon kuvvet molekülleri lökositlerin immobilizasyonu ve daha sıkı adeziv etkileşimde bulunmasını sağlar. Genetik olarak değiştirilmiş farelerdeki çalışmalar, deneysel aterosklerozda VCAM–1 ve P-selektinin rollerini kanıtlamıştır(22–24).

2.4.2.3.Lezyon Oluşumunun Odagi

Aterosklerozun heterojenitesini açıklamak oldukça güçtür. Lipoproteinler gibi, kan kaynaklı risk faktörleri de tüm damarlardaki endoteli etkilemektedir. Sigaranın arterler üzerine lokal etkiyi nasıl yaptığını açıklamak zordur. Aterom tipik olarak fokal oluşur. Bazı araştırmacılar, aterogenezisin “multisentrik köken” hipotezini ortaya atmıştır. Buna göre aterom, arteriyel duvarın iyi huylu leiyomiyomu olarak oluşur. Ateromdaki pek çok moleküler belirteçlerin, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

izoformları gibi, tek tip olusu aterogenezisin monoklonal hipotezini destekler (25). Ancak, lezyonların yerlestigi bölgelerin arterlerin proksimal kesimlerine, dallanma noktalarından sonra veya bifurkasyonlarda olma eğilimi erken lezyon gelişiminde bir hemodinamik temeli düşündürür. İnternal mamarian arter veya radial arterler gibi dalı olmayan arterler ateroskleroz geliştirme eğiliminde değildirler. Akım değişikliklerinin lezyon yerini etkilemesini anlamada iki yaklaşım yardımcı olabilir; lokal olarak bozulmuş akım, erken aterogenezisin basamaklarını uyaracak değişiklikleri indükleyebilir. Genellikle erken lezyonların gelişme eğiliminde olmadıkları yerlerde olan laminar akım antiaterojenik hemostatik mekanizmaları aydınlığa kavuşturabilir (ateroprotektif fonksiyonlar) (26).

2.4.2.4.intraselüler Lipid Birikimi (Köpük Hücre Oluşumu)

Monositler öncelikle arteriyel intimaya toplanırlar, lipitleri fagosite edip, köpük hücresi veya lipit yüklü makrofajlar olurlar. LDL reseptörünün bazı tipleri çöpcü reseptörleri olarak bilinir, bunlar asırı lipit alımı ile köpük hücre oluşumuna aracılık ederler. Uzun süreli çalışmalar, bu reseptörlerin "scavenger receptor-A" ailesine ait olduğunu göstermiştir. Bu yüzey molekülleri doğal lipoproteinlerden çok modifiye olanlarla bağlanmayı tercih eder. Fonksiyonel scavenger receptor-A bulunmayan, mutasyonlu, ateroskleroz eğilimli farelerde, fonksiyonel scavenger receptor-A bulunanlara göre daha az miktarda asırı yağlı lezyon oluşumu görülür (27).

Makrofaj hücresinin aterosklerotik plakta bölünmesini tetikleyen faktör, içerdiği makrofaj koloni stimüle edici faktördür (MCSF). Mononükleer fagositler için, bu ko-mitojen ve hayatta kalım faktörü, insan ve deneysel ateromatöz lezyonlarda bulunmaktadır. Yine, ateroskleroz eğilimli farelerde fonksiyonel MCSF eksikliği yağlı lezyon gelişimini geriletir. Makrofaj mitojenleri veya komitojenleri için diğer adaylar, interlökin-3 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktördür. Yeni oluşan ateromun gelişiminde, lezyon öncelikle lipit dolu makrofajlardan ibarettir. Fibrozis, trombozis ve kalsifikasyon gibi kompleks oluşumlar, kompleks ateromların öncü lezyonları, yeni oluşan ateromda gözlenmez.

2.4.3.Ateromun Gelişimi

2.4.3.1.Aterogenezde inflamasyonun Mekanizması

Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterogenezde inflamasyonun basrole sahip olduğunu göstermiştir. Makrofaj köpük hücreleri arter duvarına toplanır, aterosklerotik lezyonun oluşumunda bu hücreler, sitokinler ve kemokinler gibi proteinler ve çeşitli eikozanoidler, platelet aktive edici lipitler gibi zengin proinflamatuvar mediatör kaynakları sağlarlar. İnflamatuvar mediatörler plaktaki inflamasyonu ilerletir ve lezyonun progresyonuna katkıda bulunur. Plak progresyonunda antijen-spesifik veya adaptif immünitenin rolü olduğunu desteklemektedir (28–29). Mononükleer fagositlere ek olarak

aterosklerotik lezyondaki dentritik hücreler, aterosklerotik lezyondaki lökositlerin önemli bir azınlığını oluşturan T hücrelerine antijen sunarlar. Bu adaptif immün yanıtı uyarmaya aday antijenler modifiye lipoproteinler, ısı sok proteinleri -2 glikoprotein 1b ve infeksiyöz ajanları içerir. Antijen sunucu hücreler (makrofajlar, dentritik hücreler veya endotelial hücreler) T hücreleri ile antijenlerin aktivasyonunu sağlayacak şekilde bir etkileşime olanak sağlar. Aktive T hücreleri daha sonra aterogenezi modüle edebilecek miktarlardaki sitokinleri salgılayabilir.

Yardımcı T hücreleri (CD4 taşıyan) iki genel kategoriye ayrılır; Th-1 subtipi; interferon-alfa, lenfotoksin, CD-40 ligant ve TNF-alfa (tümör nekrozis faktör-alfa) gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar. Bu Th-1 sitokinleri sırayla vasküler duvar hücrelerini aktive eder, plak destabilizasyonu ve artmış trombojeniteye yol açabilecek plak biyolojisindeki değişiklikleri yönetir, öte yandan, T hepler 1 hücreleri, Th-2 sitokinlerinin inhibitörleri, interlökin-10 gibi, aterogenezi inflamasyonun inhibitörleri olarak hizmet edebilir. Sitolitik T hücreleri (CD8 taşıyan) fas ligant ve diğer sitotoksik faktörleri eksprese edebilir. Bu da düz kas, endotelial hücre ve makrofajları içeren hedef hücrelerin sitolizini ve apoptozisini başlatabilir (30-31). Bu üç hücre tipinin tümünün ölümü aterosklerotik lezyonda gerçekleşebilir ve plak progresyonu ve komplikasyonlarına katkıda bulunabilir. Aterosklerozda B hücrelerinin ve antikorların rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Hümmoral immünite, şartlara bağlı olarak ateroprotektif veya aterojenik özelliklere sahip olabilir.

2.4.3.2. Düz Kas Hücre Migrasyonu ve Proliferasyonu

Aterom başlangıcındaki erken olaylarda esas olarak, endotelial disfonksiyon sonucu lökositlerin toplanması ve birikimi söz konusu iken, bunu takiben ateromun daha kompleks plaklara ilerleyisi düz kasları da içerir. Normal arteriyel tunika medyada ki düz kas hücreleri, intimasında aterom içereninkinden belirgin olarak farklıdır. Bazı düz kas hücreleri arteriyel intimaya erken yaşlarda ulaşırken, ilerlemesini sürdüren ateromda biriken diğerleri, alttaki medyadan intimaya göç eden hücrelerden kaynaklanır. Düz kas hücreleri, kemoatraktanlar platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi molekülleri içerir. PDGF aktive makrofajlardan güçlü bir düz kas hücre kemoatraktanı olarak salınır. Aterosklerotik intimadaki bu düz kas hücreleri hücre bölünmesi ile de çoğalabilir. İnsan aterosklerotik lezyonlarında düz kas hücrelerinin tahmini bölünme hızı %1'den azdır. Ancak bu düşük replikasyon bile on yıllar içerisinde anlamlı düz kas hücre birikimi sağlayabilir .

Stabil durumda düz kas hücrelerinin replikasyonu matür insan ateromunda sık olmuyor gibi gözüksede, bir ateromatöz lezyonun yaşam öyküsü sırasında düz kas hücre replikasyonunda patlamalar olabilir. Trombozis ile birlikte olan plak yırtılması sırasında düz kas hücreleri potent mitojenlere maruz kalabilir. Bundan dolayı ateroskleroz ve intimanın büyümesi sırasında düz kas

hücrelerinin birikimi sürekli ve lineer bir tarzda olmayabilir. Düz kas replikasyonu ve migrasyonundaki patlamalar gibi diğer olaylar da aterosklerozun hikâyesini değiştirebilir (32).

2.4.3.3. Aterogenezis Sırasında Düz Kas Hücre Ölümü

Düz kas hücre replikasyonuna ek olarak, bu hücrelerin ölümü aterosklerotik plakın komplikasyonuna katkı sağlayabilir. İlerlemiş insan aterosklerozunda ki düz kas hücrelerinin en azından bazılarında, programlanmış hücre ölümü veya apoptozise özgü nükleer DNA fragmentasyonu görülür. Apoptozis, gelişen aterosklerozda varlığı bilinen inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak ortaya çıkabilir. Apoptozisi tetikleyen soluble sitokinlere ek olarak, aterosklerozdaki T hücreleri bazı düz kas hücrelerinin elimine edilmesine katılabilir. Plaklar içinde toplanmış olan bazı T hücreleri yüzeylerinde Fas ligant oluşturabilir. Fas ligant düz kas hücre yüzeyindeki Fasa bağlanabilir ve soluble proinflamatuvar sitokinlerin katkısıyla düz kas hücrelerinin ölümüne yol açar (33-35).

Diğer bir deyişle, büyüyen aterosklerotik plaktaki düz kas hücre birikimi, muhtemelen hücre replikasyonu ve hücre ölümü arasındaki şiddetli rekabettin sonucudur.

2.4.3.4. Arteriyel Ekstraselüler Matriks

Hücrelerden sentezlenen ekstraselüler matriks ilerlemiş bir aterosklerotik plakın hacminin çoğunluğunu oluşturur. Bundan dolayı plakın ekstraselüler içeriği de oldukça önemlidir. Aterosklerozda biriken major ekstraselüler matriks makromolekülleri; intersitisyel kollajenler (tip I ve III), versikan, biglikan, agrekan ve dekorin gibi proteoglikanları içerir. Aterosklerotik plaklarda elastin liflerinde birikebilir. Damar düz kas hücresi bu matriks moleküllerini normal gelişim sırasında olduğu gibi, hastalık sırasında da üretir. Düz kas hücrelerinin aşırı kollajen üretimi için uyarı, PDGF ve TGF-beta (Transforming growth factor-beta) tarafından sağlanır.

Düz kas hücrelerinin birikimi gibi ekstraselüler matriks sekresyonunda bir dengeye bağlıdır. Ekstraselüler matriks moleküllerlerinin biyosentezi, matriks 11 metalloproteinazları (MMPs) olarak bilinen katabolik enzimlerin katalize ettiğiyle ayarlanır.

Aterosklerotik lezyonun yaşam öyküsünün ilk kısmı sırasında plakın büyümesi, lümeni daraltacak tarzda içe doğru değil, dışa doğrudur. Arterin bu dışa doğru büyümesi, tüm arterin çapında bir artışa yol açar. Buna "pozitif remodeling" veya "kompansatuvar genişleme" denir. Lümenal darlık, plak yüklü arterin çapraz-kesit alanının %40'ının üzerinde olduğunda ortaya çıkma eğilimindedir.

2.4.3.5.Plaklardaki Anjiogenezis

Düz kas hücresi, gelişen aterosklerotik plak içindeki migrasyon ve proliferasyonunda yalnız değildir. Endotelyal migrasyon ve replikasyon, plaklarda mikrosirkülasyon oluştukça gerçekleşmektedir. Endotelyal hücreler, uygun markerlarla histolojik olarak incelendiğinde, gelişen plakta zengin bir neovaskülarizasyon gözlenir. Bu mikrodamarlar ateromda aşırı eksprese edilen anjiogenik peptitlere yanıt olarak olurlar. Bu anjiogenezis faktörleri, asidik ve bazik fibroblast growth faktör, vasküler endotelyal growth faktör, plasental growth faktör ve onkostatın M'yi içerir.

Plak içindeki bu mikrodamarlar lökositlerin girişi ve çıkışı için geniş bir yüzey alanı sağlar (36). Bununla uyumlu olarak deneysel indüklenmiş aterosklerozlu farelere, anjiogenezis inhibitörleri uygulandığında lezyon yayılımı sınırlanır. Sonuç olarak, plak mikrodamarları kırılabilir ve diabetik retinadaki yeni damarlar gibi rüptüre yatkındır. İn situ hemoraji ve tromboz, mikrovasküler parçalanmaya hemen komşu alanda matriks birikimi ve düz kas hücre proliferasyonunu başlatabilir.

2.4.3.6.Plak Mineralizasyonu

Plaklar geliştikçe, sıklıkla kalsifikasyon alanlarını büyütürler, aslında hem Virchow hem de Rokitansky aterosklerozisin ilk mikroskopik tanımlamalarında aterosklerotik plak içinde kemik formasyonunun morfolojik özelliklerini saptamışlardır. Son yıllardaki çalışmalarla aterosklerotik plakların gelişimi sırasındaki mineralizasyon mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Düz kas hücrelerinin bazı subgrupları, kemik morfojenik proteinler, TGF- beta homologu gibi sitokinlerin sekresyonunu artırarak kalsifikasyonu büyütebilir. Ayrıca, ateromatöz plaklar kalsiyum sekestrasyonu için özelleşmiş - karboksilet glutamik asid kalıntıları gibi proteinler içerebilir ve mineralizasyonu başlatabilir (37).

2.4.4.Aterosklerozun Komplikasyonları

2.4.4.1.Arteriyel Stenoz ve Klinik Etkileri

Plak yükü, arterin dışı doğru remodeling kapasitesini aştığında arteriyel lümen tasma başlar. Lezyon gelişiminin kronik asemptomatik veya stabil fazı sırasında büyüme muhtemelen sürekli olmayan, bazen duran bazen hızla yayılan şekilde olur. İnsan anjiyografik çalışmaları koroner arter darlıklarının bu sürekli olmayan büyüme şeklini desteklemektedir (38). Sonunda, stenozlar arterden kan akımını engelleyecek dereceye kadar ilerleyebilir. %60 dan fazla darlık oluşturan lezyonlar, artmış ihtiyaç durumunda akımın sınırlanmasına ve semptomlara neden olabilir. intimal lezyonun kritik bir darlığa ilerlemesi yerine, trombozisin oklüziv olmayan bir plagi komplike hale getirerek sıklıkla kararsız angina pectoris veya akut miyokard infarktüsüne (MI) yol açtığı bilinmektedir.

2.4.4.2.Trombozis ve Ateromun Komplasyonları

Aterosklerotik plagin fiziksel parçalanmasının, akut trombozise yol açtığı bilinmektedir. Pek çok şekildeki plak parçalanması koroner trombüslerin çoğunu oluşturur. İlk mekanizma MI'ların 2/3'ünden sorumlu olan plagin fibröz başlığının fraktürünü içerir. Geri kalan olgularda ise intimanın yüzeyel erozyonu olayı başlatan mekanizmadır. Bu MI'ların 1/4'ünden sorumludur ve koroner ani ölüm sebebi olarak kadınlarda daha sık rastlanır (39).

2.4.4.3.Plak Ruptürü ve Trombozis

Plagin fibröz başlığının ruptürüne, düz kas hücrelerince azaltılmış denova kollajen sentezine ek olarak fibroz başlığı kapsayan ekstraselüler matriks makromoleküllerinin artmış katabolizması katkıda bulunur, böylece ruptür ve trombozise yatkın hale getirir. Düz kas hücre migrasyonu ve arteriyel remodelinge katkıda bulunduğu düşünülen aynı matriks yıkıcı enzimlerde, fibröz başlığın zayıflamasına katkıda bulunabilir. İlerlemiş insan aterom plaklarında makrofajlar, arteriyel ekstraselüler matriksin kollajen ve elastinini yıkabilecek matriks metalloproteinazları ve elastolitik katepsinleri aşırı miktarda salgılar (40-41). Diğer bir deyişle, plagin fibröz başlığının dayanıklılığı, dinamik regülasyon altındadır. Azalmış kollajen sentezi ve artmış yıkımın sonucu olarak plagin fibröz başlığının incilmesi, niye patolojik çalışmaların ince fibröz başlığın ruptüre aterosklerotik plaklarla karakterize olduğu ve MI'a yol açtığını açıklayabilir (42).

Patolojik analizde tanımlanan ve "vulnerable" aterosklerotik plak denilen yapının, diğer bir belirleyici niteliği, düz kas hücrelerinin eksikliğidir. Düz kas hücrelerinin plak içindeki lokal inflamasyon bölgelerinden kopması plagin ruptür olduğu yerlerdeki düz kas hücrelerinin eksikliğine muhtemelen katkıda bulunmaktadır. Bu hücreler fibröz başlığın matriksinin devamlılığı ve onarım için gerekli olan yeni sentezlenmiş kollajenin kaynakları olan düz kas hücrelerinin eksikliği nedeniyle fibröz başlığın zayıflamasına ve böylelikle plagin ruptüre olma eğilimine katkıda bulunabilir (43).

"Vulnerable" plagin mikroanatomik özelliği, makrofajlar için önemli bir birikim yeri ve büyük bir lipit havuzu içermesidir. Biyomekanik bir görüşe göre, geniş bir lipit havuzu, fibröz başlığın ruptürünün sık olduğu yerler olan plagin omuz bölgeleri üzerindeki biyomekanik güçleri konsantre etme isini yerine getirir. Metabolik olarak plagin çekirdek bölgesinde yer alan aktive makrofajlar, sırasıyla matriks katabolizması ve düz kas hücreleri apoptozisini regüle ettiği düşünülen matriks yıkıcı enzimler ve sitokinler üretir. Düz kas hücreleri gibi apoptotik makrofajlar da, spontan veya iyatrojenik plak ayrılması sonrası, mikrovasküler trombozisin potansiyel bir kısırtıcısı olan özel doku faktörünü oluşturabilir. Riskli hastalarda, akut MI veya kararsız angina pectoris insidansını azaltmada lipit düşürücü tedavinin başarısı lipit birikiminde azalma, plak trombojenitesinde ve inflamasyonda

azalmadan kaynaklanabilir. Son hayvan çalışmaları ve insanlardaki inflamasyonun periferik markerlarının takibi bu görüşü desteklemektedir (44-49).

2.4.4.4.Plakların Yüzeysel Erezyonuna Bağlı Trombozis

Yüzeysel erezyon; kadınlarda, hipertrigliseridemi ve diyabeti olan bireylerde fatal akut MI'a yol açabilir. Ancak altta yatan moleküler mekanizmalar açık değildir. Endotelial hücrelerin apoptozisi yüzeysel erezyon alanlarında endotelial hücrelerin dökülmesine katkıda bulunabilir. Bazal membrandaki tip IV kollajen gibi nonfibriller kollajeni yıkmak için özgül bazı jelatinozlar olan matriks metalloproteinazları da endotelial hücrelerin dökülmesine katkıda bulunabilir.

Plak rüptürlerinin tekrarlayan döngüleri, insitu trombozis ve iyileşme, muhtemelen lezyon gelişimi ve plak büyümesine katkıda bulunmaktadır. Trombozis ve iyileşmenin böyle epizodları plakin öyküsündeki krizlerin bir tipini oluşturur, bu da düz kas hücre proliferasyonunda, migrasyonunda ve matriks sentezinde bir patlamaya yol açabilir. Revaskülarizasyon stratejilerine ek olarak böyle bireylere, sıklıkla rekürren olaylara yol açabilecek çok sayıda yüksek riskli lezyonları stabilize etmek amaçlı sistemik tedavi verilmelidir.

2.4.5.Enfeksiyon ve Ateroskleroz

Son zamanlarda, enfeksiyonun ateroskleroza yol açabilme olasılığına ilgi artmıştır. Seroepidemiolojik kanıtlar aterosklerozun orjininde bazı bakterilerin (*Chlamydia pneumoniae* gibi), ve bazı virüslerin (*cytomegalovirus* (CMV) gibi), rolü olduğunu desteklemektedir (50-52). Ancak, sigara içenlerin *C. Pneumoniae*'ye bağlı bronşit insidansı daha fazla olabilir ve *C. pneumoniae* enfeksiyonunun kanıtları, aterosklerotik olaylar için bilinen bir risk faktörü olan tütün kullanımının belirteci olabilir. Ek olarak pozitif bulgusu olan çalışmalar negatiflere göre daha çok basılmaktadır, bundan dolayı seroepidemiolojik çalışmaların metaanalizinde negatiflerin az bildirilmesinden dolayı pozitifler ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak, ateroskleroz gelişmiş ülkelerde sık ve aynı anda her yerde olan bir hastalıktır. Pek çok ülkede pek çok yetiskinde *C. Pnömonia* gibi solunumsal patojenlere ve CMV gibi herpes virüs enfeksiyonlarına önceden yakalandıklarına dair serolojik kanıtlar vardır. Çalışılan popülasyonun çoğunda enfeksiyon ve ateroskleroz kanıtları olduğundan, bir koincidans ortaya koymak zordur. Ayrıca ekstravasküler enfeksiyonlar da ateromatöz lezyonların gelişimini etkileyebilir ve komplikasyonlarını provoke edebilir (53–59). Örneğin, uzaktaki bir enfeksiyona yanıt olarak üretilen dolasımdaki endotoksin veya sitokinler, uzaktaki enfeksiyonun arter duvarı seviyesindeki yansıması olarak, daha önceden varolan lezyonlarda vasküler hücreler ve lökositlerin aktivasyonunu baslatacak şekilde lokal olarak etki edebilirler.

Akut enfeksiyonlar koroner olayları tetikleyebilecek hemodinamik değisiklikleri de üretebilir. Örneğin, tasikardi ve atese bağlı metabolik ihtiyaçlarda artıs, kalbin oksijen gereksinimini arttırabilir. Bu da normalde kompanse bireyde iskemiye neden olabilir. Bu farklı senaryolar, aterom içindeki veya ekstravasküler enfeksiyonun, önceden varolan veya geleneksel risk faktörleri ile birlikte bulunan aterogenezi nasıl etkilediğini göstermektedir. Ancak son zamanlardaki klinik çalışmalar MI sonrası 12 hafta azitromisinle yapılan tedavinin rekürren koroner olayları azaltmadığını göstermiştir (68). Daha uzun süre antibiyotik tedavisi ile yapılan çalışmaların bulguları pozitif olsa da özel bir enfeksiyöz ajanın rol oynadığını ortaya koyamamakta, antibiyotiklerin test edilen ajanlar üzerine etkisi ispatlanamamakta ve etkilerinin antimikrobiyal etkisinden ilgisiz baska nedenlere bağlı olması ortaya konamamakta ve bu nedenle bir fayda sağlamamaktadır (61–62).

2.5.KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE KULLANILAN GREFTLER

Koroner arter bypass cerrahisi tarihinde arteriyel greftler, venöz greftler, homogreftler ve deneysel de olsa suni greftler kullanım alanı bulmuştur. Greft seçimini, hastanın yaşı, tıbbi hikayesi, kullanılması planlanan greftin uygunluğu, hangi koroner artere kullanılacağı ve cerrahin tercihi gibi faktörler etkilemektedir. Greft seçimini etkileyen faktörlerden bazıları zaman içerisinde bilimsel gelişmelerin ışığında değişirken bazıları da hala önemini korumaktadır. Günümüz koroner arter bypass cerrahisinde (KABG) arteriyel greftler, venöz greftler, homogreftler ve suni greftler kullanım alanı bulmuştur (Tablo 2).KABG de ensık kullanılan greft internal torasik arterdir ve bunun kullanımı altın standarttır. Uzun dönem anjiyografik açıklık oranları ile postoperatif mortalite-morbidite oranları göz önüne alındığında arteryel greft kullanımı öne çıkmaktadır. Ancak kısa sürede, minimal morbidite ile yeterli arteryel greft temini sıkıntılıdır. Bu nedenle cerrahlar, istemeseler de sıklıkla ven grefti kullanmaya mecbur kalmaktadır. Son dekatta kalp cerrahisindeki teknolojik ilerleme ve artan tecrübe ile arteryel greft temini olanakları artmıştır. Ayrıca edinilen limitli greftlerin ekonomik kullanımı konusunda da ciddi iyileşmeler sağlanmıştır. Tüm bu gelişmeler sonunda arteryel greftlerle yapılan distal anastomoz sayısında ciddi artışlar sağlanmış ve bu artış orta-uzun dönem sonuçların daha da iyileşmesinde önemli rol oynamıştır (140).

Arteriyel greftler	Venöz greftler	Artifisyel greftler
<ul style="list-style-type: none">• 1.Otogreft olanlar: İnternal torasik arter• Sağ gastroepiploik arter• Inferior epigastrik arter• Radial arter• Splenik arter• Gastroduodenal arter• İnterkostal arter• Subskapular arter• 2.Homogreftler• 3.Xenogreftler: Bovin internal torasik arter	<ul style="list-style-type: none">• 1.Otogreft: Vena safena magna• Vena safena parva• Sefalik ve bazilik venler• 2.Homogreft: Safen ven• Umbilikal ven	

Tablo 2. KABG' de kullanılan greftler (Anatolian Journal of Clinical investigation)

	Basınç olmaksızın	100 mm hg basınç altında
Sol ön inen dal	320/63	
İnterkostal arter	350/92	313/209
Gastroepiploik arter	291/100	309/100
İnferior epigastrik arter	249/87	284/136

Anatolian Journal of Clinical investigation

Tablo 3. Değişik Arterlerin İntima/Media Kalınlıkları (Mikron)

2.5.1.1.İTERNAL TORASİK ARTER

Koroner bypass operasyonlarında en yaygın kullanılan arteriyel greft olan internal torasik arter (İTA) subklavian arterin birinci dalıdır. Çoğunlukla tiroservikal trunkustan ayrılır ancak nadir de olsa tek kök halinde subklavian arterden ayrılıp inferior troid arter veya supraskapular arter dallarını da verebilir. İnternal torasik arter sahip olduğu farklı moleküler yapı ve hücresel karakteristiklerinin aterosklerozise gösterdiği direnç nedeniyle, uzun dönem açıklık oranlarının yüksek olması sonucunda, koroner arter baypas cerrahisinde hali hazırda vazgeçilmez greft olarak yerini korumaktadır. Yapısal olarak vazo vazorumu yoktur, elastik arterdir, internal ve eksternal elastik lamina ve media da elastik lamellerden oluşmuştur. Fenestrasyonsuz intakt bir internal elastik lamina hücresel migrasyonu inhibe eder ve dolayısıyla hücresel hiperplazi başlangıcı da inhibe olmuş olur. Ayrıca sahip olduğu birkaç sıralık düz kas hücre dizisinden oluşmuş media tabakası çok az oranda vasoreaktivite gösterir (63,64).

Sternum arka yüzünde, parasternal hatta uzanan arter distalde transvers torasik kasın önünde altıncı interkostal aralıkta muskülofrenik ve süperior epigastirik dallarına ayrılmaktadır. Bu seviyeden itibaren muskülofrenik ve süperior epigastrik arterler histolojik olarak musküler yapı kazanırlar. Elastik segmentten musküler segmente gidildikçe intima kalınlığı artmaktadır. (Musküler segment intima kalınlığı %25,6 elastik segment intima kalınlığı %16,7 ve $p<0.01$) (65).

İTA' nın tamamen veya kısmi olarak çıplak şekilde hazırlanması, internal elastik laminanın iatrojenik hasar görmesine ve intimal hiperplazinin uyarılmasına neden olabileceğinden önerilmemektedir. Nitratların yüksek dozda kullanılması ile gelişen hipovolemi ve epinefrin gibi vazokonstriktörlerin sistemik etkileri İTA akımında azalmaya neden olabileceğinden İTA 'nın hazırlanma aşamasında bu maddelerin kullanılması önerilmemektedir (121).

2.5.1.2.RADİAL ARTER

Radial arteri, 1971'de ilk kez Carpentier kullanmıştır (119). Radial arter brakial arterin iki dalından biridir. Radial ve ulnar arter arasındaki kollaterallerden oluşan derin ve yüzeysel palmar arklar elin ikili

kan desteğini oluşturur. Arterlerin birinde meydana gelecek değişikliklerden elin en az etkilenmesi sağlanır. Parmakların ana kan desteği Ulnar arterden beslenir. Gerek konjenital anatomik varyasyonlar gerekse edinsel tıkaçıcı damar hastalıklarının bulunabilmesi Radial Arter çıkarımı öncesi Kollateral dolaşımın değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Kollateral dolaşımın yetersiz olduğu durumlarda RA çıkarımı parmaklarda ciddi iskemiye neden olabilir. Elin kollateral dolaşımını değerlendirmek için bu güne kadar Allen ve Modifiye Allen testi parmaktan kan basıncı ölçümü, fotopletismografi ile akım ölçümü, segmental basınç ölçümleri, lazer doppler flovmetrive, dinamik renkli doppler ultrasonografi gibi teknikler tanımlanmıştır (132-133).

Allen testi (AT) uzun zamandan beri kullanılmakta olan basit ve kullanışlı bir yöntemdir. AT uygulamak için radial ve ulnar arterlere kompresyon uygulanırken ele soluklaşmaya kadar egzersiz yaptırılır. El soluklaştığında ulnar arter serbest bırakılır ve elin normal rengine ulaşması için geçen süre kaydedilir. Normal bir kollateral dolaşım varlığında bu süre 5 saniye civarındadır. Bu sürenin 10 saniyeyi aşması durumunda AT pozitif kabul edilir. Literatürde AT nin %5 yanlış negatif sonuç verdiğini bildirmektedirler (134).

Modifiye Allen testinde (mat) pulse oksimetre ilk üç parmaktan birine bağlanır. Oluşan trase izlenir. RA üzerine bası yapılarak RA akımı engellendiğinde pulse oksimetre trasesinde değişiklik olmaması kollateral akımın yeterli olduğunu gösterir. Trasenin azalması ya da kaybolması testin pozitif olduğunu gösterir. Ruengsakulrach ve arkadaşları MAT negatif 1323 hastadan çıkarılan RA sonrasında hiç iskemik komplikasyona rastlamadıklarını bildirmektedirler (135).

Radial arterin ilk kullanıldığı 1970'li yıllarda yüksek oranda oklüzyon tespit edilmiştir. Bu durum muhtemelen prob kullanılması, radial arterin dilate edilmesi ve hazırlanması ile ilgili problemlerden kaynaklanmaktadır. Travmatik manüplasyon, musküler özelliği daha fazla olan RA 'de, elastik yapıdaki İTA' ya nazaran çok daha fazla harabiyete neden olur ve intimal kalınlaşma meydana gelir (69).

Histolojik olarak media musküler yapıdadır. Sirkumferansiyal internal elastik laminada diskontunite sayısı İTA ve GEA' ya göre daha fazladır. Elastik arterler intimal hiperplaziye musküler arterlerden daha dirençlidirler. Media tabakasında elastik lamel sayısının azalması ve sirkumferansiyal diskontunite artışı ile intimal kalınlaşmanın artması arasında doğru orantı vardır (67). İnternal elastik laminadaki diskontunite ve medianın düz kas hücreleri intimada migrasyon ve proliferasyona izin verir.

2.5.1.3.GASTROEPİPLOİK ARTER

GEA'ı ilk kez 1987de Pym ve arkadaşları kullanmışlardır (113). Sağ gastroepiploik arter, gastroduodenal arterin iki terminal dalından uzun olanıdır, mideye ve omentuma dal verir. Mediası

histolojik olarak İTA' ya göre daha muskülerdir ve elastik lameller daha azdır. Proksimal segmenti ortalama $319\pm7,0$ distal segmenti 228 ± 35 mikron kalınlığındadır. Sirkumferansiyal elastik lamel sayısı İTA' nın elastomusküler bölümü ile benzerlik gösterir (67). Çalışmalarda GEA' nın preparasyonu sırasında oluşan hasarın hafif veya orta dereceli intimal kalınlaşmaya neden olduğu göstermiştir(68). GEA mediası daha çok musküler yapıdadır. Bununla beraber intima İTA ile benzer özellikler gösterir.

2.5.1.4.İNFERİOR EPİGASTRİK ARTER

İEA kullanımı ilk kez Puig tarafından 1990'da rapor edilmiştir (115). İEA nadir kullanılan bir arteriyel grefttir. İnferior epigastrik arter (İEA) eksternal iliak arterin dalıdır. İnguinal ligamentin tam proksimalinden ayrılır yalnızca serbest greft olarak kullanılabilir ve erken açıklık oranı İTA ve GEA'ya göre daha düşüktür (67).

2.5.1.5.SUBSKAPULER ARTER

Reoperasyonların artışı yeni greft arayışlarına yol açmıştır. Subskapular arter, aksiller arterin en geniş dalıdır. Sol lateral torakotomi ile hazırlanır, papaverinle dilate edilir. Uzunluğu 12–14 cm, proksimal çap 3,25–4,5 mm, distal 2 mm dir. Y grefti olarak kullanılabilir. 50 kadavrada çalışılmış, % 8 belirgin ateroskleroz saptanmıştır. Redo operasyonlarda hazırlama sırasında fonksiyone İTA' ya zarar verilmesi katastrofik sonuçlara yol açabilir. Bu damar özellikle marginal arterlere uygundur. Proksimal anastomoz inen aortaya da yapılabilir (120).

2.5.1.6.İNTERKOSTAL ARTERLER

Son yıllarda interkostal arterler (ICA) miyokart revaskülarizasyonu için düşünülmüştür. Özellikle in situ olarak 4. ve 9. interkostal arterler incelenmiştir. İCA' nın üç komponenti vardır; elastik, elasto-musküler ve musküler segment. Ortalama lümen çapı $1,4\pm0,3$ mm ve $0,9\pm0,2$ mm'dir (66).

2.5.1.7.SPLENİK ARTER

Splenik arterin kullanılması; bu damarın ateroskleroza eğilimi ve splenektomi tehlikesi nedeniyle pek taraftar bulmamıştır (105).

2.5.1.8. BÜYÜK SAFEN VEN (VENA SAFENA MAGNA)

Vena safena magna koroner by pass cerrahisinde İMA ile birlikte en sık kullanılan grefttir. Büyük safen venin çıkarılmasının kolaylığı ve vazospazm görülmemesi greftin avantajlarından. Ancak venöz greft olması nedeniyle barotravmaya dayanaksızdır. Barotravma ve yırtıklar nedeniyle greft açıklığı arteriyel greftlere göre daha azdır. Ayrıca proksimal ve distal anastomozlar arasında çap uyumsuzluğu bulunmaktadır (123.127.131).

2.5.1.9. KÜÇÜK SAFEN VEN (VENA SAFENA PARVA)

Büyük safen vende variköz genişlemeleri olan veya daha öncesinden her iki bacadada BSV 'nin kullanıldığı durumlarda çıkarılır (123).

2.5.1.10. SEFALİK VEN (VENA CEPHALİCA)

Diğer venöz greftlere son seçenek olan grefttir. Sefalik ven daha ince duvarlıdır ve anevrizmal dilatasyon eğilim fazladır (123.127.131).

2.5.2. Greftlerin Biyolojik ve Vazomotor Aktiviteleri, Endotelyum Özellikleri

Klinik gözlemlerle bir hastanın koroner arterinde aterosklerotik değişimler olduğu halde aynı hastanın İTA' sında bu değişikliklerin olmadığını saptanmıştır. Ancak Abad ve arkadaşları uzun süreli takiplerde İTA' da %7,3 olguda orta dereceli ateroskleroz bulunduğunu göstermişlerdir. GEA ve İEA' da aynı durum gözlenmiştir (67). İEA' da ise % 25 medial kalsifikasyon geliştiği bildirilmiştir (70.71). Diğer yandan vena safena magna greftlerinin (VSM) arteriyel dolaşım için greft olarak kullanıldığında orta ve geç dönemde aterosklerotik değişimler gösterdiği birçok çalışmada saptanmıştır (67.71.72). Bu bulgular, arteriyel greftlerin venöz greftlere olan üstünlüğünü gösteren bulgulardan bazılarıdır. Furchgott ve Zawadzki 1980' lerde İTA vasküler endotelinin bazı salgılar ürettiğini tespit etmişlerdir. Endotelin üç türlü salgısı vardır;

- 1- Nitrik oksit ve prostasiklin (PGI₂).
- 2-Endotelin-1 ve endoperoksidon (prostasiklin H₂ ve tromboksan A₂ olarak kasılma faktörleri).
- 3-Endojen vazo aktif veya inaktif ürünler (anjiotensin-1 ve bradikinin) (73).

İTA' nın endotelyumu spontan olarak safen vene göre belirgin olarak fazla miktarda nitrik oksit (NO) salgılar [4]. NO patent vazodilatatördür ve trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe eder ve damarın açık kalmasında önemli rol oynar. GEA endotelyumu da benzer özellikler gösterir (74). Prostasiklin (PGI₂) endotel hücrelerinden salgılanan diğer bir mediatördür, trombosit aktivasyonunun inhibisyonunu indükler. İTA ve GEA, VSM'den çok daha büyük oranda PGI₂ salgılar. Safen vene göre İTA'nın daha uzun süreli açık kalmasını sağlayan önemli etmenlerden birisi İTA' nın NO ve PGI₂ salgılarıdır (75). GEA ve İEA'nın endotelial fonksiyonları benzer özelliktedir ancak vazo aktif ürünler olan noradrenalin ve 5-HT ile kontraksiyon özellikleri İTA'dan belirgin derecede daha fazladır (76). Ayrıca cyclic 3'-5' guanosine monophosfat İTA'da yüksek oranda tespit edilmiştir. Bunun rolünün tam olarak açıklanmasına karşın, düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (77).

VSM ve arteriyel greft arasındaki açık kalma farklılığının bir nedeni de cerrahi preparasyondur. Pederson ve Bowyer tavşan İTA, GEA, İEA ve VSM'leri ile yaptıkları çalışmada, 14. gün elektron mikroskop incelemesinde cerrahi olarak hazırlanmayan in situ vende ve cerrahi olarak hazırlanan İTA'da endotelial hücre hasarının olmadığı, endotelial yapının sağlam olduğu, cerrahi olarak hazırlanan vende hücre nekrozu, doku ödemi, ekstrasellüler matriks formasyonu meydana geldiğini tespit etmişlerdir. İki hafta sonra VSM'de intimal kalınlaşma olduğunu ve adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonunda azalma saptamışlardır. GEA ve İEA, İTA' ya benzer özellikler göstermiştir (78).

2.5.3.Greftlerin Akım Özellikleri

Pratikte İTA greftinde akım, düzenli, parabolik, laminar akım özelliği gösterir. Greft olarak kullanılmayan İTA'da akım, proksimalde dominant olarak sistolik, distalde dominant olarak diastoliktir. VSM ise bütün uzunluğu boyunca diastolik akım özelliği gösterir. İTA'da akım karakteristiğinden dolayı duvar shear stresi VSM'ye nazaran daha yüksektir. Yüksek duvar shear stresi endotelial cevabı uyarır, nötrofil adezyonuna direnç gösterir ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Duvar shear stresin azalmasında ise arteriyel çap küçülür ve intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişir (79).

İTA greft akımı koroner arter çapı ve greft/koroner arter çap oranı ile ilgilidir. Ayrıca koroner arter direnci ve LAD anastomozu olarak kullanıldığında apekte bölgesel sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu da önemlidir (80). Anastomoz sonrası sol İTA (LİTA)-LAD veya LİTA-(Sirkumfleks) Cx akımı 50 ml/dakika (36–70 ml/dk), RİTA-LAD veya Cx; 33 ml/dk, serbest RİTA-LAD akımı 50 ml/dakikadır. 1. ve 10. yılsonunda İTA greft açık ise akım belirgin olarak yüksektir. Eğer koroner arter akımı yüksekse İTA greft çapı azalır ve anjiyografik olarak oklüzyon görülebilir (81). İTA greftinde yetersiz akım %0,3–18 olguda gözlenir. Bu risk öncelikle reoperatif cerrahide gözlenebilir. Yetersiz akım özellikle % 80'den fazla LAD stenozu ve LAD çapının İTA'dan daha büyük olması durumunda görülebilir (82).Pompadan çıkıldıktan sonra LİTA revaskülarizasyonunda bölgesel LV fonksiyonunda %17, VSM revaskülarizasyonunda %4 bozulma gözlenir. Anterior duvar hareketlerindeki bozulma 4. saatte düzelir. Eksperimental çalışmalar İTA greft akımının progressif olarak azalması, önce bölgesel sonra genel LV disfonksiyonu meydana geldiğini göstermiştir (83). Erken dönemde LAD' ye VSM grefti akımı 117ml/dakika iken İTA' da 43 ml/dakikadır (81). Cerrahiden iki hafta sonra İTA greftin akımı 50 ml / dakikadan yüksektir. İTA'nın hazırlanması ve kesilmesi sonrası serbest akımı 20 ml/dakika civarındadır. Serbest akım topikal sodyum nitroprussid, papaverinin intraluminal enjeksiyonu veya isosorbit dinitrat ile kat be kat artar.(100 ml/dakika civarına çıkar (84). Postoperatif beşinci yıl ven greft tıkanması oluşurken ve doğal koroner damar aterosklerozu artıp miyokart hipertrofisi gelişirken in situ İTA greftlerinde % 12 çap artışı olur (85).Postoperatif 11. yıl İTA'nın çapı %31 artarken ven

greftleri detoriye olur. Ayrıca çocuklarda in situ LİTA ve RİTA greftlerinde yaşla beraber boy ve çap artışı olduğu tespit edilmiştir (86). Diğer önemli bir bulgu, Nasu ve arkadaşlarının çalışmalarında LİTA akımının LAD stenozu derecesinin azalması ile birlikte azaldığının tespit edilmesidir. LAD' nin %70'den daha az dar olduğu durumlarda LİTA flowunun 20 ml/dakikanın altına indiği ve sistolik geri akımın bulunduğu tespit edilmiştir. Teorik olarak LİTA flowu % 40'ın altındaki darlıklarda sıfırdır. Kompetitif akım durumlarında İTA çapı küçülerek uyum göstermeye çalışmaktadır (87).

Kitamura ve arkadaşları (26) postop 1.ayda kompetisyon tespit ettikleri olgunun 1 yıl sonraki anjiyografisinde doğal LAD'nin tam olarak tıkanmasından dolayı kompetisyonun tamamen ortadan kalktığını tespit etmişlerdir. LİTA' nın büyük yan dallarının açık bırakılması steal (çalma) fenomeni açısından önemlidir. İTA'nın lateral kostal dallarının açık kalmasından dolayı steal sendromu bildirilmiştir (87). Singh ve arkadaşları (89) 4 olguda perikardiyofrenik yan dalların açık kalmasından dolayı İTA akımının pulmoner artere drene olduğunu tespit etmişlerdir. RGEA ve İEA genellikle LAD için kullanılmaz. RGEA, İTA ve İEA çapları benzer özellikler göstermesine karşın in situ İTA 15–16 cm. insitu RGEA 24 cm.dir. İn situ RGEA' nın uzunluğu akıma karşı daha büyük direnç gösterir. Ayrıca bu greft orijinini diastolik akımın daha düşük olduğu inen aortadan alır, GEA'da diastolik akım LİTA' nın 2/3'üdür (90). Radial arter, GEA ve özellikle serbest GEA' nın musküler yapıları ve trombosit aktivasyonunu uyaran kontraktıl özelliklerinden dolayı spazma yatkındırlar (67).

2.5.4.OLGULARIN SEÇİMİ

Greftin seçiminde biyolojik, histolojik yapısının yanı sıra, olgunun özelliği, teknik sorunlar ve kullanılma şekli önemlidir.

2.5.4.1.İnternal Torasik Arter

İTA'nın serbest greft olarak açık kalma oranı, pediküllü in situ greft olarak kullanılmasına nazaran düşüktür (uzun dönemde %84,6 ya % 95). Proksimal anastomoz direkt aortaya yapılırsa % 80, safen vene veya diğer İTA' ya yapılırsa % 88,8 açıklık oranı tesbit edilmiştir. Aarno ve arkadaşları serbest ve pediküllü greftlerde benzer prostasiklin üretimi olduğunu bildirmişlerdir (107). 1985'te Burner İTA kullanılan 1000 hastada 12 yılda %3,7 MI tesbit etmiştir.

Kouchoukos ve arkadaşları, erken mortalitenin, bilateral ve unilateral İTA hastalarında benzer olduğunu tespit etmişler ancak BİTA'da % 7 sternal enfeksiyon görülürken, tek İTA'da % 1,9 olduğunu saptamışlardır (110).

Aynı bulgular Cosgrove ve arkadaşlarıncı da gözlenmiştir (111). Özellikle diyabetik olgularda % 2,5 ile % 16,7 arasında sternal enfeksiyon tespit edilmiştir (109-111). Yaşlı olgularda (>70 yaş) İTA

kullanımı güvenlidir ve mortalite ve morbiditeyi arttırmamaktadır ancak daha uzun süre hastanede kalışa neden olabilmektedir (112).

Diabetes mellituslu olgularda bilateral İTA kullanımı yara ve sternum enfeksiyon riskini arttırabilir. İTA'nın diseke olması veya belirgin hematoma durumlarında postoperatif ani ölümlerin meydana gelebileceği için İTA kullanılmaz. Nadir olan İTA'nın anatomik anomalileri, İTA'da arteritis, multipl anevrizmalar, nadir de olsa ileri ateroskleroz durumlarında İTA kullanımı kontrendikedir (91-92). Yoshida kardiyak masaj sonrası operasyona alınan bir olguda masaja bağlı İTA'da belirgin granülasyon ve stenoz tespit etmiştir (93). Göğüs deformitesi, irradiasyon, malignensi, asbestozis İTA kullanımı için kontrendikedir. Yaş İTA için kontrendikasyon oluşturmaz. Bazı otörler reoperasyonlarda İTA greft kullanılması durumunda miyokardiyal perfüzyon yetersizliği olabileceğini bildirerek, stenotik ven grefti yerinde bırakma, LAD'ye veya diyagonal artere ven greft ile yeniden anastomoz yapma gibi çözümler önermişlerdir (91). Çeşitli çalışmalarda sağ ve sol İTA arasında morfolojik ve fizyolojik fark saptanmamış ve önemli olanın hedef koroner arter ve anatomik pozisyon olduğunu bildirilmiştir (94). Bilateral İTA kullanılması reoperasyon riskini arttırmaz. Berkelow ve arkadaşları 8 yılda bilateral İTA açık kalma oranı ile tek İTA arasında bir fark olmadığını bildirmişler (%96 ya %92) ve bilateral İTA kullanılmasının yaşam kalitesini arttırdığını öne sürmüşlerdir (95). Bazı otörler her iki grefti çeşitli kombinasyonlar içinde kullanmışlardır. T greft veya Y greft şeklinde sequential uygulamaların 2-10 yıllık sonuçlarının mükemmel olduğunu bildirmişlerdir (96). Serbest İTA'da, İTA'nın duvarında minimal iskemik hasar olabileceğinden dolayı açık kalma oranının daha düşük olabileceğini bildiren yayınlar vardır. Postoperatif 9. ayda yapılan bir anjiyografik çalışmada insitu İTA'da açık kalma oranı % 100 iken, free İTA'da % 69,3 olarak bildirilmiştir. Sequential İTA'da ise in situ İTA ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (97).

Canlı bir greft olan İTA'nın spazmına karşı son yıllarda glyceryl trinitrate ve kalsiyum antagonistlerinin papaverine üstün olduğu bildirilmektedir. İzole İTA, tromboxane ve adrenoreceptor agonistlere güçlü kontraksiyonla cevap verir. Gliceryl trinitrat hızla bu konstriktör etkiyi inhibe eder. Nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri de aynı görevi görür. Bir çalışmada papaverinin injeksiyonunun İTA'da serbest akımı % 70, nifedipin ve gliseril trinitratın % 160 arttırdığı tesbit edilmiştir. Sodyum nitroprussid ise % 250 arttırır (106).

İTA'nın balon anjiyoplasti ile açılması konusunda sınırlı sayıda başarılı sonuçlar yayımlanmıştır (122).

2.5.4.2.Radial Arter

İlk sonuçların kötü olmasından dolayı uzunca bir süre kullanımdan kalkmıştır. 1989'larda RA diseksiyon tekniği değişmiş, arter satellit veniyle beraber bir ünite halinde, prob kullanılmadan, kan ve papaverinle düşük basınçla dilate edilerek ve topikal olarak antispastik ilaçlar (Diltiazem) kullanılarak hazırlanmaya başlanmıştır. Böylece uygun olmayan venlere karşın arteriyel greft olarak tekrar kullanım alanına girmiştir. Preparasyon sırasında komplikasyonlar, ulnar arter yetersizliğinde el iskemisi (preoperatif doppler USG tetkiki gereklidir), radial sinirin superfisyal dalının zarar görmesi (% 8 oranında görülebilir), hematoma, fokal fibrozisdir. Proksimal anastomoz direkt olarak çıkan aortaya yapılabilir. RA'nın sequential kullanılması yerine Y greft şeklinde kullanılması kıvrılma riski açısından daha uygundur. RA kaslar yapısından dolayı mekanik etkilere spazmla cevap verir. Kalsiyum kanal blokerleri bu spazmı önler. Diltiazem bu amaçla baypas sırasında 0,1 mg/kg/saat ve erken postoperatif dönemde 0,2 mg/kg/saat kullanılır. RA kullanılan olgularda peroperatif mortalite diğer arterlerle benzer olarak % 1,6'dır. Erken açıklık oranı %98, bir yıl açıklık oranı %90 olarak bildirilmiştir (119).

Radial arterin ilk kullanıldığı yıllarda erken dönem açıklık oranı % 35 olarak tespit edilmiştir (65). Ancak günümüzde preparasyon yöntemlerinin gelişmesi, kalsiyum kanal blokerlerinin uygulama alanına girmesiyle beraber RA yeniden kullanım alanına girmiştir. Calafiori radial arter greftin erken açıklık oranını % 100, 6–20 aylık açıklık oranını % 94, Manessa 2 yıllık açıklık oranını % 88,9 olarak bildirmişlerdir (102-103). Acar ve arkadaşları radial arterin pediküllü ve mümkün olduğunca vaza vazorumu ve satellit veniyle birlikte çıkarılmasını önermişlerdir (104).

RA ve İEA' da postoperatif spazm en fazladır. Ayrıca radial arterde kalın media tabakasının iskemisi ve medial vazo vazorumun olmaması, radial arter açıklık oranının düşük olmasının bir başka nedeni olarak gösterilmiştir (119).

2.5.4.3. Gastroepiploik Arter

GEA sirkumfleks arter ve LAD'ye de uzanabilir. Cx'e antegrad veya retrograd anastomoz yapılabilir. Ana sağ koroner artere veya LAD' ye yapılan anastomozlarda GEA akımı doğal koroner akımına karşıdır. Arka inen dal (PDA) veya Cx anastomozlarında ise doğal koroner akımına paraleldir. Bu açıdan Cx ve PDA anastomozları daha fazla tercih edilir [68]. Anastomoz sonrası greftlerde dönme ve kıvrılma olmamasına dikkat etmek gereklidir. GEA'nın sequential kullanımı teknik olarak mümkün, ancak arterin frajil ve ince duvarlı olmasından dolayı tercih edilmez.

Serbest greft veya Y grefti olarak kullanılması mümkündür, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır ve geç sonuçları mevcut değildir. GEA'nın çapını saptayabilmek için selektif gastroduodenal

arteriografi veya superior mezenterik arteriografi yapılabilir. İntraluminal papaverin enjeksiyonundan sonra İTA'da serbest flow 81 ml/dakika iken GEA' da 91 ml/dakikadır. İTA kullanımı mümkün değilse LAD için kullanılacak greft GEA olabilir. Erken (2 aylık) açıklık oranı in situ olarak % 95, serbest greft olarak %80'dir. Kompetitif akım veya distal run off durumunda İTA ile benzer özellikler göstererek çapı değişir (114).

Sağ GEA (RGEA) greftinin erken ve orta dönem sonuçları oldukça iyidir. Dietl sağ koroner arter için RİTA ve RGEA' yı karşılaştırmış ve miyokart enfarktüsü (MI) RİTA kullanılanlarda %5,3, RGEA kullanılanlarda % 0; reoperasyon gerekliliği RİTA'da % 4,4, RGEA'da % 0 olarak saptamıştır [98]. Sternal enfeksiyon yönünden iki uygulama arasında RGEA lehine belirgin farklılık vardır. Yapılan bir çalışmada RGEA'nın çeşitli vazokons-trüktörlerle en çok kontraktilite gösteren, yüksek vazo aktif potansiyele sahip bir arteriyel greft olduğu rapor edilmiştir [92]. Abdominal operasyonlar, GEA'nın anormal orijinli olması, obezite GEA kullanımı için kontrendikasyonlardır. GEA kullanımı sonrası diyafragmal herni, mide perforasyonu bildirilmiştir (99-100).

2.5.4.4. İinferior Epigastrik Arter

Eksternal iliak arterden kaynaklanır. Obturator artere anastomotik dalla devam eder. Bu dalla birlikte çıkarılarak uzunca bir greft elde edilebilir. Paramedian infraumbilikal insizyon ile hazırlanır. Bilateral kullanılabilir ancak genelde sağ İEA kullanılmaktadır, iki satellit veniyle ve preperitoneal yağ dokusuyla beraber çıkarılır. İEA, İTA'dan daha kısadır (11,9±2,6 cm ye 16,5±1,0cm). Schroeder ve arkadaşları erken dönemde % 97,4, 12 ayda % 91 açıklık oranı bildirmişlerdir (116). İEA' nın RDP' ye kullanıldığında kötü run off, RDP ve RPL' ye kullanıldığında orta derecede, RCA' ya kullanıldığında iyi run off gözlenmiştir. İEA' nın orta dönem sonuçları serbest İTA' ya göre çok daha kötü değildir. İEA sonrası yara komplikasyonları, hematom, İEA' nın iliak stump' undan kanama, izole rektus kas nekrozu gözlenebilir [58]. Erken açıklık oranı % 57- 97,8 arasında bildirilmiştir (115-117). Tector kondüitten kondüite T greft şeklinde kullanılanlarda % 96 açıklık oranı bildirmiştir (96). Şato ve arkadaşları İEA'nın proksimalinin İTA üzerine yapılması durumunda ve koroner arter çapı çok küçük değilse kullanılabilir bir arteriyel greft olduğunu, SVG veya direkt aort üzerine anastomoz sonuçlarının çok kötü olduğunu bildirmişlerdir (118). Gurne ve arkadaşları [101] İEA' nın erken sonuçlarının iyi olduğunu İTA+İEA ile total arteriyel revaskülarizasyonun ven kombinasyonlarına göre çok iyi olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak, İEA' nın orta dönem sonuçları sınırlı olarak bildirilmiştir ve greft olarak kullanılamaz veya mutlaka kullanılmalı demek için henüz erken görünmekte, daha fazla deneyim ve sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.4.5. Venöz Greftler

VSM greftlerin % 50'si 12 yılda tıkanır, diğer % 50'sinde ateroskleroz bulunur. İTA'da bir yıllık açık kalma oranı % 96, beş yılda % 88, on yılda % 83'tür. Ven greftlerinde ise birinci yıl %95, beşinci yıl % 74'tür [108]. Yalnızca ven greft kullanılanlarda on yılda kardiyak ölüm riski 1,6 kez daha büyüktür. Galbut ve arkadaşları beş yılda BİTA' da, LİTA' da %92, RİTA' da % 85, VSM' de % 65 açıklık oranı tespit etmişlerdir (109).

Greft	1.yılda açıklık	4-5. yılda açıklık	10-15. yılda açıklık	Kay.
SVG	>90	65-80	25-50	141,142
Radyal arter	86-96	89	Bildirilmedi	142,143
Sol İTA	>91	88	88	142,144
Sağ İTA	Bildirilmedi	96	65	142

Tablo:23 Greftlerin açıklık oranları

Kay: kaynaklar

2.6.PAPAVERİN

Afyon içinde yaklaşık %1 oranında bulunan ve ondan veya haşhaş kapsülünden elde edilen bir alkaloiddir. Kimyaca izokonilin türevidir.bütün düz kaslı yapıları gevşetebilir.Direkt etkisiyle düz kasları gevşeten ilaçların en eskisidir.İlaçların belli bir reseptörü etkilemeksizin ve belirli bir nöromediatörle etkileşme yapmaksızın oluşan düz kas gevşeticileri, farmakolojik sözlüğünde papaverin benzeri etki diye bilinir.Damar düz kaslarından başka mide bağırsak kanalı ,safra yolları üreter, bronşlar, ve gözdeki silyer kas gibi yapıların düz kaslarını da gevşetir.Papaverinin damar ve diğer yapıların düz kas hücreleri üzerindeki, gevşetici nitelikteki etkilerinin hücrelerde fosfodiesteraz enzimini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır.Bu enzim hücrelerde adeniley siklaz enzimi tarafından ATP nin yıkılması sonucu oluşan ve ikinci ulak görevi yapan siklik AMP yi inaktive eder.Papaverin etkisi altında siklik AMP nin inaktivasyonun azalması , damar düz kaslarının gevşemesine ve myokard hücrelerinin uyarılmasına yol açar.Ayrıca Papaverin endojen adenozin in uptake ini bloke ederek onun vazodilatör etkinliğini artırır.Beyin damarları üzerinde diğer ilaçların çoğuna göre daha güçlü vazodilatör etkisi vardır..Aşırı dozda verildiğinde kapte ileti bozukluğuna bağlı aritmilerin oluşmasına neden olur.Koroner kan akımını arttırmamasına rağmen belirtilen kalp ile ilgili etkileri nedeniyle stabil anjina tedavisinde kullanılmaz.Mide bağırsak kanalından tamamıyla absorbe edilir.Ağızdan 100-160 mg dozunda günde 3 kez verilmek suretiyle periferik damar hastalarında oral yoldan kullanılır fakat etkisinin şüpheli olması nedeniyle tavsiye edilmez.Ancak intravenöz papaverin

anjiyografik incelemelerde tıkanmanın organikmi, fonksiyonelmi olduğunu anlamak bakımından yararlı olabilir.İntravenöz yoldan yavaş injeksiyon suretiyle 30-60 mg dozunda verilir.(136))

İnternal torasik arterin perioperatif dönemdeki spazmı koroner arter by pass cerrahisinde morbiditeyi arttıran önemli nedenlerden biridir. Arterin hazırlanması esnasındaki aşırı manipülasyon, yüksek voltajlı koter ile arterin hazırlanması veya hazırlanma esnasında arterin intimasında meydana gelebilecek hasar sonucu intimadan tromboksan salgılanması İTA spazmının en önde gelen nedenleridir (124).

Preoperatif dönemde veya İTA hazırlanması esnasında birçok farmakolojik ajan değişik yollardan kullanılarak bunların İTA akımı üzerine etkisi araştırılmıştır.Bu amaçla kullanılan ajanların en önemlileri nitrogliserin ve nitropurissid gibi sistemik vazodilatasyon yapan ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinon, nifedipin.,verapamil, ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerlerinin sistemik , topikal veya intraluminal olarak kullanılmı aşu olup bu uygulamaların her biri ile İTA akımında önemli artışlar kaydedilmiştir (137-138).Yukarıda saydığımız tüm bu ajanların yanı sıra bir fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverin lokal kullanımı, İTA akımının arttırılması ve İTA spazmının önlenmesi için en çok araştırılmış olan uygulamadır (125-126).

Yan etkileri; yüz ve boyunda kızarma, bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, hafif uyuşukluk hali, iştahsızlık mide bozukluğu kabızlık, veya ishal ve alerjik cilt döküntüleridir. Papaverin in hepatotoksik etkiside vardır. İntravenöz injeksiyon hızlı yapılırsa aritmilere neden olabilir. Glokom krizini başlatabilir (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniğince Ocak 2010 ile Haziran 2011 yılları arasında bir ya da birden çok hedef damar lezyonu tespit edilen toplam 28 hastaya elektif şartlarda kardiyopulmoner by pass altında koroner revaskülarizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Hastalar aynı operasyon ekibi tarafından opere edildi.

3.2.Preoperatif Hazırlık

Çalışmamızın amacı, koroner by pass cerrahisinde kullanılan arteriel greftlerin aterosklerozisinin akım üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

Hastalarımız preoperatif olarak hemogram(beyaz küre, hemotokrit, platelet sayısı ile Protrombin zamanı ve Pt INR) ,biyokimya (Üre, kreatinin, AST, ALT, Na, K, Ca, Cl, total kolesterol LDL ve HDL

kolesterol düzeyleri) mikrobiyolojik (Hepatit B-C, HIV) ,EKG, PA Akciğer röntgen ve Ekokardiyografi yapılmıştır.

3.3.Anestezi

Tüm hastalara premedikasyon amacı ile ameliyattan 30 dakika (dk) önce 0,1 mg kg⁻¹ midazolam intramusküler uygulandı. Ameliyat öncesi antekübital veya el üstü venlerine 18-20 G intravenöz kanül ile damar yolu açılarak 10 mL kg⁻¹ % 0,9 NaCl solüsyonu infüzyonuna başlandı. Hastalara standart D II derivasyonundan elektrokardiografi (EKG), kalp atım hızı, transdermal oksijen saturasyonu (SpO₂), sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, nazofarengeal ısı probu, endtidal CO₂ (ET-CO₂) ve endtidal gaz monitörizasyonu yapıldı (Datex - Engstrom AS/3 monitör, Helsinki, Finland). Hastalara sağ/sol radial arter kanülasyonu yapılarak invaziv arter monbitörizasyonu sağlandı. Periferik damar yolundan 1 mg/kg metil prednizolon ve H2 reseptör blokörü verildi.

Hastalara yaklaşık 3 dk boyunca 4L/dk oksijen solutulduktan sonra, anestezi indüksiyonu IV yoldan 5-8 µg/kg Fentanil ve iv 0,3-0,6 mg/kg Etomidat ile sağlandı.Endotrakeal entübasyon 0,5 mg/kg den rokuronyum verildikten 2 dk sonra gerçekleştirildi. Sağ internal juguler venden santral venöz kateterizasyon sağlandı. Bu hattan 0,3-0,5 mg/kg dan gliserol trinitrat infüzyonu uygulandı. Anestezi idamesinde , % 2 sevoflurane + 3L/dk hava + 2L/dk O₂ uygulandı. Nöromusküler iletimde % 30 derlenme sağlandığı zaman 0.5 mg kg⁻¹ rokuronyum iv bolus olarak uygulandı. Tüm hastalara ET-CO₂ 25-35 mmHg aralığında olacak şekilde mekanik ventilasyon (Mod; IPPV, solunum sayısı; 12-15 /dk, tidal volüm; 10mL kg⁻¹, İ/E: 1/2) uygulandı. Koroner arter bypass cerrahisi sırasında yeterli hemodinamik stabilite sağlanması için metoprolol ve esmolol infüzyonları uygulandı. Operasyon sonunda hasta entübe olarak yoğun bakım servisine alındı.

3.4.Cerrahi Teknik

Ameliyat prosedürü olarak bütün hastalarda median sternotomi uygulandı .Tüm hastalarda LİMA preperasyonu yapıldı. Birden fazla koroner by pass grefti planlanan hastalarda ilave olarak radial arter veya safen ven standart teknikle prepare edildi.Radial arter non dominant koldan çıkarıldı.Internal mamarian arterle beraber hazırlandı.Internal mamarian arter ve Radial arter 60 mg Papaverin, greft üzerine topikal olarak uygulandı.LİMA ve Radial arter greftleri papaverin uygulamasından 3 (üç) dakika sonra, 60 (altmış) saniye serbest olarak kanatılarak ölçüm yapıldı.Ölçüm esnasında tansiyon arteriel ölçülerek ortalama arteriel basınç (OAB) ve nabız kaydedildi. Bütün hastalar revaskülarizasyon öncesi ACT (The Medtronic Automated Coagulation Time II USA) 480 saniyenin üzerinde tutulacak şekilde heparinize edildi. Bütün hastalara rutin kardiyo pulmoner by pass altında revaskülarizasyon uygulandı ve hastalar postoperatif entübe olarak yoğun bakıma alındı.

3.5.İstatistik

Çalışmada elde edilen tüm veriler değerlendirilirken SPSS 11,5 for Windows programı kullanıldı. Demografik özellikler; ortalama kan basınçları, kalp hızları, greft akım hızları, tekrarlanan ölçümlerde ortalama ve standart sapma ile analiz edildi. Verilerin minimum ve maksimal değerleri, ortalama \pm standart sapmaları hesaplanarak yüzde cinsinden oran olarak ifade edildi. Student T test ve Ki kare istatistiksel analizleri yapıldı. $p < 0.05$ 'den değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Verileri

Toplam çalışmaya 28 hasta dahil edildi.28 hastadan 21' i erkek, 7' si kadındı.Hastaların yaş ortalaması $61,46 \pm 7,76$ olarak tespit edildi.Hastaların Vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması $25,21 \pm 3,62$ idi.,Ejeksiyon Fraksiyonları (EF) ortalaması $43,21 \pm 4,96$ olarak bulundu.Hastaların 8 'de Diabetes Mellitus (DM), 15 de Hipertansiyon (HT), 13 de Dislipidemi, 17 de son bir yıl içerisinde geçirilmiş MI, 13 de KOAH , 16 hastada sigara kullanımı, 7 Hastada Nitrat kullanımı,11 hastada b bloker kullanımı,14 hastada ACE İn. Kullanımı, 23 Hastada ASA kullanımı, 8 Hastada STATİN kullanımı mevcuttu. hastaların 10 da son bir yıl içerisinde geçirilmiş operasyon öyküsü vardı.8 hastada birinci derecede yakınlarında Koroner arter hastalığı ile ilgili öykü mevcuttu. Postop Akciğer komplikasyonu görülen hasta sayısı 4 idi. Postop ilk 15 gün içerisinde aktif enfeksiyon bulguları olan hasta sayısı 1 idi. Hastaların yoğun bakımda görülen drenaj miktarı $775,00 \pm 421,74$ cc olarak tespit edildi. Hastaların hastanede yatış süreleri $12,03 \pm 4,09$ olarak görüldü.

	SAYI-ORTALAMA	%(MİN-MAX)
YAŞ	61,46±7,76	41,00-77,00
CİNSİYET		
ERKEK	21	%75
KADIN	7	%25
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	25,21±3,62	17,90-36,80
EJEKSİYON FRAKSİYONU	43,21±4,96	35,00-55,00
LİMA AKIM	42,42±12,74	16,00-64,00
DM	8	%28,6
HT	15	%53,6
DİSLİPİDEMİ	13	%46,4
MI	17	%60,7
KOAH	13	%46,4
SİGARA	16	%57,1
NİTRAT	7	%25,0
B BLOKER	11	%39,3
ACE İNH.	14	%50,0
ASA KULLANIMI	23	%82,1
STATİN	8	%28,6
OPERASYON ÖYKÜSÜ	10	%35,7
AİLE ÖYKÜSÜ	8	%28,6
POSTOP AKCİĞER KOMPLİKASYONU	4	%14,3
POSTOP ENFEKSİYON (AC DIŞI)	1	%3,57
YOĞUN BAKIM DRENAJ MİKTARI (cc)	775,00±421,74	200,00-2100,00
HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ	12,03±4,09	7,00-22,00

Tablo 4:Demografik veriler

4.2.PATOLOJİK BULGULAR

Greftlerde meydana gelen aterosklerotik değişikliklerde, arterlerin etkilenme derecesinin belirlenmesi amacıyla Kaufer ve arkadaşları İntima –Media tabakasının oranına göre, olguların dört (4) gruba ayrılmasını önermişlerdir.

Derece 0;İntima Media oranı ;%25 veya daha az

Derece 1; İntima Media oranı; %25 ile %50 arasında

Derece 2; İntima Media oranı ; %50 ile %75 arasında

Derece 3; İntima Media oranı ; %75 ile %99 arasında

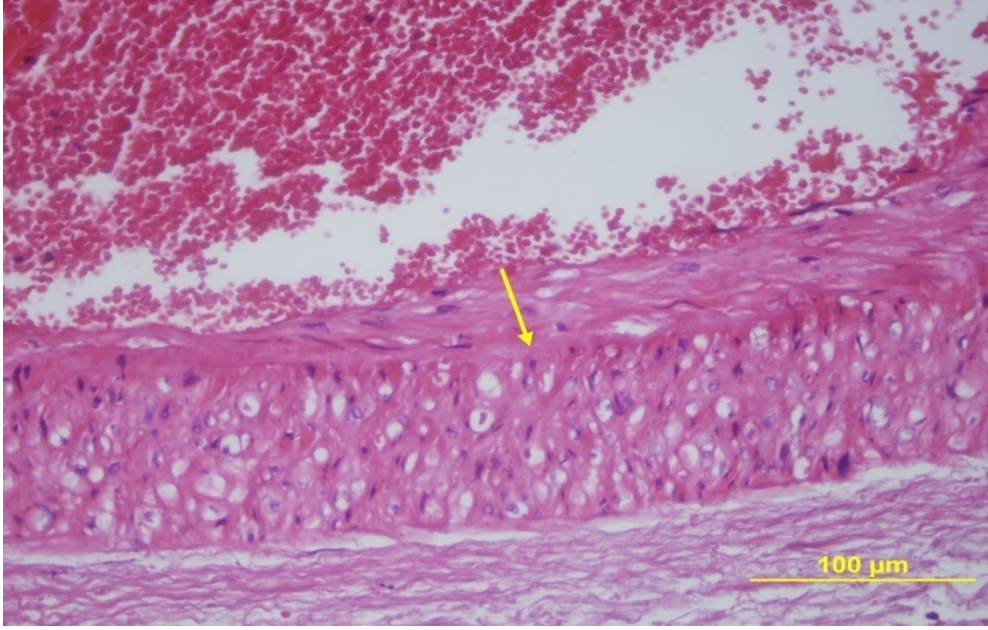
Derece4; Damar lümeni intimal kalınlaşma ve/veya tromboz nedeniyle tamamen oblitere olarak kabul edildi

Hastalardan alınan materyaller %10 luk formaldehit içinde tespit edildi. Bunu takiben örnekler, histopatolojik inceleme amacıyla doku takibine alındı ve bu işlemi takiben parafin bloklar elde edildi. Parafin bloklardan yapılan 5 mikrometrelilik kesitler lam üzerine alınarak, hematoksilin eozin ile boyandı. Elde edilen örnekler ışık mikroskopisinde incelendi.

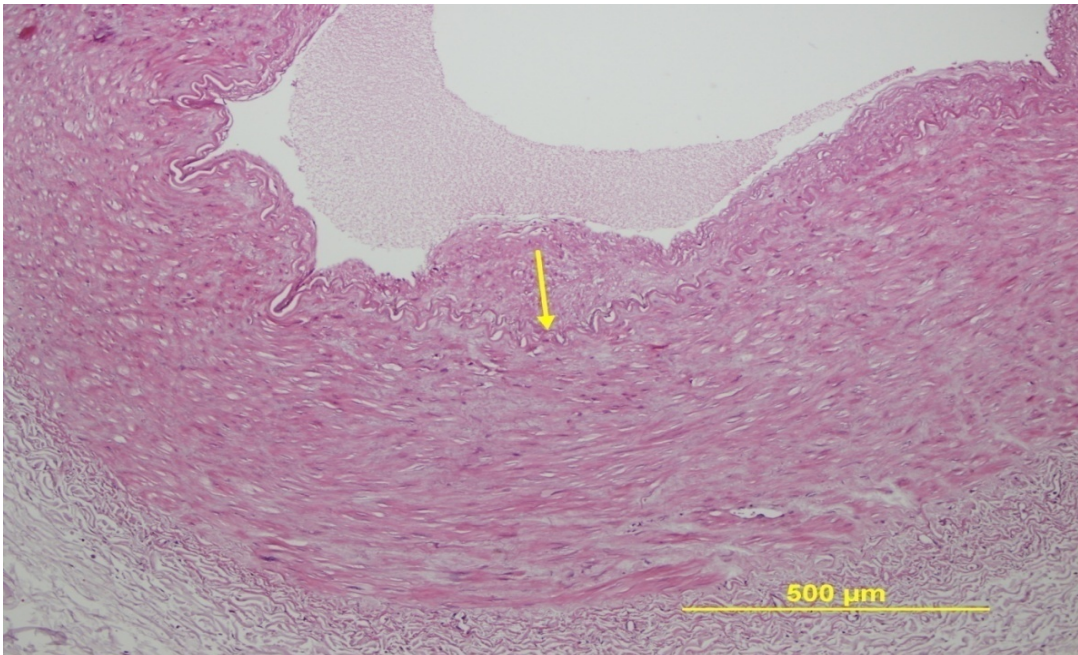
Işık mikroskopisindeki incelemede örneklerde arter duvarında meydana gelen aterosklerotik değişiklikler araştırıldı. Mevcut aterosklerotik değişiklikler Kaufer ve arkadaşlarının önerdiği şekilde derecelendirildi. Buna göre; Histopatolojik inceleme yapılan toplam 28 olgudan yedisinde aterosklerotik değişiklikler saptandı. Bu değişiklikler dört olguda derece bir (1) (Resim 3), iki olguda derece iki (2) (Resim 4), bir olguda derece üç (3) (Reim 5) idi. Sekiz olguda ise aterosklerotik değişiklikler izlenmesine rağmen intimal kalınlaşma %25 den az idi (Resim 2).Diğer olgularda ise aterosklerotik değişiklikler izlenmedi. (Resim 1)

LİMA Ateroskleroz	Sayı	Yüzde
%0-25	21	%75
%0-15	13	%46,42
%15-25	8	%28,58
%25-50	4	%14,3
%50-75	2	%7,1
%75-100	1	%3,6

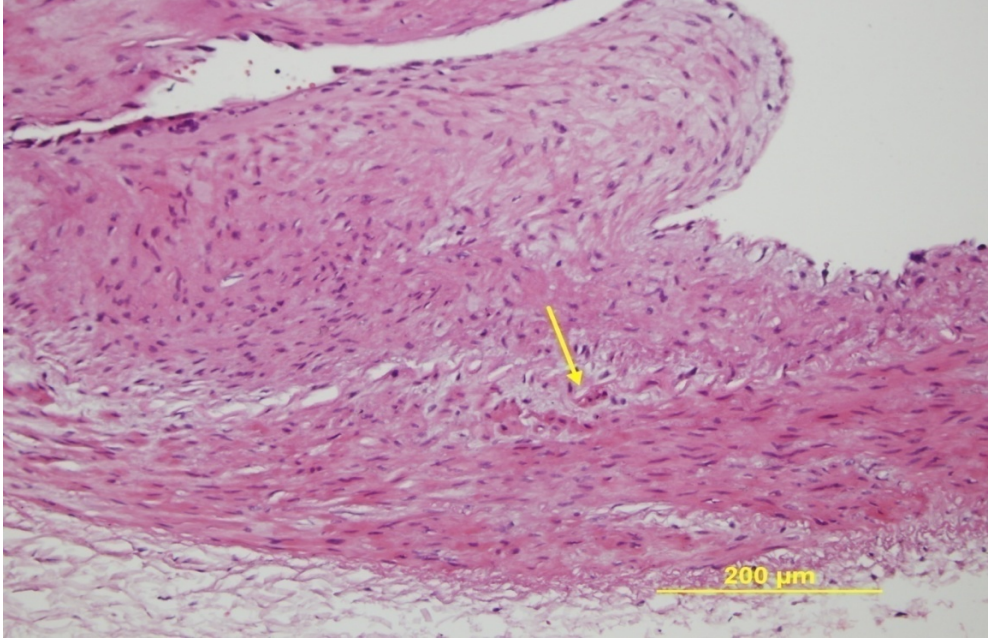
Tablo 5: LİMA Ateroskleroz derecesine göre hasta sayıları



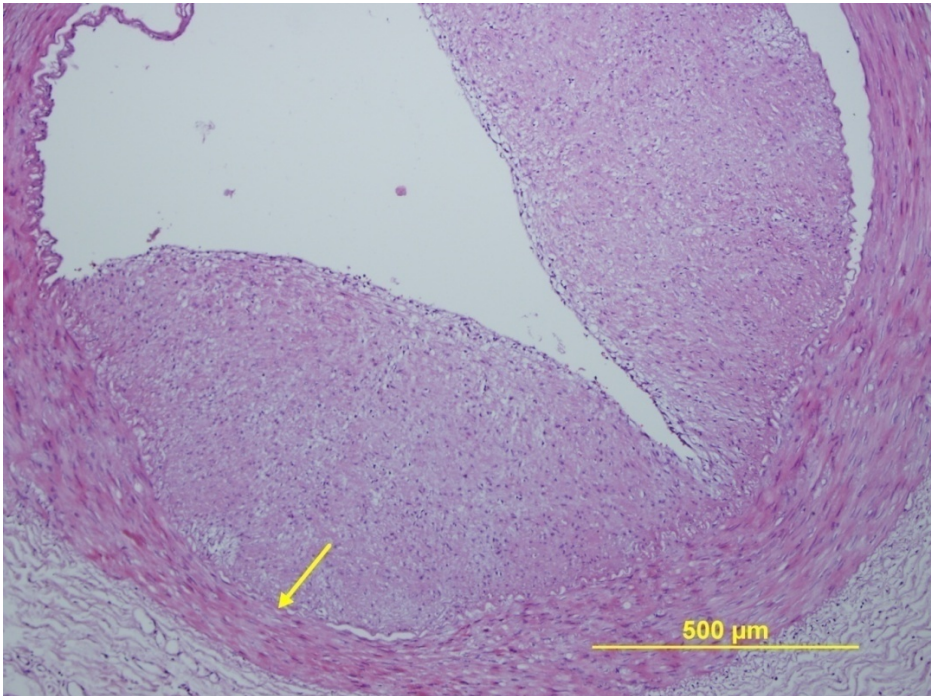
RESİM 2: İntima tabakasında kalınlaşma ve hücresel artış izlenmesine rağmen, intima – media oranı %25 den azdır. Olgu derece sıfır (0) olarak değerlendirilmiştir. (H&E x 400)



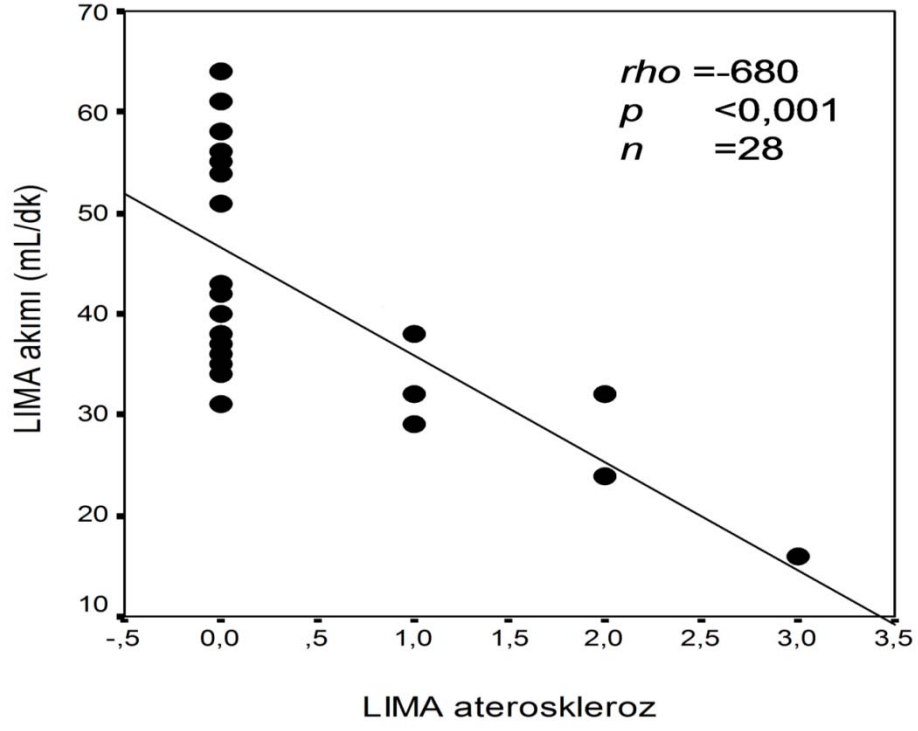
RESİM 3: Lezyonlu bölgede intima tabakasında kalınlaşma bu bölgede hücresel artış izlenmektedir. Olgu derece bir (1) olarak değerlendirilmiştir.(internal elastik lif tabakası ok ile gösterilmiştir). (H&E x 100)



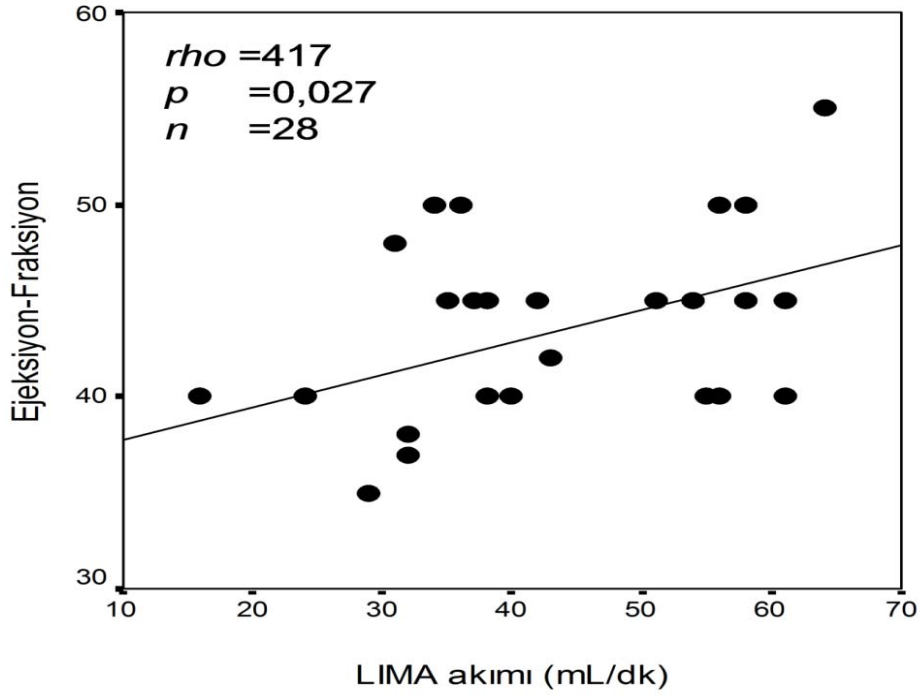
RESİM 4: İntima tabakasında belirgin kalınlaşma, hücresel artış ve internal elastik liflerde parçalanma izlenmektedir. Olgu derece iki (2) olarak değerlendirilmiştir. (İnternal elastik lif tabakası ok ile gösterilmiştir.) (H&E x200)



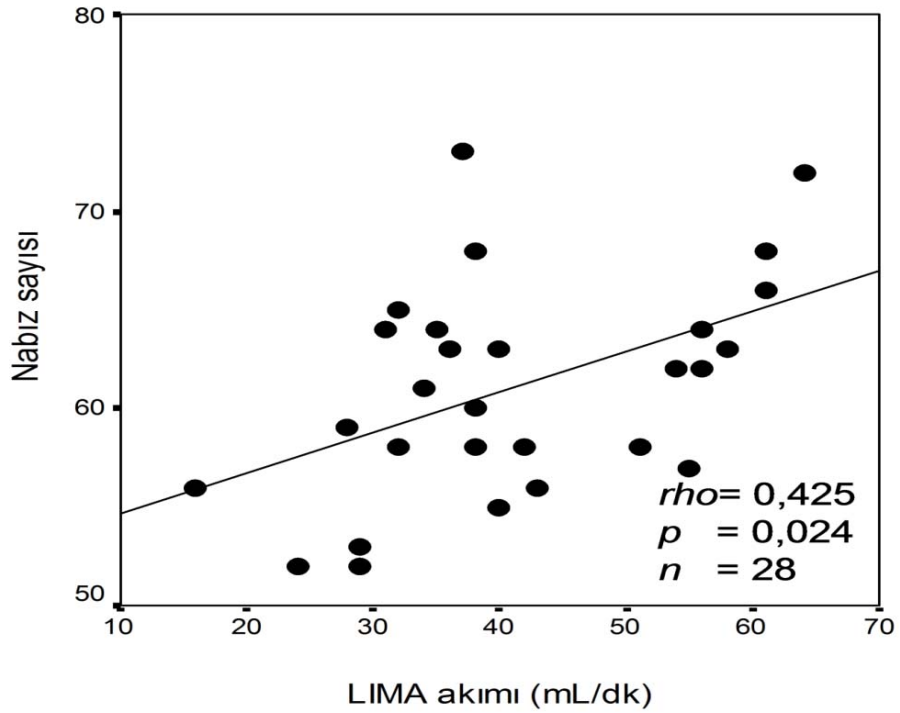
RESİM 5: İntima tabakasında belirgin kalınlaşma ve lümende ileri derecede daralma izlenmektedir. Olgu derece üç (3) olarak değerlendirilmiştir.(H&E x100)



Grafik 1:LİMA akımı- LİMA Ateroskleroz ilişkisi



Grafik 2: LİMA akımı –EF ilişkisi



Grafik 3: LİMA akımı-Nabız Sayısı ilişkisi

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
DM	yok	18	0	1	1	20
	var	3	4	1	0	8
Total		21	4	2	1	28

Tablo 6: DM li hasta grubu ile DM olmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırması

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin DM olan hasta grubu ile DM olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olduğu görüldü.(P=0,005)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
HT	yok	12	0	0	1	13
	var	9	4	2	0	15
Total		21	4	2	1	28

Tablo

7: HT li hasta grubu ile HT olmayan hasta grubu arasındaki LİMA ateroskleroz karşılaştırması

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin Hipertansiyonlu hasta grubu ile Hipertansiyonu olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olduğu görüldü. (p=0,062)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
DISLİPİDİDEMİ	yok	15	0	0	0	15
	var	6	4	2	1	13
Total		21	4	2	1	28

Tablo 8: Dislipidemi li hasta grubu ile Dislipidemi olmayan hasta grubu arasındaki LİMA ateroskleroz karşılaştırması

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin Dislipidemili hasta grubu ile Dislipidemisi olmayan grupla kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olduğu görüldü. (p=0,013)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
MI	yok	9	1	1	0	11
	var	12	3	1	1	17
Total		21	4	2	1	28

Tablo 9: MI geçiren hastalarla MI geçirmeyen hastaların LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin Son bir yıl içerisinde myokard infarktüsü geçiren hasta grubu ile myokard infarktüsü geçirmeyen hasta grubuyla kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. ($p=0,754$)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
KOAH	yok	13	1	1	0	15
	var	8	3	1	1	13
Total		21	4	2	1	28

Tablo 10: KOAH lı hasta grubu ile KOAH olmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması.

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin KOAH lı hasta grubu ile KOAH olmayan hasta grubuyla kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. ($p=0,382$)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
SİGARA	yok	12	0	0	0	12
	var	9	4	2	1	16
Total		21	4	2	1	28

Tablo 11: sigara içen grupla sigara içmeyen hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması.

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin Sigara içen hasta grubu ile sigara içmeyen hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir farka çok yakın bir değer olduğu görüldü. (p=0,072)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
NİTRAT	yok	17	1	2	1	21
	var	4	3	0	0	7
Total		21	4	2	1	28

Tablo 12: Nitrat kullanan hasta grubu ile Nitrat kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması.

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin Nitrat kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile Nitrat kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. (p=0,081)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
B BLOKER	yok	13	2	2	0	17
	var	8	2	0	1	11
Total		21	4	2	1	28

Tablo 13: B Bloker kullanan hasta grubu ile B Bloker kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması.

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin B Bloker kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile B Bloker kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. (p=0,385)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
ACE İNH.	yok	12	1	0	1	14
	var	9	3	2	0	14
Total		21	4	2	1	28

Tablo 14: ACE İNHİBİTÖRÜ kullanan hasta grubu il ACE İNHİBİTÖRÜ kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin ACE İNHİBİTÖRÜ kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile ACE İNHİBİTÖRÜ kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. (p=0,219)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
ASA	yok	4	0	0	1	5
	var	17	4	2	0	23
Total		21	4	2	1	28

Tablo 15: Asetil Salisilik Asit kullanan hasta grubu ile Asetil Salisilik Asit kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin Asetil Salisilik Asit kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile Asetil Salisilik Asit kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. (p=0,115)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
STATİN	yok	15	2	2	1	20
	var	6	2	0	0	8
Total		21	4	2	1	28

Tablo 16: STATİN kullanan hasta grubu ile STATİN kullanmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin STATİN kullanan (bir yıldan fazla) hasta grubu ile STATİN kullanmayan hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. (p=0,552)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
OPERASYON	yok	17	0	0	1	18
	var	4	4	2	0	10
Total		21	4	2	1	28

Tablo 17: Son Bir yıl içerisinde operasyon yapılan hasta grubu ile Son Bir yıl içerisinde operasyon yapılmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin Son Bir yıl içerisinde operasyon yapılan hasta grubu ile Son Bir yıl içerisinde operasyon yapılmayan hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olduğu görüldü. (p=0,003)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
AİLE ÖYKÜSÜ	yok	15	3	2	0	20
	var	6	1	0	1	8
Total		21	4	2	1	28

Tablo 18: Birinci Derece Yakınlarında koroner arter hastalığı ile ilgili öyküsü bulunan hasta grubu ile Birinci Derece Yakınlarında koroner arter hastalığı ile ilgili öyküsü bulunmayan hasta grubu arasındaki LİMA aterosklerozunun karşılaştırılması.

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin birinci derece Yakınlarında koroner arter hastalığı ile ilgili öyküsü bulunan hasta grubu ile birinci derece Yakınlarında koroner arter hastalığı ile ilgili öyküsü bulunmayan hasta grubu kıyaslandığında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığı görüldü. (p=0,344)

		LİMAATER				Total
		%0-25	%25-50	%50-75	%75-99	
CİNSİYET	erkek	17	3	0	1	21
	kadın	4	1	2	0	7
Total		21	4	2	1	28

Tablo 19: Cinsiyet –Ateroskleroz karşılaştırılması

Çalışılan hasta grubunda, LİMA dan alınan materyalin patoloji bölümünce ölçülen Aterosklerozisinin cinsiyetle istatistiksel bir farkı olmadığı görüldü. (p=0,081)

LİMA AKIMI-SİGARA

Papaverin sonrası ölçülen LİMA akımının sigara içmeyen grupta ortalama dakikada 49,75 cc ,sigara içen grupta ise ortalama 36,93 cc olarak ölçüldü.İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,006).

sigara	Hasta sayısı	Ortalama LİMA akımı (cc)	p değeri
yok	12	49,75 ± 10,37	0,006
var	16	36,93 ± 11,77	

Tablo 20: Sigara – LİMA akımı

LİMA AKIMI-DM

Papaverin sonrası ölçülen Lima akımının, DM li olmayan hasta grubunda ortalama dakikada 46,50 cc, DM li hasta grubunda 32,25 cc olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,005).

Diabetes Mellitus	Hasta sayısı	Ortalama LİMA akımı (cc)	p değeri
yok	20	46,50 ± 12,64	0,005
var	8	32,25 ± 5,23	

Tablo 21: DM- LİMA akımı

LİMA AKIMI-DİSLİPİDEMİ

Papaverin sonrası ölçülen LİMA akımının, Dislipidemi olmayan grupta ortalama dakikada 49,53 cc, Dislipidemi olan hasta grubunda 34,23 cc olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,001).

Dislipidemi	Hasta Sayısı	Ortalama LİMA akımı (cc)	p değeri
yok	15	49,53 ± 10,89	0,001
var	13	34,23 ± 9,55	

Tablo 22:Dislipidemi- LİMA akımı

5.TARTIŞMA

İskemik kalp hastalıkları günümüzde toplum sağlığını tehdit eden ve ölüme yol açan en önemli sebeplerden birisidir. İskemik kalp hastalıklarının tedavisi için yapılan araştırmalar, tıbbın öncelikli uğraştığı alanlardandır. Hastalarda başlangıçta medikal tedavi ve daha az invaziv işlemler tercih edilirken, ileri hastalık ve medikal tedavinin yetmediği durumlarda cerrahi tedavi seçeneği ortaya çıkmaktadır. İskemik kalp hastalıklarının tedavisinde koroner revaskülarizasyon en önemli cerrahi seçenektir. Açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypass tekniği ile yaklaşık yarım asırdır koroner bypass operasyonları gerçekleştirilmektedir. KPB mikrovasküler koroner anastomozların yapılması için kansız ve hareketsiz bir saha sağlamaktadır. Ayrıca kalp kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları ve nonkardiyak bazı cerrahi prosedürler için vazgeçilmez bir olanaktır.

Koroner arter hastalığı ve bu hastalığa bağlı ölümler günümüzde en sık ölüm sebeplerinin başında yer almaktadır. 2005 yılında tahminen 17,5 milyon insan kalp ve damar hastalıkları sebebiyle ölmüştür ve bu küresel ölümlerin %30'unu teşkil etmektedir. Türkiye de ise dünyaya paralel olarak ölüme neden olan hastalıkların başında % 21,7 ile koroner arter hastalığı gelmektedir.(8)

Koroner arter hastalığı risk faktörleri uzun yıllardan beri bilinmekte olup günümüzde NCEP (National Cholesterol Education Programme- Ulusal Kolesterol Programı)'in oluşturduğu ATP III (Adult Training Panel III- Eriskin Tedavi Programı III) Klavuzu'nun 2001 yılında yayımlanması sonrası, 2004 yılında "Güncelleme Raporu" hazırlanarak klasik majör risk faktörleri belirlenmiştir.(6,7)

Yapısal faktörler: Yaş, Cinsiyet ve genetiği kapsar. ATS genellikle arteriyel lezyonların organ hasarlarına yol açtığı, orta yaş ve sonrasına kadar klinik olarak belirgin değildir. Diğer faktörlerin eşit olması ile birlikte, erkekler-kadınlardan daha fazla ATS ve sonuçlarına eğilimlidirler. Değiştirilebilir risk faktörleri; diyet, yaşam biçimi ve kişisel alışkanlıklardır. Değiştirilebilir 4 ana risk faktörü hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içimi ve diabetir. Toplam çalışmaya 28 hasta dahil edildi.28 hastadan 21' i erkek, 7' si kadındı. Hastaların yaş ortalaması $61,46 \pm 7,76$ olarak tespit edildi. Hastaların Vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması $25,21 \pm 3,62$ idi. Hastaların 8 'de Diabetes Mellitus (DM), 15 de Hipertansiyon (HT), 13 de Dislipidemi, 17 de son bir yıl içerisinde geçirilmiş MI, 16 hastada sigara kullanımı vardı. Mevcut bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur.

İnsanlarda aterogenezinin ilk basamağı büyük oranda tahminidir. Ancak hayvanlardaki deneysel çalışmaların sonuçlarıyla, genç insanlardan elde edilen dokularda yapılan gözlemlerin birleştirilmesi, bu konuda ipuçları sağlamaktadır. Aterosklerozun heterojenitesini açıklamak oldukça güçtür.

Lipoproteinler gibi, kan kaynaklı risk faktörleri de tüm damarlardaki endoteli etkilemektedir. Sigaranın arterler üzerine lokal etkiyi nasıl yaptığını açıklamak zordur. Aterom tipik olarak fokal oluşur. Bazı araştırmacılar, aterogenezisin “multisentrik köken” hipotezini ortaya atmıştır. Buna göre aterom, arteryel duvarın iyi huylu leiyomiyomu olarak oluşur. Ateromdaki pek çok moleküler belirteçlerin, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz izoformları gibi, tek tip oluşu aterogenezisin monoklonal hipotezini destekler (25). Ancak, lezyonların yerleştiği bölgelerin arterlerin proksimal kesimlerine, dallanma noktalarından sonra veya bifurkasyonlarda olma eğilimi erken lezyon gelişiminde bir hemodinamik temeli düşündürür. Histopatolojik inceleme yapılan toplam 28 olgudan yedisinde aterosklerotik değişiklikler saptandı. Bu değişiklikler dört olguda derece bir, iki olguda derece iki, bir olguda derece üç idi. Sekiz olguda ise aterosklerotik değişiklikler izlenmesine rağmen intimal kalınlaşma %25 den az idi. Diğer olgularda ise aterosklerotik değişiklikler izlenmedi. Dolayısıyla mevcut risk faktörlerine sahip hasta grubumuzda bu aterosklerotik değişimlerin varlığı çalışmanın amacını destekler niteliktedir.

İTA greft akımı koroner arter çapı ve greft/koroner arter çap oranı ile ilgilidir. Ayrıca koroner arter direnci ve LAD anastomozu olarak kullanıldığında apekte bölgesel sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu da önemlidir (80). Anastomoz sonrası sol İTA (LİTA)-LAD veya LİTA-(Sirkumfleks) Cx akımı 50 ml/dakika (36–70 ml/dk), RİTA-LAD veya Cx; 33 ml/dk, serbest RİTA-LAD akımı 50 ml/dakikadır. 1. ve 10. yılsonunda İTA greft açık ise akım belirgin olarak yüksektir. Eğer koroner arter akımı yüksekse İTA greft çapı azalır ve anjiyografik olarak oklüzyon görülebilir (81). İTA greftinde yetersiz akım %0,3–18 olguda gözlenir. Bu risk öncelikle reoperatif cerrahide gözlenebilir. Yetersiz akım özellikle % 80’den fazla LAD stenozu ve LAD çapının İTA’dan daha büyük olması durumunda görülebilir (82). Çalışmamızda LİMA akım ortalaması $42,42 \pm 12,74$ bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Papaverin sonrası ölçülen LİMA akımının sigara içmeyen grupta ortalama dakikada 49,75 cc, sigara içen grupta ise ortalama 36,93 cc olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Papaverin sonrası ölçülen Lima akımının, DM li olmayan hasta grubunda ortalama dakikada 46,50 cc, DM li hasta grubunda 32,25 cc olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Papaverin sonrası ölçülen LİMA akımının, Dislipidemi olmayan grupta ortalama dakikada 49,53 cc, Dislipidemi olan hasta grubunda 34,23 cc olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,001). Mevcut bulgular ateroskleroza ait yüksek risk içeren olgularda kullanılan greftlerde akım miktarlarının anlamlı düşüklüğü her aşamada ateroskleroza korunmanın önemi açısından dikkat çekicidir.

6. SONUÇ

Koroner arter hastalığının tedavisinde, cerrahi en geçerli yöntemlerden biridir. Yapmış olduğumuz çalışmada ateroskleroz bütün vasküler yapıları ilgilendiren bir damar hastalığıdır. Kullanılacak olan greftlerde aterosklerotik değişikliklerin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Aterosklerozdan korunmada değiştirilebilecek tüm risk faktörlerine karşı mücadele edilmelidir.

7.KAYNAKLAR

(1)- Valentin Fuster Epidemic of Cardiovascular Disease and Stroke: The Three Main Challenges Circulation. 1999: 99; 1132-37.

(2)- Hurt R. The History of Cardiothoracic Surgery. The Parthenon Publishing Group, London, 1996.

(3)- Yetkin U, Gürbüz A. Modern Koroner Arter Cerrahisinde "İlk"lerin Öyküsü The Story Of The "Beginners" Of The Modern Coronary Artery Surgery. T Klin J Cardiovascular Surgery. 2002: 3.

(4)- Öztekin AÖ. Oto Dünden Bugüne Kalp Cerrahisi. 1999: 7(3);153-160.

(5)- Duran E, HSunar H, Ege T, Canbaz S, Çikirikcioğlu M, Arar C, Halıcı U, Cakir H. Off-Pump Koroner Baypas Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Edirne Deneyimi Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: Edirne Experience Trakya Univ Tıp Fak Derg. 2006 .23(1):4-8.

(6)- Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği. 2002.

(7)- Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB. et al. İmplications of Recant Clinical Trials for the NCEP ATP III Guidelines. Circulation 2004: 110;227-239.

(8)- T.C. Sağlık Bakanlığı TSHGM Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı Risk Faktorlerine Yönelik Stratejik Plan ve Eylem Planı Sağlık Bakanlığı Yayın No: 743. ANKARA 2008.

(9)- Sunar H , Halıcı Ü, Canbaz S, Yavuz E, Gür Ö , Enver Duran E. Obezitenin Koroner Bypass Cerrahisi Üzerine Etkisi Gülhane Tıp Dergisi 2003: 45 (4) ;338 - 42

(10)- Demiralp E ,Ulusoy RE,Uslu M ,Kırılmaz A , Cebeci BS, Özmen N , Kardeşoğlu E , Us MH, Kardiovasküler Risk Faktörü Olarak Fibrinojen'in Ateroskleroz Tedavi Ve Takibinde Kullanımı Gülhane Tıp Dergisi 2004 46 (3) : 232 – 237.

(11)- Altek E, Önvurala B. Kardiyovasküler Hastalıklarda Bir Risk Faktörü Olarak C-Reaktif Proteinden Yararlanım Usefulness Of C-Reactive Protein In Cardiovascular Disease As A Risk Factor T Klin J Med Sci 2004, 24:57-61

(12)- Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH *et al.* Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59: 750-55, 1987.

- (13)- Vusitupa M, Siitonen O, Aro A *et al.* Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure and hypertension in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetologia* 28: 22-27, 1985.
- (14)- Laakso M. Atherosclerotic vascular disease and its risk factor in non-insulin dependent diabetics in East Finland Thesis. Publications of the University of Kuopio original reports 5/86. locus citendi (6).
- (15)- Pyörälä K. Diabetes and Heart Disease, in Prevention and Treatment of Diabetic late Complications. (Editors: C.E Mogensen and E. Standl). Walter de Gruyter, Berlin, 1989. Volum 2: 151-168.
- (16)- Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al: Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 139:205, 1998.
- (17)-Williams KJ, Tabas I: The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 9:471, 1998
- (18)-Witztum JL, Berliner JA: Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 9:441, 1998.
- (19)- Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, et al: Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 18:1885, 1998
- (20)-Tabas I: Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Ann Rev Nutr* 19:123, 1999
- (21)- Ley K: The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 9:263, 2003.
- (22)-Ley K, Huo Y: VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest* 107:1209, 2001
- (23)-Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al: A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 107:1255, 2001.
- (24)-Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, et al: The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 102:145, 1998.
- (25)-Murry CE, Gipaya CT, Bartosek T, et al: Monoclonality of smooth muscle cells in human atherosclerosis. *Am J Pathol* 151:697, 1997

- (26)-Gimbrone MA Jr, Resnick N, Nagel T, et al: Hemodynamics, endothelial gene expression, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 811:1, 1997.
- (27)-Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, et al: Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 78:423, 1998.
- (28)-Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91:281, 2002.
- (29)-Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al: Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 8:1218, 2002.
- (30)-Geng YJ, Libby P: Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 22:1370, 2002.
- (31)- Littlewood TD, Bennett MR: Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 14:469, 2003.
- (32)-Libby P. *The Vascular Biology of Atherosclerosis* In: Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Philadelphia, 921–958, 2005.
- (33)-Nagai R, Suzuki T, Aizawa K, et al: Phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells: Dissection of transcriptional regulatory mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 947:56, 2001
- (34)-Manabe I, Nagai R: Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 5:214, 2003
- (35)-Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR: Tumor necrosis factor-(alpha) promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 23:1553, 2003.
- (36)-Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104:365, 2001
- (37)-Bini A, Mann KG, Kudryk BJ, et al: Noncollagenous bone matrix proteins, calcification, and thrombosis in carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 19:1852, 1999.
- (38)-Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, et al: Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: A study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 100:903, 1999.

- (39)-Virmani R, Burke AP, Farb A, et al: Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 44:349, 2002
- (40)-Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, et al: Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest* 102:576, 1998.
- (41)- Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, et al: Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 99:2503, 1999.
- (42)-Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al: The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16:285, 2001.
- (43)- Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, et al: Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol* 10:189, 2001
- (44)-Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al: Lipid lowering by diet reduces matrix metallo-proteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: A potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 97:2433, 1998.
- (45)-Aikawa M, Sugiyama S, Hill C, et al: Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 106:1390, 2002.
- (46)-Aikawa M, Voglic SJ, Sugiyama S, et al: Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma. *Circulation* 100:1215, 1999.
- (47)-Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al: Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 103:993, 2001.
- (48)-Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 100:230, 1999.
- (49)-Libby P, Aikawa M: Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 8:1257, 2002.
- (50)-Danesh J: Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: Meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 138:S434, 1999.

- (51)-Libby P, Egan D, Skarlatos S: Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of the evidence and need for future research [review]. *Circulation* 96:4095, 1997.
- (52)-O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, et al: Potential infectious etiologies of atherosclerosis: A multifactorial perspective. *Emerg Infect Dis* 7:780, 2001.
- (53)-Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, et al: Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage TNF-alpha and matrix metallo-proteinase expression. *Circulation* 98:300, 1998.
- (54)-Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, et al: Chlamydial and human heat shock protein 60s Q activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest* 103:571, 1999.
- (55)- Kalayoglu MV, Byrne GI: Induction of macrophage foam cell formation by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 177:725, 1998.
- (56)-Kalayoglu MV, Byrne GI: A *Chlamydia pneumoniae* component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. *Infect Immun* 66:5067, 1998.
- (57)-Kalayoglu MV, Hoerneman B, LaVerda D, et al: Cellular oxidation of low-density lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 180:780, 1999.
- (58)-Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, et al: Heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP60 activation of mononuclear cells. *J Inol* 164:13, 2000.
- (59)- Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI: *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 288:2724, 2002.
- (60)- O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, et al: Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: The WIZARD study: A randomized controlled trial. *JAMA* 290:1459, 2003.
- (61)- Cannon CP, McCabe CH, Belder R, et al: Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. *Am J Cardiol* 89:860, 2002

- (62)- Grayston JT: Secondary prevention antibiotic treatment trials for coronary artery disease. *Circulation* 102:1742, 2000.
- (63)-Ko YS, Yeh HI, Haw M, et al. Differential expression of connexin and desmin defines two subpopulations of medial smooth muscle cells in the human internal mammary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1669-74.
- (64)- Yang Z, Oemar BS, Carrel T, et al: Differential proliferative properties of smooth muscle cells of human arterial and venous bypass vessels: role of PDGF receptors, mitogen-activated protein kinase, and cyclin-dependent kinase inhibitors. *Circulation* 1998;97:181.
- (65)-Van Son JAM, Smedts F, de Wildt 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.
- (66)-Chaikhouni A, Crawford FA, Kochel PJ, et al: Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92:88-94 96
- (67)- 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
- (68)-Suma H, Vanibuchi Y, Furuta S, Isshiki T, Yamaguchi H, Takanashi R. Comparative study between the gastroepiploic and the internal thoracic artery as a coronary bypass graft. Size, flow, patency, histology. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5: 244-7
- (69)-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;104:972-6.
- (70) -Abad C, Santana C, Diaz J, Feijoo J. Arteriosclerotic histologic evaluation of the internal mammary artery in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 1995;9:198-201.
- (71)- Wahba A, Offerdal K, Sommogy S, et al. The morphology of the inferior epigastric artery has implications on its use as a conduit for myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8:236-9.

- (72)-Singh RN. Atherosclerosis and the internal mammary arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1983;6:72-7.
- (73)- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Natura.* 1980;288:373-6.
- (74)-Ochiai M, Ohno M, Taguchi J et al. Responses of human gastroepiploic arteries to vasoactive substances-differences to internal mammary arteries and saphenous veins. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:453-8.
- (75)-Chaikhouni A, Cravvford FA, Kochel PJ, Olanoff LS, Halushka PV. Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92:88-91.
- (76)-Mugge A, Barton MR, Cremer J, Frombach R, Lichtlen PR. Different vascular reactivity of human internal mammary and inferior epigastric arteries in vitro. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:1085-9
- (77)- Tadjkarimi S, O'Neil CS, Luu TN et al. Comparison of cyclic GMP in human internal mammary artery and saphenous vein: implications for coronary artery graft patency. *Cardiovasc Res.* 1992;26:297-300.
- (78)-Pedersen DJ, Bowyer DE. Endothelial injury and healing in vitro. *Am J Pathol.* 1985;119:264-72.
- (79)- Sterpetti AV, Cucina D, D'Angelo LS, et al. Shear stress modulated the proliferation rate, protein synthesis and mitogenic activity of arterial smooth muscle cells. *Surgery.* 1993;113:691-9.
- (80)-Louagie YAG, Haxhe JP, Buche M, Schoevaerdt JC: Intraoperative electromagnetic flowmeter measurements in coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:357-64.
- (81)- Flemma RJ, Singh HM, Tector AJ, Lepley D, Frazier BL. Comparative hemodynamic properties of vein and mammary artery in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg.* 1975;20:619-27.
- (82)-Jones EL, Lattouf OM, Weintraub WS. Catastrophic consequences of internal mammary artery hypoperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:902-7.
- (83)- Kawasuji M, Tsujiguchi H, Tedoriya T, Taki J, Iwa T. Evaluation of post-operative flow capacity of internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:696-702.
- (84)- Cooper GJ, Wilkinson GAL, Angelini GD. Overcoming perioperative spasm of the internal mammary artery: Which is the best vasodilator? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:465-8.

- (85)-saphenous vein grafts 2 weeks, 1 year and 5 years after coronary artery bypass grafting. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;15: 23-30.
- (86)-Kitamura S, Kāvachi K, Seki T et al. Excellent patency and growth potential of internal mammary artery grafts in pediatric coronary artery bypass surgery. New evidence for a alive conduit. *Circulation* 1988;78:1129-39.
- (87)-Nasu M, Akasaka T, Okazaki T, et al. Postoperative flow characteristics of left internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1995;59:154-62
- (88)- Kitamura S, Kāvachi K, Seki T, et al. Angiographic demonstration of no-flow anatomical patency of internal thoracic coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1992;53:156-9.
- (89)-Singh RN, Magovern GJ. Internal mammary graft: improved flow resulting from correction of steal phenomenon. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:146-9.
- (90)-Suma H, Amano A, Fukuda S, et al. Gastroepiploic artery graft for anterior descending coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;57:925-7.
- (91)-Sisto T, Isola J. Incidence of atherosclerosis in the internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1989;47:884-6.
- (92)-He G-W, Ryan WH, Acuff TE et al. Risk factors for operative mortality and sternal wound infection in bilateral internal mammary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:196-202.
- (93)-Yoshida H, Matuura H, Ohta S, et al. The internal thoracic artery of poor quality: was cardiac massage a cause of intimal stenosis? *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1995;43:1958-62.
- (94)- Chow MST, Sim E, Orszulak TA, Schaff HV. Patency of internal thoracic artery grafts: comparison of right versus left and importance of vessel grafted. *Circulation* 1994;90:129-32.
- (95)- Berreklouw E, Schönberger JPAM, Ercan H, et al. Does it make sense to use two internal thoracic arteries? *Ann Thorac Surg* 1995;59:1456-63.
- (96)- Tector AJ, Kress DC, Amundsen SM, Dovney FX, Schmahl G. Reoperation in patients with closed SVG and patent LITA-LAD graft: T-graft approach. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1509-12.
- (97)-Landymore RW, Chapman DM. Anatomical studies to support the expanded use of the internal mammary artery graft for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 1987;44:4-6.

- (98)- Dietl CA, Benoit CH, Gilbert CL et al. Which is the graft of choice for the right coronary and posterior descending arteries? Comparison of the right internal mammary artery and the right gastroepiploic artery. *Circulation*.1995;92:1192-7.
- (99)- Hake U, Hilker M, Oelert H, Duber C. Anomolous origin of the right gastroepiploic artery mistaken for graft occlusion. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:278-83.
- (100)- Verhofstc MA, Tam SK. Diaphragmatic hernia after right gastroepiploic artery coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:458-9.
- (101)- Gurne O, Buche M, Chenu P, et al. Qantitave angiographic follow-up study of the free inferior epigastric coronary bypass graft. *Circulation*. 1994;90:148-54.
- (102)-Calafiori AM, Teodori G, Di Giammarco G et al. Coronary revascularization with the radial artery: new interest for an old conduit. *J Card Surg*. 1995;10:140-6.
- (103)-Manessc E, Sperti G, Suma H, et al. Use of the radial artery for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:1076-83.
- (104)- Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann ThoracSurg*. 1992;54:652-60
- (105)- Mueller PK, Blakcman BP, Pickelman J. Free splenic artery used in aortacoronary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:162-3
- (106)- Cooper GJ, Wilkinson GAL, Angelini GD. Overcoming perioperative spasm of the internal mammary artery: which isthe best vasodilator? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;104:465-8.
- (107) -Aarnio PTT, Harjula A, Viinikka L, Merikallio EM, Matilla SP. Prostacyclin production in free versus native IMA grafts.*Ann Thorac Surg*. 1988;45:380-92.
- (108)- Barner HB, Standeven JW, Rcese]. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary bypass. *J Thorac cardiovasc Surg*. 1985;90 668-75.
- (109)- Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, et al. Seventee year experience with bilateral internal mammary artery grafts. *AnnThorac Surg*. 1990;49:195-201.
- (110)- Kouchoukus NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG. Risks of bilateral internal mammary arterial bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:210-9.

- (111)- Cosgrove DM, Lytle BW, Loop FD, et al. Does bilateral internal mammary artery grafting increase surgical risk? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:850-6.
- (112)- Azariades M, Fessler CL, Floten HS, Starr A. Five-year results of coronary bypass grafting for patients older than 70 years: role of internal mammary artery. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:940-5
- (113)- Pym J, Brown PM, Charrette EJP, et al. Gastroepiploic-coronary anastomosis: a viable alternative bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:256-9.
- (114)- Nakao T, Kavvave Y. Effect of coronary revascularization with the rightgastroepiploic artery, comparative examination of angiographic findings in the early postoperative period. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:149-53
- (115)- Puig LB, Ciongelli W, Cividanes GVL, et al. Inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:251-5
- (116)- Schroeder E, Chenu P, Buche M, et al. Angiographic data of the epigastric artery-a new conduit of myocardial revascularization. *J ACC.* 1990;5:116-22.
- (117)- Perrault LP, Carrier M, Hebert Y, et al. Early experience with the inferior epigastric artery in coronary. artery bypassgrafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:928-30
- (118).-Sato T, Isomura T, Hisatomi, et al. Use of inferior epigastric artery for coronary artery bypass grafting. *Kyobu Geka.*1995;48:1025-9.
- (119)- Acar C, Farge A, Chardigny C, et al. Utilisation de l'artere radiale pour les pontages coronaires. Nouvelle experience 20 ans aprcs. *Arch Malad Coeur.* 1993; 86:1683-9
- (120)-Mills NL, Dupin CL, Everson CT, Leger CL. The subscapular artery: an alternative conduit for coronary bypass. *J Card Surg.* 1993;8:66-71.
- (121)-Douglas JS Jr. Percutaneous approaches to recurrent myocardial ischemia in patients vvith prior surgical revascularization. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1994;6:98-108.
- (122)-Sanz G, Pajaron A, Alegria E, et al. Prevention of early aortocoronary bypass occlusion by low dose aspirin and dipyridamole. *Circulation* 1990;82:765-73.
- (123)- Duran E. *Kalp ve Damar Cerrahisi (1. Baskı) İstanbul Çapa Tıp Kitabevi,2004:1343-93.*
- (124) -Salmanpera M, Levy JH . The in vitro effects of phosphodiesterase inhibitors on the human internal mammary artery. *Anesth Analg* 1996;82:954-7

- (125) -Yavuz S,Celkan A,Goncu T,Turk T,Ozdemir IA.Effect of papaverine applications on blood flow of the internal mammary artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001;7:84-8
- (126) -Mert M, Özkara A,Seren S, Gülcan F, Erdem CÇ, Süzer K.Influence of the topical and intraluminal papaverine applications on the internal thoracic artery. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahi Dergisi* 2004;12:76-80.
- (127) -Ko YS ,Yeh HI,Haw M,et al.Differential expression of connexin and desmin defines two subpopulations of medial smooth muscle cells in the human internal mammary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1999;19:1669-74.
- (128)-Yang Z,Oemar BS , Carrel T, et al:Differential proliferative properties of smooth muscle cells of human arterial and venous by pass vessels : role of PDGF receptors, mitogen-activated protein kinase, and cyclin-dependent kinase inhibitors. *Circulation* 1998;97:181.
- (129)-Van Son JAM ,Smedth F, de VVildc 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
- (130)-Suma H, VVanibuchi Y,Furuta S,Isshiki T, Yamagucchi H,Takanashi R.Comparative study between the gastroepiploic and the internal thoracic artery as a coronary bypass graft.Size,flow,patency,histology. *Eur J Cardiothorac Surg.*1991;5:244-7.
- (131)-Paç M., Akçevin A., Aka S.A., Büket S.,Sarioğlu T.,Kalp ve Damar Cerrahisi(1.baskı), Ankara Nobel Tıp Kitabevi,657-66
- (132)-Fazan VP,Borges CT, Da Silva JH,Caetano AG, Filho OA Superficial palmar arch:an arterial diameter study. *J Anat.*2004 Apr;204(4):307-11
- (133)-Zimmerman P, Chin E,Laifer-Narin S, Ragavendra N, Grant EG.Radial artery mapping for coronary artery by pass graft placement. *Radiology* 2001;220:299-302
- (134)-Agrifoglio M, Dianese L, Pasotti S, Galanti A,Cannata A, Roberto M, Parolari A,Biglioli P. Preoperative assement of the radial artery for coronary artery bypass grafting:is the clinical Allen test adequate? *Ann Thorac Surg* 2005 Feb;79(2):570-2.
- (135)-Ruengsakularch P, Brooks M, Hare DL, Gordon I, Buxton BF.Preoperative assement of hand circulation by means of Doppler ultrasonography and the modified Allen test *j Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:526-531

(136)-Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji (11.baskı) .Ankara, Hacettepe-Taş,2005:969-970

(137)-Lobato EB, Janelle GM,, Urdaneta F, Martin TD,.Comparision of milrinone versus nitroglycerine, alone and in combination ,on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass:Effects of alpha-adrenergic stimulation.J Cardiothorac Vasc Anesth.2001;15:723-7

(138)-Montgomery WD, Spence P,Ali AT, et al.Evaluation of the long-term effectiveness of extraluminal vasodilators in an in vitro porcine model of arterial graft spasm.Eur J Cardiothorac Surg 1996;10:1071-81.

(139)- Robbins Temel Patoloji Kumar Cotran Robbins / 7. Edisyon Bölüm 10, syf:325-360

(140)- Anatol J Clin Investig 2008;2(2);88-95

(141)- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med 1986;314:1–6.

(142)- Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. Ann Thorac Surg 2004;77:93–101.

(143)- Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. N Engl J Med 2004;351:2302–2309.

(144)- Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, Byrne JG, Ahmad RM, Ball SK, Cleator JH, Deegan RJ, Eagle SS, Fong PP, Fredi JL, Hoff SJ, Jennings HS III, McPherson JA, Piana RN, Pretorius M, Robbins MA, Slosky DA, Thompson A. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. J Am Coll Cardiol 2009;53:232–241.