



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

**SAFEN VEN GREFT HAZIRLANMASINDA OKSİDATİF
HASARLANMA VE BUNA SİSTEMİK TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN ETKİSİ**

**Dr. Orhan GÜNGÖR
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nehir SUCU**

MERSİN 2009



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

**SAFEN VEN GREFT HAZIRLANMASINDA OKSİDATİF
HASARLANMA VE BUNA SİSTEMİK TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN ETKİSİ**

**Dr. Orhan GÜNGÖR
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nehir SUCU**

MERSİN 2009

TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasının her aşamasında, değerli öğütlerini ve eleŐtirilerini esirgemeyen, tezin hazırlık aŐamasından son noktasının konduğu ana kadar sonsuz çaba sarf eden tez danıŐmanım ve anabilim dalı başkanımız, sayın Doç. Dr. Nehir SUCU hocama teŐekkürü bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında oldukça emek isteyen, yorucu tetkikleri büyük bir başarı ile gerçekleŐtiren Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Lülüfer TAMER'e, ArŐ. Gör. Hatice YILDIRIM'a, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç Dr. Tuba KARABACAK'a, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç Dr. Bahar TAŐDELEN ve ArŐ. Gör. İlter HELVACI' ya teŐekkürlerimi sunarım.

Bizleri, modern çağın gereklerini izleyen, bilimsel verileri kılavuz alan, mesleğini ve insanları seven, etik kurallara saygılı birer hekim olarak yetiŐtirmek için tüm güçleri ile çalıŐan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Murat DİKMENGİL, sayın Doç. Dr. Murat ÖZEREN, sayın Doç. Dr. Barlas N. AYTAŐOĞLU, sayın Yrd. Doç. Dr. M. Kerem KARACA ve ayrıca benim üzerimde emeği geçen diğer tüm hocalarıma minnetlerimi ve Őükranlarımı sunarım.

Bizlerin eğitimi için, aędaŐ, özgür ve bilimsel bir çalışma ortamı hazırlamak için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve sağladığı olanaklar ile uzmanlık eğitimimizi başarıyla sürdürmemizi sağlayan Rektörümüz sayın Prof. Dr. K. Süha AYDIN ve dekanımız sayın Prof. Dr. Güliz İKİZOĞLU' na Őükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince hep beraber olduğum, birlikte çalıŐmaktan büyük zevk ve onur duyduğum Kalp Damar Cerrahisi, Göęüs Cerrahisi ve Kardiyoloji Anabilim Dalı araŐtırma görevlilerine, ayrıca beraber çalıŐtığım tüm hemŐire ve hastane çalıŐanları arkadaşlarıma teŐekkür ederim.

Bugünlere gelmemde karŐılıęı ödenemeyecek emekleri olan ve tüm eğitim hayatım boyunca, desteklerini hiç esirgemeyen sevgili Anne ve Babama, uzmanlık eğitimim süresince, bana hep destek olan sevgili eşime, kendilerini hep yanımda hissettiğim sevgili kardeşlerime, sonsuz teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	5
İNGİLİZCE ÖZET.....	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	11
KABG Operasyonlarında Kullanılan Greftlerin Tarihçesi.....	11
KABG Cerrahisinde Kullanılan Greftler.....	12
Arteriyel Greftler.....	13
Venöz Greftler.....	15
SV Anatomisi.....	15
SV Histolojisi.....	15
SV'de Endotel Fonksiyonu.....	15
Greftlerde Atheroskleroz Gelişimi.....	16
SV Greft Hazırlanmasında Oluşan Hasar.....	17
Bypass Yapılırken ve Sonrasında Oluşan Hasar.....	17
Oksidan-Antioksidan Sistem.....	20
Oksidatif Hasar.....	20
Serbest Radikaller.....	20
Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri.....	22
Myeloperoksidaz.....	22
Malondialdehit.....	22
Total Antioksidan Kapasite.....	24
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
Çalışma Protokolü.....	26
Kan ve Doku Örneklerinin Elde Edilmesi ve Hazırlanması.....	26
Kan Örneklerinin Elde Edilmesi.....	26
İnternal Torasik Arter Örneğinin Elde Edilmesi.....	26
Safen Ven Örneğinin Elde Edilmesi.....	26
MPO Ölçümü.....	26
Doku MPO Ölçümü.....	27
Homojenizasyon.....	27

Metod.....	27
MDA Ölçümü.....	27
Doku MDA Ölçümü.....	27
Homojenizasyon.....	27
Metod.....	28
Serum Total Antioksidan Kapasitesinin Ölçümü.....	28
Histolojik Değerlendirmeler.....	28
İstatistiksel Analizler.....	29
BULGULAR.....	30
Doku MPO ve MDA Değerleri.....	30
Doku MPO ve MDA Değerleriyle Serum TAK Değeri Arasındaki İlişki.....	33
Histolojik Bulgular.....	33
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR.....	41
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	51
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	53
TABLolar DİZİNİ.....	54

ÖZET

Koroner arter by pass (KABG) cerrahisinde, arteriyel greftlerde internal torasik arter (İTA), venöz grefterde ise safen ven (SV) ilk seçenektir. Bununla beraber SV greftlerin ilk bir yılda %30'u işlevini yitirirken, 10 yılda bu oran %50'ye ulaşmaktadır. Özellikle SV klasik teknikle hazırlanırken mekanik travma ve hipoksi SV'de endotel bütünlüğünü bozmaktadır. Açığa çıkan serbest radikaller doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonu, hücre membranında geri dönüşümü olmayan hasarlanma yaparken, açığa çıkan reaktif aldehitler de hücre içi organellere zarar vermektedir. Bu olayların bir ürünü olan malondialdehid (MDA) hücre hasarının göstergesi olarak kabul edilmektedir. Oksidatif aktivasyon ise notrofil ve monositlerin primer granüllerinde bulunan myeloperoksidaz enzimi (MPO) ile gösterilmektedir. Oksidatif hasarda yer alan serbest radikaller ortamdaki enzimatik olan ve olmayan antioksidanlarla uzaklaştırılmaktadır. Sistemik dolaşımda da yer alan tüm bu antioksidanlar, Total Antioksidan Kapasite (TAK) başlığı altında toplanmıştır.

Bizde yaptığımız çalışmada, safen ven ile internal torasik arter arasındaki oksidatif hasar farkını, doku MPO, MDA ve histopatolojik analizle göstermeyi amaçladık. Bunun sistemik total antioksidan kapasite ile olan ilişkisini araştırdık.

16 hastadan elde edilen klasik teknikle hazırlanmış SV ve İTA parçaları karşılaştırıldığında; SV'de ki endotel düzensizliği, düz kas ayrışmaları ve interstisyel mesafedeki mast hücreleriyle uyumlu olarak MPO (p=0.046) ve MDA (p=0.001) değerleri internal torasik artere göre yüksek bulduk. Ancak her iki greftin MPO ve MDA değerleri ile sistemik total antioksidan kapasite arasında bir ilişki yoktu. Bu sonuçlara göre SV de travma ve hipoksiye bağlı gelişen histolojik değişikliklerin İTA ya göre daha fazla oksidatif hasara yol açtığını, bunda İTA'nın pediküllü olarak minimal travmayla çıkartılmasının ve içinde kan akımının devam etmesinin etkili olduğunu söyleyebiliriz. Plazma TAK'si ile greftler arasındaki oksidatif göstergeler arasında bir korelasyon olmaması ise greftlerin bünyesindeki antioksidanların etkinliği ile açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: İnternal Torasik Arter, KABG, Oksidatif Hasar, Safen Ven, Total Antioksidan Kapasite

ABSTRACT

The Oxidative Damage that Occurs During the Harvesting of the Saphenous Vein and the Effect of Total Antioxidant Capacity on this Entity

Internal Thoracic Artery (ITA) among the arterial grafts and the Saphenous Vein (SV) among the vein grafts are the primarily preferred conduits in the coronary artery bypass grafting operations (CABG-O). Nevertheless, 30% of the SV grafts become nonfunctional within a year. This ratio rises to 50% by the end of 10 years. When the SV is prepared by classical technique the endothelium is compromised due to the mechanical trauma and hypoxia. The expressed free radicals reacts with unsaturated fatty acids giving rise to lipid peroxidation which yields an irreversible damage on the cell membrane. The freed aldehydes also act on the intracellular organelles and damage them. Malondialdehyde (MDA) is a product of this incident and is accepted as an indicator of cell damage. Oxidative activation is demonstrated by the myeloperoxidase (MPO) which is found in the granules of the monocytes and the neutrophils. The free radicals present during an oxidative process are eliminated from the medium by the enzymatic and non-enzymatic anti-oxidants. All of these anti-oxidants present in the systemic circulation are called the total anti-oxidant capacity (TAC). In this study we investigated the oxidative damage difference between the SV and ITA by demonstrating the tissue MDA and MPO levels and histopathologic analysis. We also compared the relation with the TAC. When the tissue samples of the SV grafts harvested by the classical technique and the ITA tissue samples of 16 patients undergoing CABG-O were compared. MPO and MDA levels ($p=0.046$, $p=0.001$ respectively), separation of the smooth cell muscles and endothelial disorder in the SV tissue, were found higher than the ITA, consistent with the mast cells within the interstitial tissue. However neither SV, nor ITA had a correlation with the TAC in the sera. We can say that the histological changes in the SV due to trauma and hypoxia, give rise to a higher oxidative damage compared with the ITA, possibly be due to the harvesting as a pedicled with minimal trauma and continuation of blood circulation. The lack of correlation between the oxidative indicators of the grafts and the TAC was thought to be due to the effectivity of the anti-oxidants within the structure of the tissues.

Key Words: Internal Thoracic Artery, CABG, Oxidative damage, Saphenous Vein, Total Anti-Oxidant Capacity.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiovasküler sistem hastalıkları, gelişmiş ülkelerin % 50'sinde, gelişmekte olan ülkelerin ise % 25'inde, ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple meydana gelen ölümlerin yaklaşık yarısında koroner arter hastalığı (KAH) sorumludur. Yapılan hesaplamalara göre dünya genelinde 2020 yılında, KAH, mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olacaktır¹. Türkiye açısından da durum çok farklı değildir. Ülkemizde yapılan, 'TEKHARF' (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Kohort Çalışması) çalışmasında KAH, erişkin nüfusta %3,8 iken riskli yaş grubu olan 60–69 yaş arasında %14 gibi yüksek değerde bulunmuştur². Türk Kalp Derneği'nin (TKD), 2000 yılında yayınladığı, 'Türk kalp rapor'unda', ülkemizdeki ölüm sebepleri arasında, KAH sıklığının % 35 olduğu belirtilmiştir.

Günümüzde KAH'na medikal tedavi, perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTCA), ve/veya koroner arter by pass greftleme (KABG) cerrahisi ile çözüm getirilmeye çalışılmaktadır.

KABG cerrahisinde, venöz ve arteryel greftler kullanılmaktadır. Arteryel greftlerin kısa ve uzun dönem sonuçları çok daha iyidir. İnternal torasik arterde (İTA) alınan iyi sonuçlar, diğer arteryel greftlerin de cerrahi uygulamaya girmesine neden olmuştur. Arteryel greftlerin kabul görmesine karşın venöz greftler günümüzde önemini korumaktadır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Arteryel greftlerde İTA, venöz greftlerde ise safen ven (SV) ilk seçenektir^{3,4}. Arteryel greftler ile venöz greftler arasında kısa ve uzun dönem sonuçlarda farklılığı belirleyici faktör; intima yapısı ve fonksiyonudur. Venöz greftlerin hazırlanması ve kullanılması sürecinde intima bütünlüğü korunamamaktadır. Ayrıca antioksidan sistemin zayıf olması nedeni ile intimada başlayan oksidatif hasar devam etmektedir. İntima hasarıyla başlayan bu süreç, akut dönemde greft trombozu, subakut dönemde intimal hiperplazi, kronik dönemde ise atheroskleroza bağlı greft yetmezliği ile karşımıza çıkmaktadır^{5,6}. Bundan dolayı SV'in greft olarak hazırlanması, saklanması ve anostomoz tekniği ile ilgili değişik çalışmalar yapılmış, bypass sonrasında farklı farmakolojik ajanlar kullanılmıştır^{6,7}. Ancak günümüzde halen en uygun koşulları sağlayan, greft açıklığında etkili olan bir yaklaşım klinik uygulamaya girememiştir. Bundan dolayı SV'de hasarlanmayı, nedenlerini ve önlemlerini ortaya koyacak çalışmalara devam edilmesi bu sorunu çözmede yardımcı olacaktır.

Günümüzde KAH'nın yaygın ve erken yaşlarda görülmesi ve operasyon sonrası beklenen yaşam süresinin artması, tedavide uzun süreli etkinliği zorunlu kılmaktadır. Tedavide amaç, hastanın kardiyak iskemiye ait şikâyetlerini ortadan kaldırmak, miyokard infarktüsünü (MI) önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Çoklu KAH olan hastaların çoğunda bu hedeflere PTCA veya KABG cerrahisi ile ulaşılmaktadır. KABG cerrahisinde, etkinlik birçok faktöre bağlı olsada, başarı, greftlerdeki açık kalma süresi ile doğrudan ilişkilidir^{8,9}.

KABG cerrahisinde, kısa ve uzun dönemde arteryel greftlerin venöz greftlere göre sonuçları çok daha iyidir. Arteryel greft olarak en sık sol İTA, venöz greft olarak ise SV kullanılmaktadır. İTA'nın tek veya bilateral olarak kullanımının uzun dönemde hastaların, şikâyetlerini kaldırdığı ve/veya azalttığı dolayısıyla, bypass sonrası yeni girişimlere gereksinimi azalttığı ve uzun dönem sağ kalımı arttırdığı bildirilmiştir^{10,11}.

İTA'nın uzun dönem açıklığında, endotel bütünlüğünün ve fonksiyonlarının korunmuş olması, endotele bağlı relaksasyon, antitrombotik prostasiklin salınımı, vazoaktif mediatörlere olan cevap, beslenmenin vazo-vazorumlar ve lümeden olması, koroner arterler ile anastomoz uyumluluğu ve pulsatil gerginliğe direnç oluşması etkilidir¹²⁻¹⁵. Buna karşın SV'in bu özelliklere çok az sahip olması veya hiç olmaması venöz greftlerdeki kötü sonuçları açıklamak için yeterlidir. Ayrıca venöz greftlerin hazırlanma aşamasında travmaya ve hipoksiye maruz kalması durumu daha dramatik hale getirmektedir. SV'in hazırlanması sırasında intima hasarı ile başlayan oksidatif süreç, antioksidan sisteminde yetersiz olması nedeni ile greftte atheroskleroza neden olacak değişikliklerle sonlanabilecektir. Koroner by-pass aşamasında ve sonrasında pulsatil akım ve bilinen kardiyak risk faktörlerinin de devreye girmesiyle aterosklerotik süreç hızlanacak ve greft hazırlanması aşamasında oluşan intimal hasar greft açıklığını belirleyecek en önemli faktörlerden biri olarak karşımıza çıkacaktır⁷.

KABG cerrahisinde İTA, ilk seçenek olarak düşünülen greft materyalidir. İTA'nın yanında kullanılacak greftler, klinik tecrübeye ve cerrahın seçimine göre, arteryel veya venöz greft olarak değişmektedir. Günümüzde, dünyada birçok merkezde, halen KABG operasyonları İTA ve SV greftlerle gerçekleştirilmektedir^{10,11,16,17}. Venöz greftler ile alınan sonuçların kötü olması venöz greftlerin hazırlanmasında ve kullanımında arayışlara neden olmuştur.

Aynı zamanda SV'e alternatif greftlerin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. İTA'dan alınan olumlu sonuçlar, kalp damar cerrahlarını diğer arteryel greftlere yönlendirmiştir. [radial arter (RA), sağ gastroepiploik arter (GEA), inferior epigastrik arter (İEA) v.b.] Ancak, bu arteryel greftlerin elde edilmesinde ve uygulanmasında yaşanan sorunlar; venöz greftlerin kullanımını zorunlu kılmıştır¹⁸. SV greftlerdeki yetmezliğin temel nedeni, intima hasarıdır. İntima hasarlanmasında endotel bütünlüğü bozulmuş, adhezyon molokülleri, notrofiller, makrofajlar aktive olmuş ve intimayı işgal etmişlerdir. Bu aktivasyon, hücre ve hücre organellerinin membranın oksidasyonu ve hasarlanması ile sonlanacaktır^{5,19,20}. Çalışmada makrofaj ve notrofillerin aktivasyonu myeloperoksidaz (MPO) , oksidatif hasara, bağlı intimal hasar ise malondialdehit (MDA) ile verilmiştir. Ayrıca histopatolojik olarak greftlerin intima, media ve adventistya tabakaları dikkatli bir şekilde incelenmiştir. Lokal olarak greftlerde oksidatif hasara bağlı değişiklikler bu şekilde tanımlanırken, vasküler greftlerin açıklığında etkili olan sistemik oksidatif stresin, aterosklerotik süreçte olan etkisi, aşağıda kısaca belirtilmiştir.

Vücuttaki oksidan-antioksidan dengenin, oksidan sistem lehine bozulması durumunda oksidatif stresten söz edilir. Atheroskleroz için risk faktörleri olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara ve yaşlanma gibi etkenler, endotel, vasküler düz kas hücresi ve adventisyal hücrelerden reaktif oksijen türlerinin salınmasına yol açar²¹. Bu reaktif oksijen türleri de aterogenez sürecinde rol alan oksidatif stresi başlatır. Erken dönemde endotel disfonksiyonuyla başlayan süreç, oksidan uyarının devamı ve antioksidan sistemin yetersizliği ile intimal hiperplaziden, aterosklerotik plağa kadar ilerleyen patolojiyi ortaya çıkartabilir^{22,23}. İnsan koroner arterlerinden elde edilen örneklerde Süperoksitdismutaz (SOD) gibi antioksidan bir enzimin aktivitesinde azalmanın gösterilmiş olması, oksidatif stres ve atheroskleroz arasındaki ilişkisinin güçlü bir kanıtıdır²⁴.

Biz yaptığımız bu çalışmada, İTA ve SV'in hazırlanma aşamasında, oksidatif stresin varlığını, sonuçlarını ve aradaki farkı göstermeyi amaçladık. Bu nokta çalışmamızın ilk aşamasıydı. Daha önce değişik parametrelerle yapılan birçok çalışmada oksidatif stresin, SV greftlere olan olumsuz etkisi gösterilmişti. Bununla beraber literatür taramalarımıza göre sistemik dolaşımdaki total antioksidan kapasitenin, (TAK) greftlerindeki lokal oksidatif hasara etkisini

gösteren bir çalışma mevcut değildi. Bu amaçla çalışmamızın ikinci aşamasında sistemik TAK ile greftlerin hazırlanması esnasında oluşan oksidatif hasar arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Sonuçlarımızı histopatolojik bulgularla desteklemeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

KABG Operasyonlarında Kullanılan Greftlerin Tarihçesi

Alexis Carrel'in (1872 -1944), KAH ile angina pectoris (AP) arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur²⁵.

1930'ların başlarında, Claude Beck, perikart ve epikart da abrazyon yaptıktan sonra buraya omentumu taşıyarak myokardın kanlanmasını sağlamayı amaçlamıştır²⁵.

1951 yılında ise Montrealde Weinberg ve Miller pediküllü İTA'yı myokard içine gömerek iskemiye ortadan kaldırmaya çalışmıştır. Yaklaşık 10 yıl sonra bu yöntemin etkili olduğu ancak yeterli kanlanmayı sağlamadığı anlaşılmıştır²⁶.

1954 yılında ise Longmire ve ark. koroner arterde direk muayene ile saptadıkları aterosklerotik plağa endarterektomi yapmışlardır.

1960 yılı KABG için bir dönüm noktası olmuştur. Sons ve Shirey, koroner arterleri görüntülemişlerdir²⁷.

1961 yılında Senning, kardiyopulmoner by-passın sağladığı konforla stenotik koroner arteri yama ile genişletmiştir²⁸.

Yine aynı dönemde, R. Goetz, dikişsiz teknikle İTA kullanarak koroner arterde by passı gerçekleştirmiştir²⁹.

Rusya'da Kolossov ve ark. 1964 yılında ilk İTA-LAD arter (Left Anterior Descending) anastomozunu başarmıştır³⁰.

1962-1967 yılları arasında ise Sabinston, Garrett, Kahn ve Favaloro, KABG cerrahisinde SV'i kullanmışlardır³¹.

1967'den 1971 yılları arasında Favoloro ve Effler SV ile 741 KABG operasyonu gerçekleştirmiştir³².

1968'de, Bailey ve Hirase, sağ İTA'nın sağ koroner artere anastomozunu başarmışlardır³³.

1971 yılında Flamme, Johnson ve Lepley SV ile sequantial by-pass ve avantajlarını tanımlamışlardır³⁴.

1971 yılında sol İTA'nın düzenli olarak kullanıma girmesinden sonra 1972 yılından itibaren bilateral İTA yaygın olarak kullanılmış, uzun dönem sonuçlar açıklanmıştır.

1973 yılında Carpentier tarafından, SV'e alternatif RA, koroner arter bypass grefti olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak greftin hazırlanması sırasında oluşan travma ve antispazmotik ilaçların uygulanmaması erken

dönemde yetmezliğe neden olmuştur. Diğer merkezlerde de benzer sonuçlar alınınca 1970'lerin ortasında RA kullanımına son verilmiştir. 15 yıl sonrasında RA ile ilgili gerçekler ortaya çıkmış ve alınan önlemlerle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

1979 yılında Andreas Gruentzig, PTCA'yı gerçekleştirerek koroner lezyonları giderilmesinde, balon anjioplasti ve stent uygulamasını başlatmıştır³⁵.

1980 yılına kadar cerrahların sadece %13'ü İTA kullanırken, 1980'li yılların ortasından itibaren tüm cerrahlar tarafından kabul görmüştür.

GEA'nın greft olarak kullanımı 1984 yılında başlamıştır. Pediküllü greft olarak kullanımı tercih edilmektedir^{36,37}. 1988 yılından itibaren ise, Puig ve arkadaşları İEA' yı miyokardial revaskülarizasyonda kullanmaya başlamıştır.

KABG Cerrahisinde Kullanılan Greftler

KABG cerrahisinde yaygın kullanım alanı bulan arteryel ve venöz greftler ile bunlara alternatif olarak düşünülen homogreftler ve artifisyel greftler, Tablo1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Koroner By-Pass Operasyonlarında Kullanılan Greftler³⁸.

Arteryel Greftler	Otogreft olanlar	İnternal torasik arter Sağ gastroepiploik arter İnferior epigastrik arter Radial arter Splenik arter İnterkostal arter Subskapular arter
Venöz Greftler	Otogreft olanlar	Vena safena magna Vena safena parva Sefalik ve basilik venler
	Otogreft olmayanlar	Homogreft vena safena magna Umbilikal ven
Artifisyel greftler		PTFE, Dacron, Bovin İTA

A- Arteriyel Greftler

Arteriyel greftler vazo-reaktivitesi, histolojisi, fizyolojik ve embriyolojik özelliklerine göre 3 alt grupta toplanabilir²⁷.

Tip 1:Somatik arterler (azspastik): İTA, İEA ve subskapular arter.

İTA: 20–25 cm uzunluğundadır. LAD, diagonal, sağ koroner arter, sirkumfleks sistem anastomozları gerçekleştirilebilir. Pediküllü ve serbest greft olarak kullanılabilir²⁷.

İEA: Komplet arteriyel revaskülarizasyon için bir seçenektir. Uzunluğu 8–17 cm arasında değiştiği için distal koroner arterlerin revaskülarizasyonunda yetersizdir. Sağ koroner arter, diagonal dallar ve proksimal obtus margin dalı bypass'ında kullanılabilir³⁹.

Tip 2:Splanik arterler (spastik): Sağ GEA splenik arter ve inferior mezenterik arter.

GEA: Uygun olarak çıkartıldığında 20 cm uzunluğunda olup, pediküllü greft olarak gastroduodenal arter orjinlidir. Ve kalbin tüm alanlarına ulaşacak durumdadır. Genellikle sağ koroner arterin arka duvara dalına bypas için ideal bir greft olarak kabul edilmektedir. Serbest greft olarak aortakoroner bypassta veya Y ve T kompozit greft olarak kullanılmaktadır^{40,41}.

Tip 3:Ekstremitte arterleri (spastik): Radial arter, ulnar arter

RA: Radial arter 18–22 cm uzunluğunda kalın duvarlı muskuler ekstremitte arteridir. Koroner arterlerin tüm dallarına bypass yapılabilir.

Günümüzde arteriyel greft olarak ilk seçenek, subklavyan arterin dalı olan İTA'dır. Pediküllü veya skeletonize olarak kullanılan İTA'da erken ve geç dönemde iyi sonuçların alındığı gösterilmiştir. Sol İTA-LAD anastomozunda 10. ve 20 yıllarda %90 civarında açıklık tespit edilirken radial arterde 10 yıllık açıklık oranı %85 lere ulaşmıştır. İTA ve RA'de alınan bu olumlu sonuçlar, arteriyel greftlere ilgiyi arttırmıştır. Bununla beraber sağ GEA de ise 10 yıllık açıklık oranı %62 de kalmıştır. Kalan arteriyel greftlerle ilgili kısa dönem sonuçlar olumlu iken uzun dönem sonuçlar için bir şey söylemek şu anda çok zordur. Yukarıda sınıflandırdığımız bu arteriyel greftlerin biyolojik özellikleri, örneğin kontraktilesi, gevşemesi, endotel fonksiyonu ve anatomik yapısı farklı olduğu için, alınacak erken ve geç dönem sonuçlarda doğal olarak farklı olacaktır. Yapılan histolojik çalışmalarda, bu arterlerin muskuler yapılarının farklı olduğu, özellikle elastik liflerin organizasyonun değişiklik gösterdiği

saptanmıştır. GEA, İEA ve RA de media tabakası düz kas hücrelerinden zengin elastik liflerden fakir iken İTA çok sayıda organize ve düzenli elastik liflere sahiptir, düz kas hücresi azdır²⁷. İntima ve media kalınlığı dikkate alındığında, İEA < GEA < İTA < RA şeklinde özellik göstermektedir. İntima mesafesi ile greftin açık kalma süresi arasında bir bağlantı olup olmadığı bilinmemektedir⁴². Ayrıca İTA'nın membrana elastika interna tabakası son derece düzenli ve organize yapı göstermektedir. Bu düz kas hücrelerinin intimaya doğru hareketini önlemektedir⁴³. Aksine RA'de membrana elastika interna gevşek ve düzensiz olduğu için düz kas hücrelerinin intimaya geçişi daha kolay olmaktadır. Bu atherosklerotik gelişmede rol alan en önemli yapısal özelliktir⁴². Bu farklı histolojik yapı fizyolojik ve farmakolojik aktivite farklılığında beraberinde getirecektir.

Arteriyel greftlerdeki vazospazm, arterin fizyolojik özelliği olan vazokonstriksiyonun, patolojik formudur. Burada uyarı fiziksel veya farmakolojik olabilir. Farmakolojik uyarıya örnek olarak, dolaşımdaki endotelin 2, tromboxan A2, prostoglandin F2 gibi prostanoidler, nörepinefrin gibi alfa reseptör agonistleri, plateletlerden salgılanan, 5 hidroksi-triptamin sayılabilir. Arterlerin gösterdiği spazm, bu vazokonstrüktörlere olan duyarlılık ile ilgilidir. GEA ve RA, vazokonstrüktörlere karşı, İTA ve İEA'dan daha fazla hassastır⁴⁴. Bunların yanında, arteriyel greftlerin reseptör farklılığı da önem taşımaktadır. Örneğin İTA, alfa-1 reseptörden zengin iken, alfa-2 den fakirdir. İTA'da, endotelin, 5-hidroksitriptamin, anjiotensin, vazopressin reseptörlerine de rastlanmıştır^{45,46}. Ancak endotel fonksiyonuna bakıldığında ise, endothelium-derived relaxing faktör (EDRF) yönünden İTA ve SV arasında büyük bir fark varken, diğer arteriyel greftler arasında büyük bir farka rastlanılmamıştır. Bununla beraber EDRF'nin alt grubunu oluşturan, endothelium-derived nitrik oksit (NO), PGI-2, endothelium-derived hiperpolarizing faktör içeriği, arteriyel greftler arasında farklılık gösterebilir²⁷.

Vazokonstrüksiyona hassas greftlerin kullanılması planlandığı zaman greftlerin dikkatli çıkartılması, antispazmotik farmakolojik ajanlarla muamele edilmesi ve uzun dönemli spazm çözücü tedavi uygulanması yararlı olacak ve bu tip greftlerde başarı sağlanmasında etkili olacaktır.

Halen kullanımda olan bu 4 arteriyel greftin özellikleri uzun ve kısa dönem GABG cerrahisi sonuçlarında venöz greftlere göre büyük bir üstünlük sağlasa

da, arteryel greft sonuçlarında da farklılığı belirlemektedir. İTA dışında kalan greftlerin çıkartılmasında yaşanan zorluk, ekstremitte veya dokunun iskemi tehditi altında kalması arteryel greftlerin yaygın olarak kullanımında bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

B- Venöz Greftler

KABG cerrahisinde, venöz greft olarak SV kullanıldığı için bu bölümde SV ile ilgili bilgi verilecektir.

SV Anatomisi:

SV iç kısımda bulunan dorsal yüzeysel venlerin katılımı ile bileğin iç yüzünde malleolun hemen önünde başlar, aşağıda tibiayı çaprazlayarak bacağın iç kısmında dize kadar uzanır, buradan aynı pozisyonda uylukta cilt altında seyrederek inguinal bağın altında ana femoral arterin 2 cm iç tarafında ve altında femoral vene dökülür. Ayak bileğinden femoral vene kadar çıkartılan SV'den 3 veya 4 koroner artere bypass yapılabilir. SV'nin elde edilmeside teknik olarak çok basittir.

SV Histolojisi:

SV intima, media ve adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşur. İntima, endotel hücrelerinden oluşur, altta gözenekli bazal membranı vardır. Membrana elastika internası zayıf olup bir bütünlük göstermemektedir. Media tabakası ise, içte boyuna, dışta ise dairesel düz kas hücreleri ve aralara serpiştirilmiş kollajen, elastin lifler, fibroblastlar ve makrofajlardan oluşmaktadır. Adventisya ise media tabasından çok az bir farklılık gösterir. Zayıf bir konnektif doku ve vazo-vazorumlardan oluşur⁴⁷.

SV'de Endotel Fonksiyonu:

Normal koşullarda SV endotelinden arterlere göre az olmakla birlikte NO ve PGI-2 (Prostaglandin) salınımı olmaktadır. NO ve PGI-2 plateletlerin, fagositik hücrelerin aktivasyonunu, adhezyonunu ve agregasyonunu bloke etmektedir. Ayrıca bu endojenler plateletlerden salınan vazokonstriktörleride bloke ederek düz kas hücrelerinin kasılmasında önlemektedir. Ancak bunların venöz sistemde az olması dolaşımdaki vazokonstriktörlere karşı venöz sistemi, arteryel sistemden daha hassas kılmaktadır^{48,49}. Birde buna herhangi bir nedenle SV'deki endotel hasarı eklendiğinde, endojen koruyucuların azalmasıyla spazm gelişimi ve intima hasarı çok daha kolay gelişmektedir.

SV yapısal ve fonksiyonel özelliklerinden dolayı KABG cerrahisi için çok uygun bir greft adayı olmasada;

- SV'nin yeterli uzunlukta ve kolay elde edilmesi,
- Kan taşıma kapasitesinin yeterli olması,
- Çapının koroner arterlerle uyumlu olması,
- İTA dışında kalan arteriyel greftlerin kullanımı ile yaşanan sıkıntılardan

dolayı, SV sol İTA yanında kullanılacak greftler arasında çok iyi bir seçenektir. Günümüzde halen birçok ülkede KABG ameliyatları İTA ve SV greftlerle gerçekleştirilmektedir.

Greftlerde Atheroskleroz Gelişimi

KABG cerrahisinde kullanılan arteriyel greftlerin sahip olduğu özellikler nedeniyle kısa dönemde olumlu sonuçlar alınırken, uzak dönemde günümüzde İTA ve RA ile yakalanan başarıdan söz edilebilir⁵⁰. Diğer arteriyel greftler kullanıma 1980'li yıllarda girdiği ve sınırlı kullanıldığı için sonuçlar konusunda yorum yapmak zordur. Bununla beraber bazı arteriyel greftlerin uzak dönem sonuçları netleşmese de, kısa ve uzun dönem greft açıklığında arteriyel greftlerin SV greftlere üstünlüğü açıktır^{51,52}. Bypass sonrası ilk 1 ayda %12 hastada SV trombozis nedeniyle fonksiyon dışı kalırken, 1 yılda bu rakam intimal hiperplazi sonucu %30 a ulaşmaktadır. 10 yılda ise %50 nin üzerinde hastada SV greft tam tıkanıklık gösterirken kalan SV greftlerde de lümen düzensizlik ve daralma vardır^{53,54}. Arteriyel ve venöz greftlerde aterosklerotik süreç oksidatif intima hasarlanması ile başlamaktadır. Biyolojik özellikleri nedeniyle arteriyel greftlerin hazırlanması ve sonrasında kullanıma kadar geçen süreçte hasarlanmanın çok az olması uzun dönemde greftin devamlılık göstermesini açıklamaktadır⁵⁵. Açığa çıkan darlıklar veya tıkanıklar ise bypass sonrası arteriyel yapıda devam eden aterosklerotik değişimle ilişkilidir. Venöz greftlerde ise hasarlanma greftin çıkartılması aşamasında başlamakta, saklanma solusyonunda ve anostomoz aşamasında devam etmektedir. Anostomoz sonrasında arteriyel akıma bağlı olarak mevcut hasarlanma daha çok artmaktadır^{56,57}. Atherosklerozun arteriyel sistemde veya bypass greftlerinde gelişimi çok farklı olmadığı için, bu bölümde ağırlıklı olarak SV'de oluşan bu patolojik süreç anlatılacaktır.

I-SV Greft Hazırlanmasında Oluşan Hasar:

SV greftin çıkartılırken, tutulması, çekilmesi, spazmı yenmek ve kaçakları kontrol etmek amacıyla şişirilmesi mekanik hasara neden olmaktadır. SV'de ki spazmı yenmek için 480 mm Hg'lık basınç uygulanması gerektiği belirtilmiştir⁵⁸. 100-150 mmHg'lık basınca 1 dakika maruz kalan SV'de bile intima bütünlüğünün bozulduğu, oksidoinflamatuar hasarın başladığı gösterilmiştir⁵. Klasik teknikle, SV greft hazırlanmasında, % 30-35 oranında endotel kaybı olduğu bilinmektedir. Ayrıca kalan endotelinde aktive olarak, kanın şekilli elemanları için yerleşim yeri haline geldiği gösterilmiştir⁵⁹. %35 lere varan nitrik oksit sentaz (NOS) kaybı dikkat çekicidir⁴. Endotel hasarına intima ve media tabakasındaki ödem, düz kas hücrelerinde ayrışma kollajen ve elastin liflerinde bozulmada eşlik etmektedir. Mekanik hasarla beraber SV'nin çevre dokulardan serbestleştirilmesi esnasında, sinir dokusu ve vazo vazorumlardan ayrılmasıyla, NOS kaybı olur. Aynı aşamada greft hipoksiden etkilenecek ve bu bekleme solüsyonunda da devam edecektir⁷. Thatte ve Khuri standart bekleme solüsyonu içindeki SV'de dakikalar içinde endotel hücrelerinin kötüleşmeye başladığını 1 saat sonunda ise canlı hücre kalmadığını bildirmişlerdir. Saklama aşamasında NOS bağımlı NO düzeyinde giderek azalma olmuş, 4 saat sonunda NO sentezi tamamen durduğu belirtilmiştir⁶⁰.

II- Bypass Yapılırken ve Sonrasında Oluşan Hasar:

Anostomoz aşamasında tutma ve çekmeyle oluşan mekanik hasar kötüleşirken bypass sonrasında SV arteryel pozisyona geçecek, reperfüze olacak, yüksek basınç ve pulsatil akım ile oluşan biyomekanik değişiklikler greftte ortaya çıkabilecek yetmezlik sürecine katkıda bulunacaktır^{56,61}.

Klasik SV hazırlama tekniği ve bypass sonrasında greftin tüm katlarında ortaya çıkan NO sentezinin azalması ile aşağıdaki patolojik tablo ortaya çıkacaktır.

İntimal hasar endotel bütünlüğünün bozulması; lokosit, trombosit ve endotel etkileşimi ile başlar. Aktive olan endotel hücrelerin intercellüler adhezyon molokülü 1 (ICAM1), vasküler cell adhezyon molokülü 1 (VICAM 1), P selectin üretimi ile endotele lokosit ve trombosit göçü olur. Normal fizyolojik koşullarda SV'de görülen adhezyon molokülleri son derece sınırlıdır. Lokosit ve trombositlerden salınan TNF- α (Tümör Fekrozis Faktör), IL1- β (İnterlökin) gibi

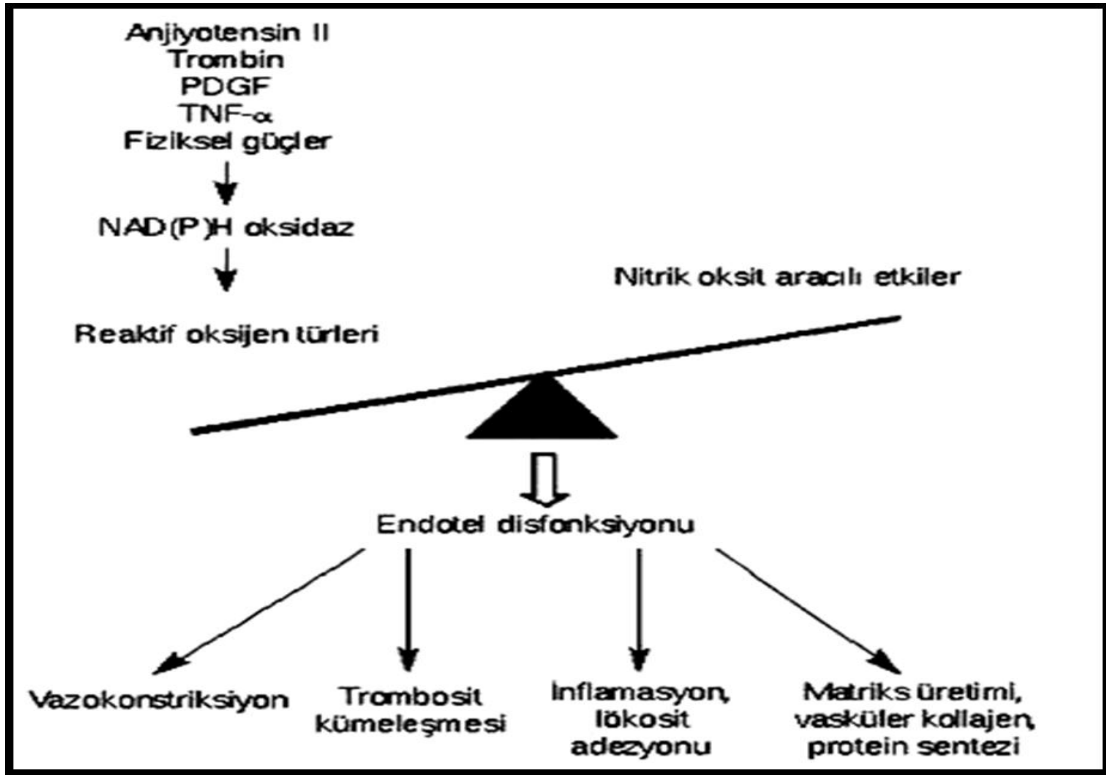
sitokinlerde, adhezyon moloküllerinin artışına neden olarak kısır döngüyü başlatır. Aktive olan nötrofiller, makrofajlar ve endotel hücrelerinden açığa çıkan oksijen ve nitrojen örnekleri, araşidonik asit metabolitleri ve granüler enzimler endotel ve intimal mesafede oksido-influmatuar yıkımı başlatacaktır^{5,59}. Hücre ve hücre organellerinin membran lipid ve proteinleri okside ve nitroze olacak; DNA yıkımı ve kırılmalarıyla fonksiyon bozuklukları ve hücre ölümleri görülecektir. Endotel geçirgenliği artacak subendotelyal mesafede ödem oluşacaktır⁶². Endotelde oluşan değişiklikler, Şekil 1'de gösterilmiştir⁶³.

Erken dönemde oluşan bu değişiklikler KABG cerrahisinden sonra 7 gün içinde trombotik tıkaçla sonlanabilmektedir^{6,64}. NO varlığında 30 günde endotel hücrelerin çoğaldığı ve endotel olmayan yerleri kaplayarak intimal bütünlüğü sağladığı deneysel modellerde gösterilmiştir⁶⁵. Ancak bu 12 haftaya kadar uzayabilmektedir⁶⁶. Bu kritik dönemden sonra açığa çıkan yıkım ürünleri ve sitokinlerin etkisiyle düz kas hücreleri uyarılacak, çoğalacak ve intimal mesafeye doğru hareket edecektir. Uyarılan düz kas hücreleri de adhezyon molokülü üretimine başlamaktadır. Bu arada media tabakası ve adventisyada bulunan monositler makrofaj özelliği kazanıp endotele doğru hareket ederken bağ dokusu hücreleride miyoblasta dönüşecektir. Düz kas hücrelerinin uyarılması, çoğalması ve hücre dışı bağ dokusunun artışı intimal hiperplazi olarak adlandırılacaktır. İntimal hiperplazi 1 yılda greftte darlık ve atheroma gelişimi ile sonlanacaktır⁶⁷.

SV'de başlayan bu atherosklerotik sürecin en akılcı açıklaması zedelenmeye yanıt hipotezidir^{68,69}.

Bu hipoteze göre:

1. Endotel fonksiyon bozukluklarına yol açan fokal zedelenme alanlarının ortaya çıkması ile endotelde geçirgenlik artışı olacak,
2. İntimaya VLDL (Çok düşük yoğunluklu lipoprotein), LDL (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) ya da modifiye LDL sızacak,
3. Bu zedelenme alanlarında intima ya da media kökenli endotel hücreleri, monosit/makrofajlar, T lenfositler ve düz kas hücreleri arasında etkileşimler olacak,
4. Çoğalan düz kas hücrelerinin intima ve media tabakasında neden olduğu bağ dokusu artışı atherosklerozla sonlanacaktır. Atherosklerotik greftte gelişen plak rüptürü veya trombotik okluzyon greft yetmezliğine neden olacaktır.

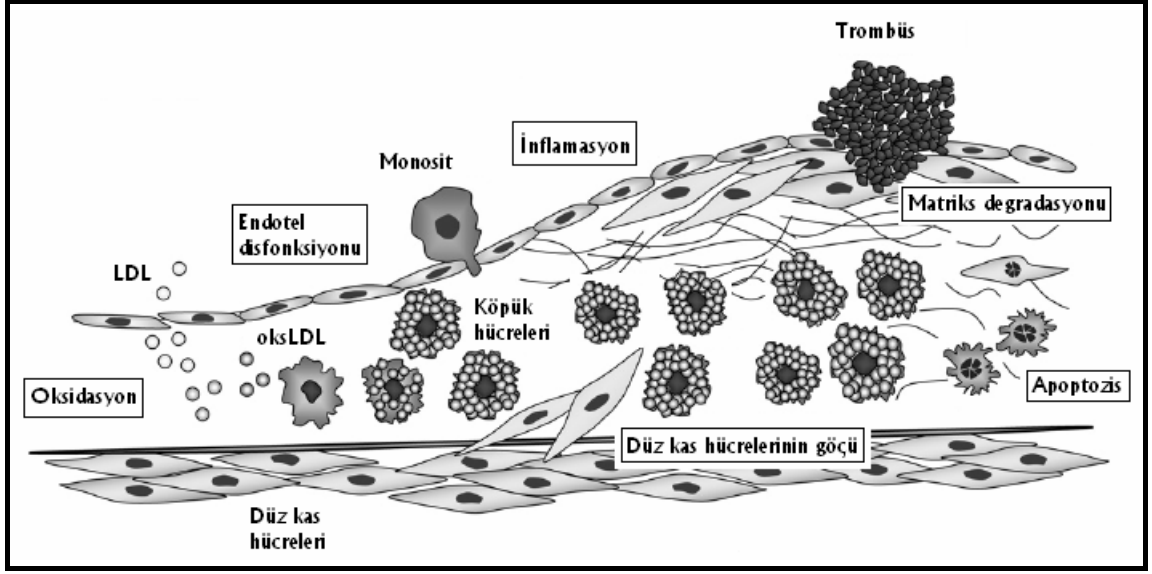


Şekil 1: Endotel Hasarlanması ve Sonuçları.

Vasküler greftlerde greftlerin biyomekanik özellikleri ve etkisinde kaldıkları hemodinamik parametreler kadar genel anlamda:

- Lipid bozuklukları
- Hipertansiyon
- Diabetes mellitus
- Sigara kullanımı
- Obezite
- Yetersiz fiziksel aktivite
- Aterojenik diyet
- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Genetik faktörler
- Hiperhomosisteinemi
- Trombojenik-hemostatik faktörler
- İnflamatuvar belirteçlerde etkilidir.

Greftte atheroskleroz gelişimi ve sonuçları, Resim 1'de verilmiştir⁷⁰.



Resim 1: Greftlerdeki Atheroskleroz Gelişimi ve Sonuçları.

Bizim çalışmamızda İTA ve SV'de oksidatif strese bağlı intima harabiyeti ve sistemik TAK' nin buna etkisi araştırıldı. İçin bu bölümde oksidan ve antioksidan sistem ile ilgili bilgilendirilme yapılmıştır.

Oksidan-Antioksidan Sistem

Bilinen bütün canlı türleri, organik moleküllerin içindeki oksijene gereksinim duyarlar. Ancak anaerobik canlılarda oksijen toksik etkilidir. Bunun nedeni anaeroblarda reaktif oksijen türlerine karşı savunma sisteminin bulunmamasıdır. Oksijen sadece anaerobik türlerde değil, yaşamları oksijene bağımlı olan canlılarda oksidatif hasara neden olabilmektedir⁷¹.

Oksidatif Hasar

Kısaca oksidan-antioksidan dengenin, oksidan lehine bozulması durumunda, oksidatif hasardan söz edilebilir. Oksidatif hasar, superoksitten kaynaklanan serbest radikaller ile nitrik oksidin reaktif türlerinin neden olduğu hasarların bir toplamıdır⁷¹.

Serbest Radikaller

Dış yörüngelerinde bir ya da birden fazla paylaşılmamış elektron içeren kimyasal türlerdir. Dış orbitallerde paylaşılmamış elektron bulunduğu için, başka moleküllerle çok kolay elektron alışverişine girerek, onların yapısını rahatça

bozabilirler. Bu şekilde yeni radikaller oluşturabilirler. Serbest radikallerin iki kaynağı vardır⁷¹.

1- Endojen kaynaklar:

- Mitokondrial elektron transport zinciri.
- Endoplazmik retikulum.
- Redoks döngüsü.
- Araşidonik asit metabolizması
- Fagositik hücreler (monosit ve makrofajlar, nötrofil, eozinofil) ve endotelial hücreler gibi hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar.
- Ksantin Oksidaz, NADPH Oksidaz (Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat) gibi oksidan enzimler.
- Otoksidasyon reaksiyonları.

2- Eksojen Kaynaklar:

- Diyet faktörleri
- Çevresel faktörler
- İlaçlar

Serbest radikal reaksiyonları, normal metabolik yolların işleyişlerinin doğal bir sonucudur. Oksidan moleküller tüm yapım ve yıkım reaksiyonları sırasında ve sonrasında sürekli bir oluşum halindedir. Diğer taraftan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi endojen antioksidanlar; oluşan oksidanların yıkıcı etkilerini ortadan kaldırmak için oksidanlarla devamlı etkileşim halindedir. Fizyolojik koşullarda serbest oksijen radikalleri, organizmanın yabancı maddelere ve enfeksiyonlara karşı savunmasında en önemli moleküllerdir. Ancak serbest radikallerin arttığı ve/veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda, serbest radikaller hücrenin yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve enzimlerin yapısını bozarak organizmada oksidatif hasara yol açarlar⁷²⁻⁷⁴.

Biyokimyasal açıdan en önemli serbest radikaller oksijen kökenlidir.

Süperoksit: Doğal oksijen molekülünün çevresindeki herhangi bir molekülden bir elektron alması sonucu süper oksit anyon radikali oluşur. Süper oksit başka moleküllerle kolayca elektron alışverişine girebilecek bir yapıdır. Süper oksitin oluşum reaksiyonunu ksantin oksidaz ve respiratuvar zincir komponentleri katalize eder.

H₂O₂: Doğal oksijene iki elektron katılımı ile peroksit iyonu oluşur. Peroksit, süperoksitin bir elektron almasıyla da oluşabilir. Oluşan bu iyon ortamdaki hidrojen iyonlarıyla protonlanarak hidrojen peroksiti verir. Hidrojen peroksit bir non radikal olup çok az reaktif özelliğindedir⁷⁵.

Nitrik oksit: Serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek çok kuvvetli bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur.

Hidroksil radikali: Hidroksil radikali oldukça reaktif bir radikaldir ve hücre bileşenleri ile reaksiyona girer. Aminoasit residülerini okside eder, DNA molekülünde kimyasal değişiklikler ve kırılmalara neden olur. Hücre membranında ise lipid peroksidasyonu adı verilen serbest radikal zincir reaksiyonunu başlatır⁷⁵.

Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

Oksidan-Antioksidan dengenin bozulmasıyla serbest oksijen radikalleri

- Membran lipid ve proteinlerinin yapısını bozarak hücre fonksiyonunu engellemekte,
- Çekirdek membranını hasarlayarak DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmektedir.

Bu şekilde hücre fonksiyon bozukluğu ve/veya ölümüne neden olmaktadır.

Myeloperoksidaz

Oksidoinflamatuar hasara yol açan nötrofiller, makrofajlar ve monositlerin aktivasyonu MPO ile gösterilebilmektedir^{76,77}. Bu hasarda uyarılmış oksijen ve nitrojen örnekleri, araşidonik asit metabolitleri ve granüler enzimler rol oynamaktadır. MPO enzimi, nötrofil ve monositlerin primer granüllerinde bulunur⁷⁸. Nötrofil ve monositlerin kuru ağırlığının sırasıyla %5 ve %1-2'sini oluşturmaktadır. Uyarı ile açığa çıkan oksidan ve enzimler membran bütünlüğünü bozmakta, kısa dönemde endotel disfonksiyonu ve interstisyel mesafede ödeme neden olmaktadır. Ayrıca endotel geçirgenliğinin artması ile interstisyel mesafeye geçen Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) ve LDL, MPO tarafından oksitlenerek ve nitratlanarak proatherojenik hale getirilmektedir.

Malondialdehit

Memeli hücre membranları peroksidatif hasara karşı çok duyarlı olan büyük miktarda poliansatüre yağ asitleri (PUFA) içermektedir. PUFA'nın oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve hücresel hasarın en

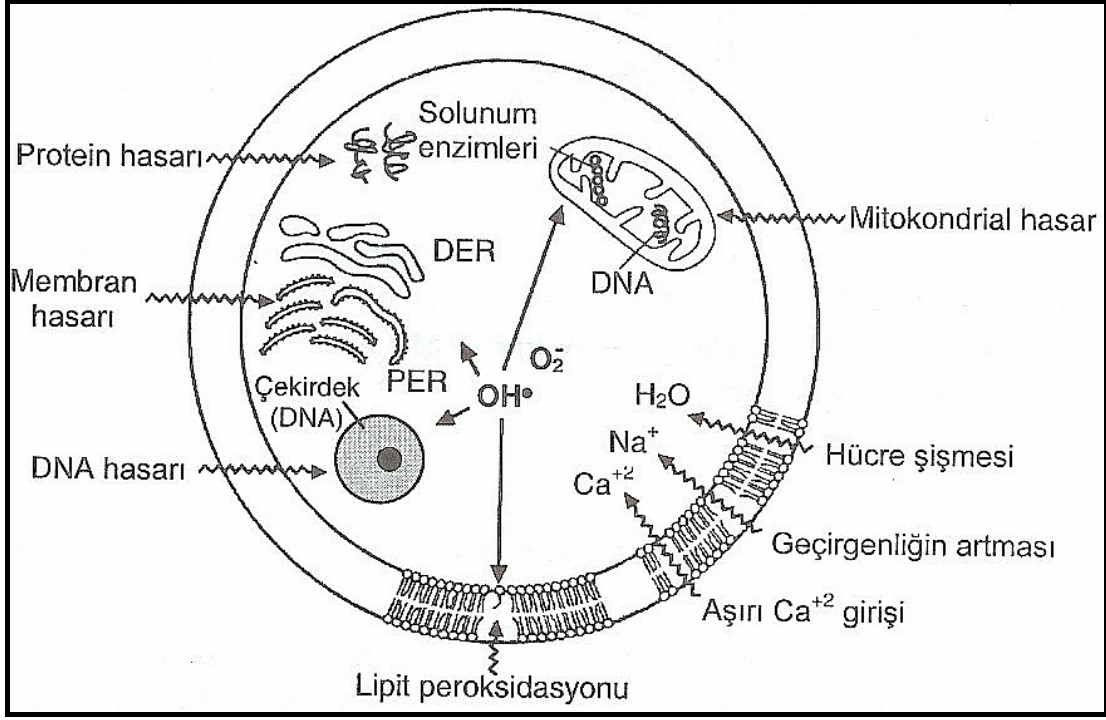
önemli nedenlerinden biridir. Kendi kendini devam ettiren zincir tepkimeler şeklinde ilerler ve oluşan membran hasarı geri dönüşümsüz hale gelir^{79,80}.

Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan PUFA zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucu yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle konjuge dienler ve daha sonra lipid radikalinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksil radikali oluşur. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer PUFAları etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder ya da toplayıcı reaksiyonlarla sonlandırılır^{81,82}.

Plazma membranı ve organel lipid peroksidasyonu, serbest radikal kaynaklarının hepsiyle uyarılabilir ve metallerin varlığında artar. Bu metaller redoks katalisti olarak görev yaparak süperoksit ve hidrojen peroksidin daha güçlü oksidanlara dönüşümünü katalizlerler.

Lipidlerden, araşidonik asit metabolizması sonucu serbest radikal üretimine 'enzimatik lipid peroksidasyonu', diğer radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna ise 'non-enzimatik lipid peroksidasyonu' adı verilir⁸³.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid hidroperoksitlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından difüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyondur. Direk olarak membran yapısına ve indirek olarak reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir^{84,85}. Bu etkileri, Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2: Lipid Peroksidasyonu.

Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA oluşur^{86,87}. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif indikatörü değildir fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir⁸⁸.

Total Antioksidan Kapasite

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunun önlenmesi, oluşan radikallerin ortadan kaldırılması veya baskılanması, radikal zincir reaksiyonlarının kırılması, hasara uğrayan hedef moloküllerin tamiri veya uzaklaştırılmasında, geçiş metal iyonların bağlanmasında rol alan enzimatik olan ve olmayan antioksidanlar genel olarak TAK başlığı altında toplanabilir^{88,89}.

A-Enzimatik Antioksidanlar:

Süperoksit Dismutaz

Katalaz

Selenyum bağımlı Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon-S-Transferaz

Glutatyon Redüktaz

B- Enzimatik olmayanlar:

Glutasyon

Vitamin C

Vitamin E

Vitamin A

Flavinoidler

Melatonin

Ürik Asit

Albümin

Haptoglobulin

Sistein

Seruloplazmin

Transferrin ve Laktoferrin

Ferritin

Oksipurinol

Ubikinon

Bilirubin

Mannitol

Lipoik asit

Hemopeksin

Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde enzimatik olmayan antioksidanlar hücre dışında etkilidir. Glutasyon (GSH) enzimatik olmamasına karşın hücre içinde etkili olarak bu kuralı bozmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Protokolü

Bu çalışma, T.C. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının, 16.01.2009 tarihli, 2009/1 sayılı kararı ile etik kurul onayı almıştır.

Kan ve Doku Örneklerinin Elde Edilmesi ve Hazırlanması

Kliniğimizde, elektif şartlarda, KABG cerrahisi yapılan ve yaş ortalaması 61±4 olan 16 erkek hasta çalışmaya alındı. Hastalardan, ameliyat öncesi alınan kan örneğinden elde edilen serum, (3000 rpm'de 10 dakika santrifüj sonucu) çalışma gününe kadar -20C⁰ de saklandı. İTA ve SV örnekleri ise MPO, MDA değerleri ve histopatolojik inceleme için operasyon sürecinde elde edildi.

1.Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

KABG cerrahisi öncesinde, anestezi başlamadan önce, TAK için biokimya tüpüne kan örneği alınmıştır.

2. İnternal Torasik Arter Örneğinin Elde Edilmesi:

Sol İTA pediküllü greft olarak koter ve klip uygulamasıyla hazırlandıktan sonra, hasta heparinize durumdayken kardiyopulmoner bypassa geçmeden önce İTA'nın distal bölümüne klemp uygulandı. Distal bölümü serbest kalan İTA da kanama kontrolü yapıldıktan sonra LAD lezyonun yeri dikkate alınarak, epigastrik çatalanmanın 1–2 cm üzerinden İMA örneği biokimya ve patoloji tüplerine alındı.

3.Safen Ven Örneğinin Elde Edilmesi

SV, ayak bileği seviyesinde iç malleolun iç ve üst bölümünden başlayarak keskin diseksiyonlarla çıkartılırken zaman zaman spazmı yenmek ve kaçakları kontrol etmek amacıyla SV'de gerginlik yaratacak şekilde heparinli kanlı serum 20 cc lik enjektörle uygulandı. Yeterli SV çıkartıldıktan sonra, 10 cc otolog kan, 1 cc heparin ve 50 cc serum fizyolojik (+4C⁰)içeren bekleme solüsyonuna kondu. Distal anastomozlar başlayıncaya kadar bu solusyonda bekletildi. Proksimal anastomozlar tamamlandıktan sonra arta kalan SV parçaları çalışılmak üzere biokimya ve patoloji tüplerine alındı.

MPO Ölçümü

Doku örneklerindeki MPO düzeyleri Golowich ve ark.'nın geliştirdikleri yöntemle göre saptandı. Yöntem hidrojen peroksitin homojenat tarafından

oksitlenerek o-dianozidini redüklemesi ve redükte o-dianozidinin 410 nm'de ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Sonuçlar ü/gr doku olarak verilmiştir⁹⁰.

Doku MPO Ölçümü:

Homojenizasyon:

Tüm vasküler dokular tartıldı. 300 mg dokuya 5 ml, 0.02 M EDTA (pH:7,4) hesabıyla doku miktarına göre EDTA konularak 60 saniye homojenize edildi. Homojenatın 1,5 ml'si 20.000 devirde (15 dakika +4°C'de) santrifüje edildi ve süpernatant atıldı. 0.05 M KPO₄ (pH:6) tamponu içinde %0,5 HETAAB (Hekza Adezil Trimetil Amonyum Bromid) hazırlandı. Pellet 1,5 ml HETAAB ile yeniden homojenize edildi. Homojenat 20.000 devirde tekrar (15 dakika +4°C'de) santrifüje edildi ve süpernatant çalışma için alındı.

Metod:

Hidrojen peroksitin homojenat tarafından oksitlenerek o-dianosidini redüklemesi ve redükte o-dianosidin 410 nm.'de ölçülmesi prensibine dayanır. Hazırlanan kör ve çalışma örnekleri 37°C'de 30 dakika bekletildi. 0.2 ml 3 M HCl eklendikten sonra 410 nm.'de köre karşı okutuldu.

Sonuçlar: Spesifik aktivite = Ünite / gr. doku olarak hesaplandı.

	Kör	Çalışma
Tampon	0,2 ml.	0,2 ml.
H ₂ O ₂	0,09 ml	0,09 ml.
O-dionisidin (%1,metanol)	0,1 ml.	0,1 ml.
Distile su	1,6 ml.	1,3 ml
Homojenat	-	0,3 ml.

H₂O₂ %30, den 1/10 oranında distile su dilüe edilir

MDA Ölçümü

Doku örneklerindeki MDA düzeyleri lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'in tiyobarbütirik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe rengin 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Sonuçlar nmol/gr doku olarak verilmiştir⁹¹.

Doku MDA Ölçümü:

Homojenizasyon:

Tüm dokular tartıldı. Doku ağırlıkları 50 mg. dokuya 500 µL 0.15 M KCl eklenerek homojenize edildi.

Metod:

Aerobik şartlarda homojenatin pH:3,4'de tiyobarbitürik asit ile 95°C'de inkübasyonu sonucu eğer lipid peroksidasyonu var ise bunun sekonder bir ürünü olan malondialdehit oluşur. Oluşan MDA tiyobarbitürik asit (TBA) ile pembe renkli bir kompleks oluşturur. Bu renk şiddetinin 532 nm.'de spektrofotometrik olarak ölçümü ile lipid peroksidasyonu saptanır.

	Kör	Çalışma
SDS (%8,1)	200µl	200 µl
Asetik asit (%20, pH:3,5)	1,5 ml	1,5 ml
TBA* (%0,8, pH:3,5)	1,5 ml	1,5 ml
Distile su	0,8 ml	0,7 ml
Homojenat	-	100 µl

*SDS: sodyum dodesil sülfat

Hazırlanan solüsyonlar 95°C'de 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra musluk suyunda soğutuldu. 1 ml distile su eklendi. 5 ml. n-bütanol: piridin (14:1 oranında hazırlandı) solüsyonu eklendi. Vortekste karıştırıldı. 4000 rpm.'de 15 dakika santrifüje edildi. Üstteki kısmı alınarak spektrofotometrede 532 nm.'de absorpsiyonu okundu. Sonuçlar nmol/gr olarak verildi.

Serum Total Antioksidan Kapasitesinin Ölçümü:

ABTS (2,2'-Azino-di-[3-etilbenziazolin sülfonat]), peroksidaz (metmyoglobin) ve hidrojen peroksitle ABTS radikal katyonu oluşturmak üzere inkübe edilir. Oluşan mavi-yeşil renk 600 nm'de ölçülür⁹². Örnekteki antioksidanlar, konsantrasyonları ile orantılı olarak renk oluşumunu önlerler.

Histolojik Değerlendirmeler

Dokular alındıktan hemen sonra % 10'luk nötral formaldehit içinde 48 saat fikse edildi. Fiksasyondan sonra dokular akarsuda yıkandı. Yükselen derecelerde alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ksilolde şeffaflandırma işlemi yapıldıktan sonra parafin bloklara gömüldü. Mikrotom aracılığı ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Elde edilen kesitler hematoxilen eozin (HE) ile boyandı. Bunun yanında SV'deki mast hücrelerini değerlendirmek için toluidin mavisi ile de boyama yapıldı. Preparatlar mikroskopik olarak 40 ve 200 büyütme ile değerlendirildi, Olympus BX50 ışık mikroskobu ile fotoğraflandı.

İstatistiksel Analizler

İstatistik analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows Release 11.5.1, Standard Version paket programı kullanıldı⁹³. Grafik çizimlerinde, Microsoft ® Office Excel 2003 modülünden yararlanıldı⁹⁴. Hastaların demografik özelliklerinin farklılığı dikkate alınarak; sonuçların karşılaştırılması ve sonuçlara arasındaki ilişkinin araştırılması her hasta için ayrı olarak yapıldı.

BULGULAR

1.Doku MPO ve MDA Değerleri:

Doku MPO ve MDA değerlerinin dağılımının normal olduğuna Kolmogorov Smirnov testi ile karar verildi (Tablo 2).

Tablo 2: Doku MPO ve MDA değerlerinin dağılımları.

	MPO İTA	MPO SV	MDA İTA	MDA SV
N	16	16	16	16
Kolmogorov-Smirnov Z	,745	,682	,930	,425
Asymp. Sig. (2-tailed)	,635	,740	,352	,994

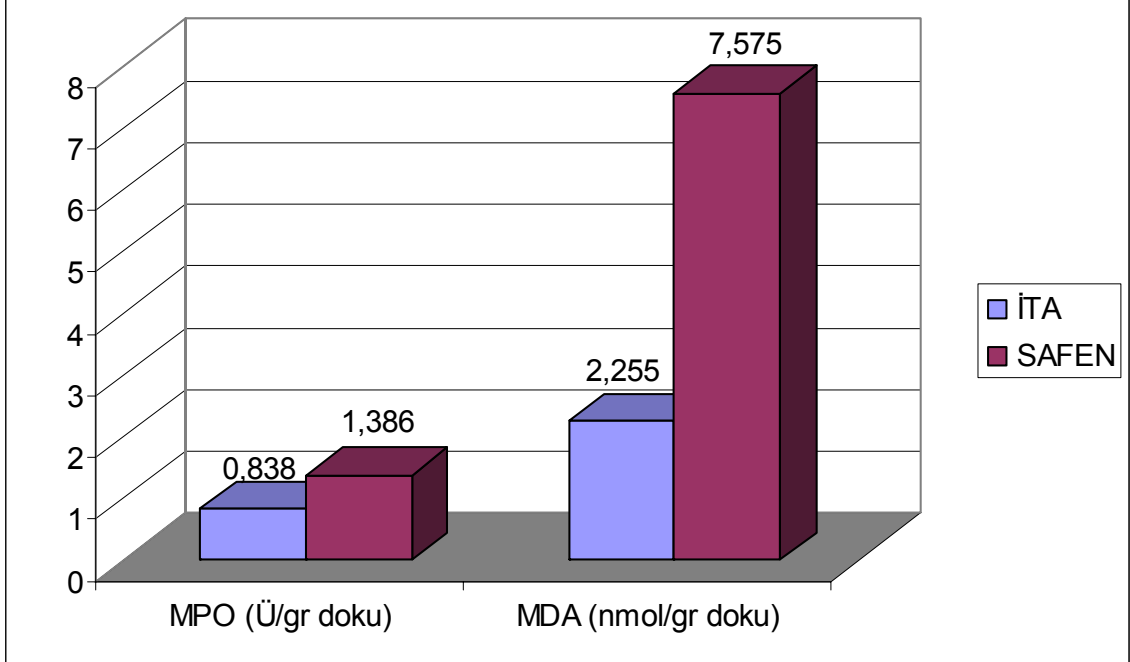
Dağılımın normal olduğu anlaşıldıktan sonra doku MPO ve MDA değerlerinin ortalaması ve standart sapması Paired Samples t testi'ne göre Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Doku MPO ve MDA ortalama değerleri ve Standart Sapmaları.

	N	Ortalama	Standart Sapma
MPO İTA	16	0,83	0,51
MPO SV	16	1,38	0,84
MDA İTA	16	2,25	2,55
MDA SV	16	7,57	3,93

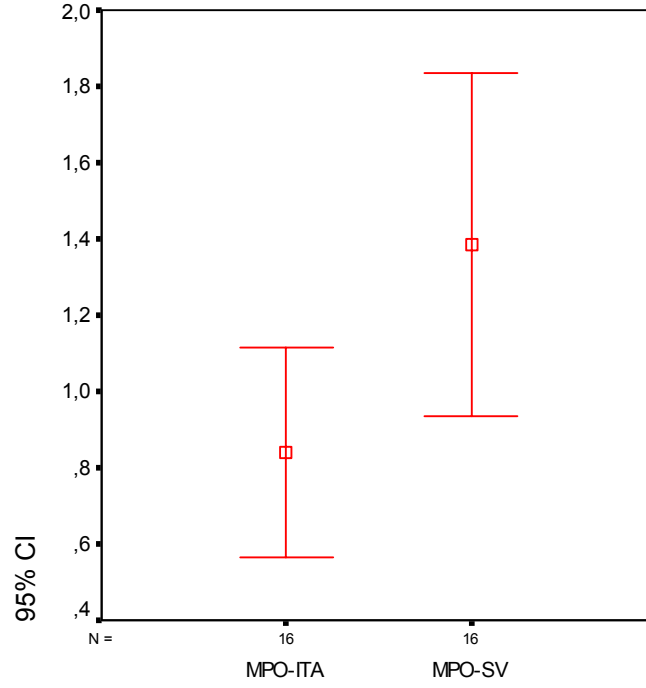
Tablo 3'e göre verilen sonuçlara göre, SV'de MPO ve MDA değerleri daha yüksekti. Bu yükseklik grafiksel olarak Şekil 2'de gösterilmiştir.

MPO için $p=0.046$ MDA için $p=0.001$.

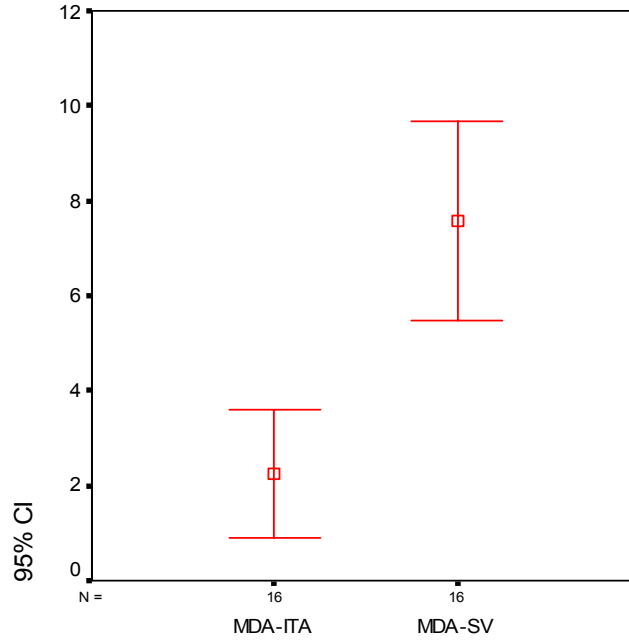


Şekil 2: Doku MPO ve doku MDA değerlerinin grafiksel dağılımı.

MPO ve MDA değerleri; %95 güven aralığında Error bar grafiği ile incelenerek SV ve İTA sonuçları arasındaki farkın anlamlılığı desteklendi (Şekil 3 ve 4).



Şekil 3: Doku MPO değerlerinin %95 güven aralığında karşılaştırılması.



Şekil 4: Doku MDA değerlerinin %95 güven aralığında karşılaştırılması.

2. Doku MPO ve MDA Değerleriyle Serum TAK Değeri Arasındaki İlişki:

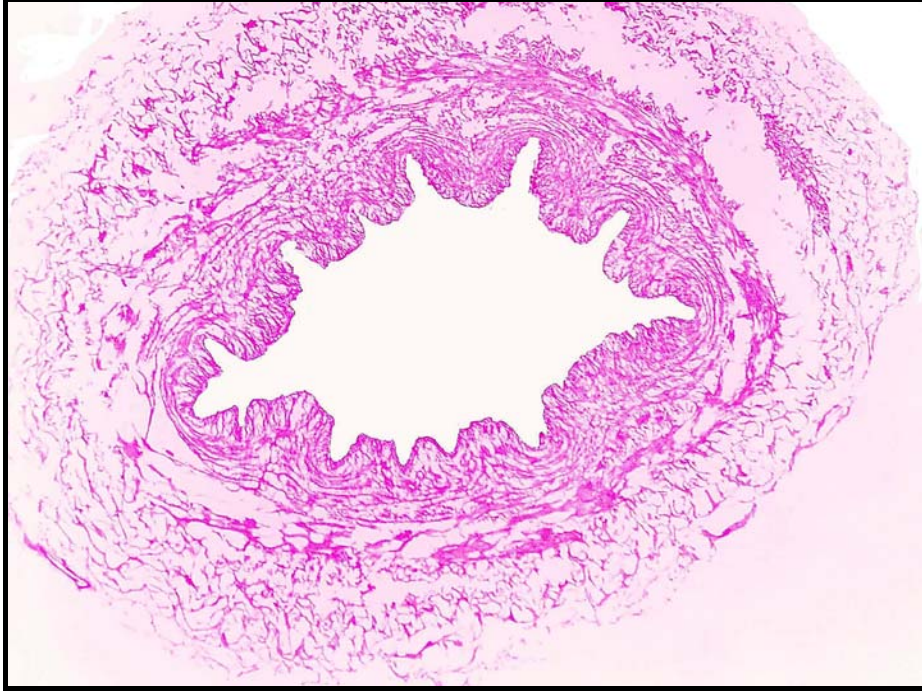
Doku MPO ve MDA değerleri ile serum TAK değerleri arasında bir ilişki olmadığı tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Doku MPO ve MDA değerleri ile serum TAK değerlerinin korelasyonu.

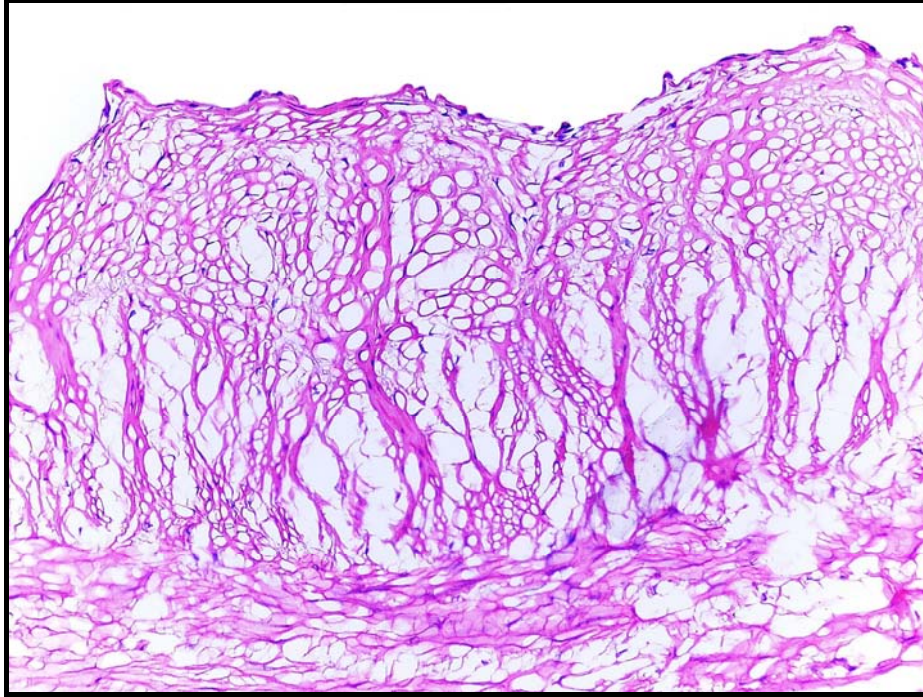
MPO İTA TAK	MPO SV TAK	MDA İTA TAK	MDA SV TAK
Korelasyon Katsayısı:0.031 p:0.908	Korelasyon Katsayısı:-0.004 p:0.998	Korelasyon Katsayısı:0.53 p:0.845	Korelasyon Katsayısı:0.292 p:0.273

Histolojik Bulgular:

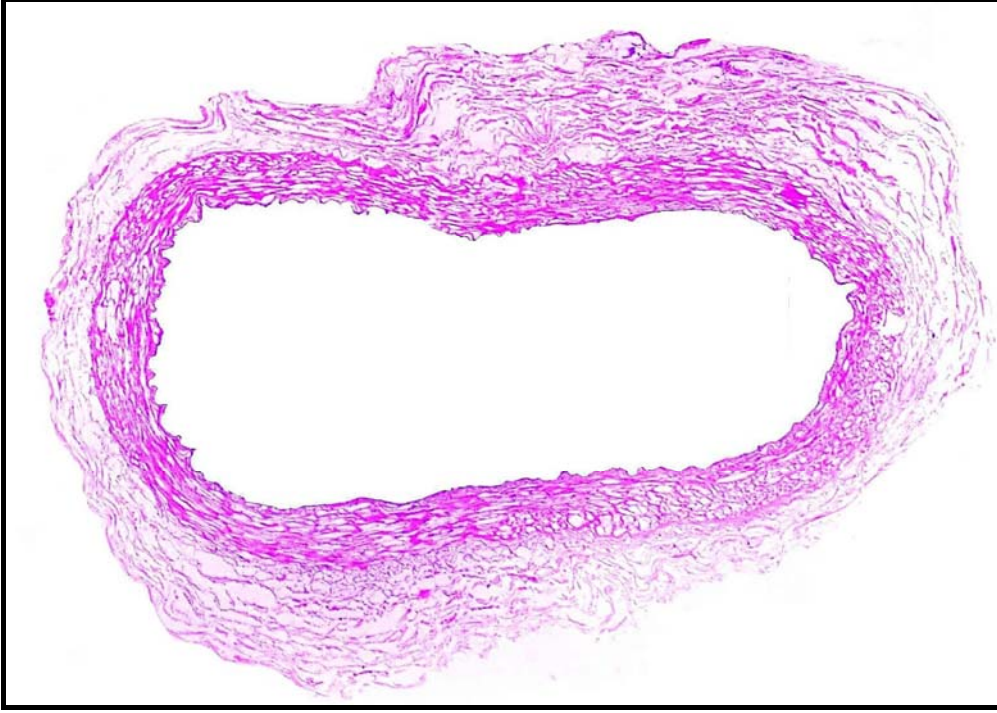
Hematoksilen eozin ile boyanan preparatların mikroskopik incelemesinde SV’lerde yer yer endotel hücrelerinde dökülme olduğu media tabakasında hafif ödem, düz kas hücrelerinde ayrışmalar ve düzensizlik olduğu gözlenirken adventisya tabakasının gevşek ve gözenekli olduğu az sayıda notrofillerin görüldüğü saptandı. İTA da ise intima bütünlüğünün korunduğu, elastik liflerin ve düz kas hücrelerinin normal yapısında olduğu gözlendi (Resim 3 ve 4 SV) (Resim 5ve 6 İTA).



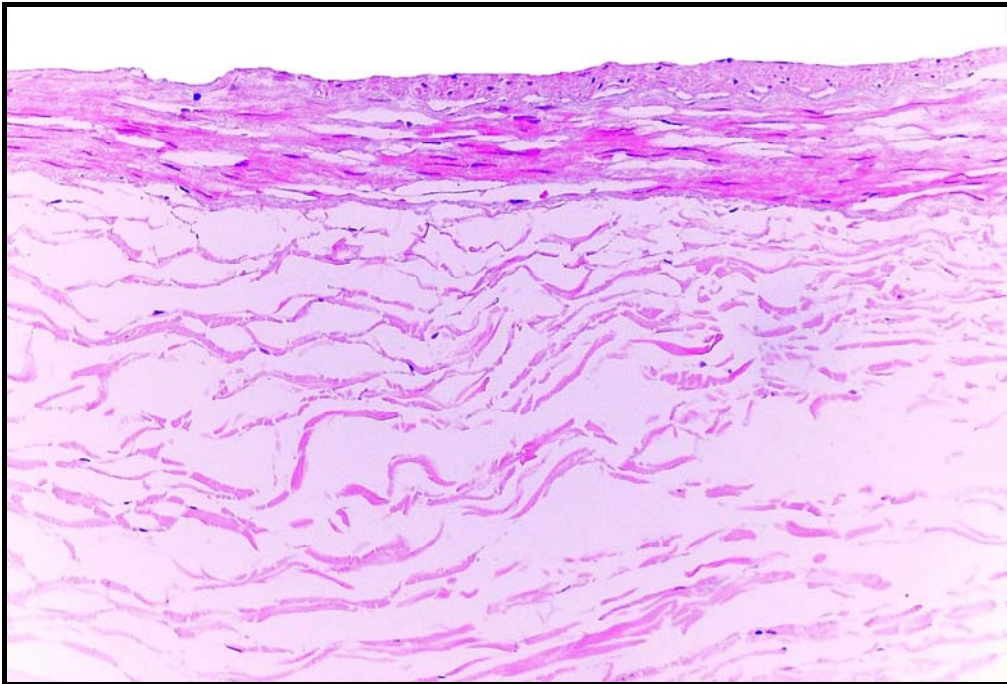
Resim 3: SV'nin mikroskobik incelenmesi.(x40 büyütme)



Resim 4: SV'nin mikroskobik incelenmesi.(x200büyütme)

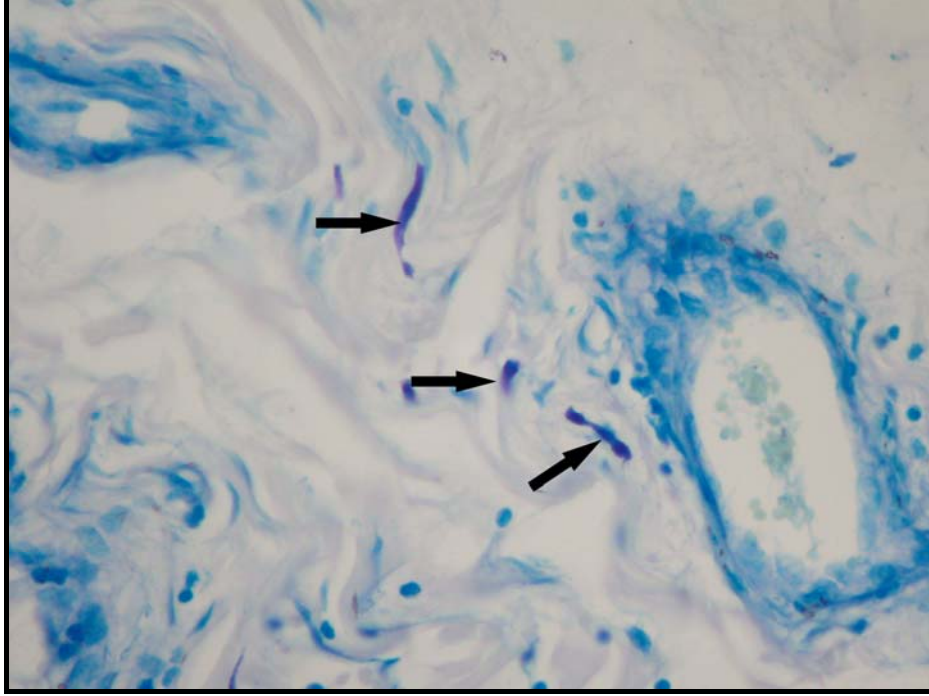


Resim 5: İTA'nın mikroskopik incelenmesi.(x40 büyütme)



Resim 6: İTA'nın mikroskopik incelenmesi.(x200 büyütme)

Özellikle SV'de MPO salınımında etkili olan monosit ve makrofajları araştırmak amacıyla Toluidin mavisi ile boyama yapıldı. Adventisya ve media tabakasında normal dağılım gösteren monosit ve makrofajlar gösterildi (Resim 7).



Resim 7: SV'nin Toludin Mavisi ile incelenmesi.(x40 büyütme)

TARTIŞMA

İTA ve diğer arteryel greftlerin kısa ve uzun dönem açıklıkta SV'e karşı üstünlüğü yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. SV çok acil vakalarda, İTA da akımın yetersiz olduğu durumlarda, ileri derecede sternum deformitesi olanlarda iyi bir seçenektir^{3,8,10,95-97}. Sol İTA LAD bypass yapılan hastalarda 10 yıllık yaşam %85 iken, aynı konumda SV ile bypass yapılan hastalarda 10 yıllık yaşam süresi %75 dir⁹⁸. İTA dışında kalan arteryel greftlerin hazırlanmasında yaşanan zorluk ve sonrasında çıkabilecek komplikasyonlar nedeniyle SV halen birçok merkezde İTA yanında yaygın olarak kullanılan bir grefttir. Bununla beraber SV'de ilk yılda %15–30 oranında greft yetmezliği gelişirken bu oran 10 yılda %50 ye ulaşmaktadır Açık kalan SV greftlerin de yarısında aterosklerotik değişiklikler vardır^{3,95}. Bu patolojik süreç hastaların şikâyetlerinin tekrarlaması, yaşam kalitesinin bozulması ve revaskülarizasyonla sonuçlanmaktadır. Aynı süreçte LAD ye bypass yapılmış sol İTA açıklığı ise %85–95 arasında değişmektedir⁵³.

SV'nin morfolojik incelemesinde yetmezliğe genellikle ilk bir ayda trombüsün, ilk bir yılda intima hiperplazisi ve medial fibrozisin, bir yıldan sonra ise atherosklerozisin neden olduğu gösterilmiştir. Bu problem SV'nin hazırlanması ve anastomozu sonrasında ortaya çıkan anatomik hasar, endotel bütünlüğü ve fonksiyonun bozukluğu ile açıklanmıştır³.

Kliniğimizde SV çıkartılırken hassas davranılmasına karşın klasik teknikle hazırlandığı için anostomoz aşamasına kadar;

- Tutma ve çekme nedeniyle mekanik travmadan,
- Vazovazorumların ortadan kaldırılmasıyla hipoksiden,
- Kaçakları kontrol etmek ve vazospazmı yenmek için şişirildiği için basınçtan, (şişirme esnasında hasarı önlemek için basıncın 100 mmHg altında tutulması istenirken vazospazmı yenmek için 480 mmHg lık basıncın gerektiği belirtilmiştir^{5,58}.
- Bekleme solüsyonunda hipoksinin devam etmesinden,
- Anastomoz aşamasında tekrar tutma ve çekmeye bağlı mekanik travmadan etkilenmektedir.

Bu biyomekanik hasar elde ettiğimiz SV örneklerinde SV'lerde yer yer endotel hücrelerinde dökülme media tabakasında hafif ödem, düz kas

hücrelerinde ayrışmalar ve düzensizlik ile gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda endotel kaybının %33 lere vardığı buna bağlı NOS kaybının NO sentezinin azalttığı belirtilmiştir^{4,59}. Klasik teknikte media tabakasının organizasyonunu yitirmesi ve adventisya hasarlanması NOS kaybını daha belirgin hale getirmektedir. Bekleme solusyonunda ise travmaya hipoksinin eklenmesiyle endotel hücrelerinin canlılığını yavaş yavaş yitirdiği dört saat sonunda NO sentez yeteneğini kaybettiği saptanmıştır^{7,60}. Anostomoz yapılmasına kadar geçen zamanda oluşan endotel hasarı ve disfonksiyonu ICAM 1, VICAM 1, E-selectin gibi adhezyon molokülleri ile trombositlerin ve lokositlerin etkileşimine neden olacaktır^{5,59,20}. Bu etkileşimden açığa çıkan oksijen ve nitrojen örnekleri, araşidonik asit metabolitleri ve granüler enzimler endotel ve intimal mesafede oksido-inflamatuar aktivasyonu başlatacaktır⁶². Çalışmamızda bu oksidoinflamatuar yanıt fagositik hücrelerin granüllerinde bulunan MPO aktivasyonu ile belirlenmiştir. SV örneklerinde MPO aktivasyonu İTA ya göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p=0.046). İTA' da MPO aktivasyonun azlığı İTA histolojik kesitlerinde görüldüğü gibi intima ve media tabakasının bütünlüğünün korunması, kan akımının devam etmesi ve İTA pediküllü çıkartıldığı için adventisyanın ve vazovazorumların daha az etkilenmesiyle açıklanabilir. Ancak biz HE boyama ile incelediğimiz SV kesitlerinde intima, media ve kalan adventisya tabakalarında MPO aktivasyonu farkını gösterecek nötrofilleri gösteremedik. Toluidin mavisi le boyadığımız SV kesitlerinde mast hücrelerini göstererek aradaki farkı bu hücreler ile ilişkilendirdik. Yapıcı D ve Keller AM, kansız ortamda deneysel kalp modellerinde, MPO aktivasyonunun interstisyel mesafedeki mast hücreleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir^{99,100}. Ayrıca Kaplan ve arkadaşları da endoskopik teknikle elde ettikleri SV parçalarını kanlı ve heparinli solusyonda bir saat beklettikten sonra serum fizyolojikle yıkamışlar, bekleme solusyonundaki hipoksik ortamın interstisyel mesafedeki fagositik hücreleri aktive ettiğini MPO artışı ile göstermişlerdir¹⁰¹.

Oksidoinflamatuar aktivasyonla hücre ve hücre organellerinin membran lipid ve proteinleri okside ve nitroze olacak; DNA yıkımı ve kırılmalarıyla fonksiyon bozuklukları ve hücre ölümleri görülecektir⁶². Memeli hücre membranlarının oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Plazma membranı ve organel lipid peroksidasyonu, serbest radikal kaynaklarının hepsiyle uyarılabilir ve metallerin varlığında artar. Lipid peroksidasyonu çok

zararlı bir zincir reaksiyondur. Direk olarak membran yapısına ve indirek olarak reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA oluşur. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif indikatörü değildir fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir⁸⁸. Bizim SV örneklerimizdeki ortalama MDA değeri, histopatolojik görünümle uyumlu olup İTA' e göre yüksekti (p=0.001). Ancak SV örneklerinde ortalama MPO değerlerinin İTA'e göre yaklaşık 1,5 kat yüksek olmasına karşın, MDA değeri yaklaşık 3,5 kat yüksekti.

Bu uyumsuzluk, SV'deki antioksidan sistemin yetersizliği ve diğer serbest radikallerin lipid peroksidasyonuna olan etkisiyle açıklanabilir. Serbest radikaller ortamdaki enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlarla uzaklaştırılmaktadır. Tüm bu antioksidanlar TAK başlığı altında toplanmıştır⁸⁹. Kardiyovasküler sistem hastalıklarında plazma TAK'si azalmıştır¹⁰². Özellikle düşük molkül ağırlıklı antioksidanların oksidatif stresin geliştiği dokulara girerek hasarı azaltmada etkili olduğu düşünülmektedir^{102,103}. Ancak plazma TAK' si ile SV ve İTA'daki MPO, MDA değerleri arasında bir ilişki olmadığı tarafımızdan tespit edilmiştir. Bu ilişkinin gösterilememesi Süperoksit Dismutaz, Katalaz, Glutasyon Redüktaz gibi plazma antioksidanlarının dokulara girememesi ve dokuların kendi bünyelerindeki TAK' nin daha ön plana çıkmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmamızın verilerine göre, SV'de travma ve hipoksiye bağlı gelişen histolojik değişikliklerin, oksidatif hasarla sonuçlandığını, İTA'da normal yapının korunduğunu ve bunun plazma TAK'si ile direk olarak ilişkili olmadığını söyleyebiliriz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

SV, klasik teknikle hazırlanırken oluşan travma ve kan akımının kesilmesine bağlı olarak gelişen hipoksi, endotelde harabiyetle sonuçlanmaktadır. Endotelde oluşan hasarlanma neticesinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ve aldehitler hücresel düzeyde oluşan yapısal bozulmanın sebebidir. Oksidatif hasarın etkili olduğu bu süreçte greft yetmezliği ile sonuçlanacaktır. SV'de, İTA'ya kıyasla MPO ve MDA değerlerinde yükselme bu bulguların destekçisidir. Ayrıca yapılan histopatolojik değerlendirmeler de, SV'de endotel ve intimal hasarlanmanın olması, İTA'da normal yapının korunması doku MPO ve MDA değerlerini desteklemektedir.

Özetle, greft yetmezliği ile sonuçlanacak olan bu patolojik süreci önleyebilmek için SV nin hazırlanırken uğradığı travmayı en aza indirgeyecek, bekleme solusyonunda hücrelerin canlılığını koruyacak ve SV' nin kendi bünyesindeki antioksidan kapasiteyi artıracak çalışmalara ağırlık verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Braunwald E. Zipes D. Libby P, editors. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine 6th ed. Philadelphia WB Saunders Company. 2001:1-26
2. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995;4:94-8.
3. Grondin CM, Campeau L, Thornton JC, Engle JC, Cross FS, Schreiber H. Coronary artery bypass grafting with saphenous vein. *Circulation* 1989;79:124-9
4. Tsui JC, Souza DS, Filbey D, Karlsson MG, Dashwood MR. Localization of nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested with a novel "no-touch" technique: potential role of nitric oxide contribution to improved early graft patency rates. *J Vasc Surg* 2002;35(2):356-62.
5. Hinokiyama K, Valen G, Tokuno S, Vedin JB, Vaage J. Vein graft harvesting induces inflammation and impairs vessel reactivity. *Ann Thorac Surg* 2006;82(4):1458-64.
6. Shuhaiber JH, Evans AN, Massad MG, Geha AS. Mechanisms and future directions for prevention of vein graft failure in coronary bypass surgery *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:387-396
7. Domingos Savio Ramos De Souza. Harvesting of Saphenous Vein for Coronary Artery Bypass Grafting: An Improved Technique that Maintains Vein Wall Integrity and Provides a High Early Patency Rate. Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy (Faculty of Medicine) in Thoracic Surgery presented at Uppsala University in 2002
8. Bourassa MG, Fisher LD, Campeau L, Gillespie MJ, McConney M, Lespérance J. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences. *Circulation* 1985;72(Suppl):75-8

9. Hill RA, Boland A, Dickson R, Dündar Y, Haycox A, McLeod C, Mujica Mota R, Walley T, Bagust A. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11(46):iii, xi-221.
10. Gansera B, Schmidler F, Angelis I, Kiask T, Kemkes BM, Botzenhardt F. Patency of internal thoracic artery compared to vein grafts - postoperative angiographic findings in 1189 symptomatic patients in 12 years. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55(7):412-7.
11. Tavilla G, Kappetein AP, Braun J, Gopie J, Tjien AT, Dion RA. Long-term follow-up of coronary artery bypass grafting in three-vessel disease using exclusively pedicled bilateral internal thoracic and right gastroepiploic arteries. *Ann Thorac Surg* 2004;77(3):794-9.
12. Mangoush O, Athanasiou T, Nakamura K, Johnson P, Smoienski R, Sarathchandra P, Oury T, Chester AH, Amrani M. Antioxidant properties of the internal thoracic artery and the radial artery. *Heart Lung Circ* 2008;17(1):40-7.
13. Hamilton CA, Berg G, McIntyre M, Mcphaden AR, Reid JL, Dominiczak AF. Effects of nitric oxide and superoxide on relaxation in human artery and vein. *Atherosclerosis*. 1997;133(1):77-86.
14. Lüscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, von Segesser L, Yang ZH, Turina M, Grädel E, Weber E. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Engl J Med*. 1988;319(8):462-7.
15. Barner HB. Remodeling of arterial conduits in coronary grafting. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(4):1341-5.
16. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(2):248-58.
17. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Woods EL, Stewart RW, Golding LA, Goormastic M, Taylor PC. Reoperation for coronary atherosclerosis. Changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg*. 1990;212(3):378-85
18. Guo-Wei He *Arterial Grafting for Coronary Artery Bypass Surgery, Second Edition* 2006 New York Springer –Verlag

19. Chello M, Mastroroberto P, Frati G, Patti G, D'Ambrosio A, Di Sciascio G, Covino E. Pressure distension stimulates the expression of endothelial adhesion molecules in the human saphenous vein graft. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(2):453-8
20. Schlitt A, Pruefer D, Buerke U, Russ M, Dahm M, Oelert H, Werdan K, Buerke M. Neutrophil adherence to activated saphenous vein and mammary endothelium after graft preparation. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(4):1262-8.
21. Frohlich JJ. Lipoproteins and homocysteine as risk factors for atherosclerosis: assessment and treatment. *Can J Cardiol* 1995;11:18-23.
22. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997;277:1775-1781.
23. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 1999;100:335-338.
24. Dalery K, Luier S, Selhup J, Latour Y. Homocysteine and Coronary Artery Disease in French Canadian Subject: Relation With Vitamins B12, B6, Pyridoxal Phosphate, and folate. *Am J Cardiol.* 1995;75:1107-1111.
25. Beck CS. Coronary artery disease: physiologic concepts; surgical operation. *Ann Surg.* 1957;145(4):439-460
26. Vineberg M. The Vineberg operation. I. Revascularization of the heart, *J.A.M.A.* 1966;195:(Suppl 21):43-47.
27. Shirey EK, Sones FM Jr. Arteriography was undertaken to exclude coronary artery disease. *Circulation* 1960;22:81-2
28. Senning A. Strip grafting in coronary arteries: Report of a case. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1961;41:542
29. Goetz R.H, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum ring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:378-386.
30. Kolessov VI. Mammary artery- coronary artery anastomosis as. method of treatment of angina pectoris. *Cardiovasc Surg* 1964;5:292-97.

31. Favaloro R.G. Saphenous vein autograft. Replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-339
32. Favaloro R.G. Effler D.B., Groves L.K. Severe segmental obstruction of the left main coronary artery and its divisions: surgical treatment by the saphenous vein graft technic. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;60:469.
33. Bailey CP, Hirose T. Successful internal-mammary coronary arterial anastomosis using a 'minivascular' suturing technic. *Int Surg* 1968;49:416-27.
34. Flamme I, Risau W. Induction of vasculogenesis and going coronary bypass surgery: *Engl J Med* 1971;285:1182-1186.
35. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
36. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6
37. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internathoracic-artery graft--effects on survival over a 15 year period. *N Eng J Med* 1996;334:216-219
38. ERENTÜRK S. Koroner Bypass Operasyonlarında Greft Seçimi, *GKD Derg* 1997;5:145-155
39. Van Son JAM, Smedts FM, Yang C-Q, He G-W. Morphometric study of the right gastroepiploic and inferior epigastric artery. *Ann Thorac Surg* 1997;63:709-15.
40. Suma H, Wanibuchi Y, Terada Y, Fukuda S, Takayama T, Furuta S. The right gastroepiploic artery graft: clinical and angiographic midterm results in 200 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:615-23.
41. Mills N, Piggot J. Arterial conduits for coronary artery bypass. *Operative Techniques Cardiac Thorac Surg* 1996;1:172-84.
42. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703-7.
43. Marx R, Clahsen H, Schneider R, Sons H, Klein RM, Gülker H. Histomorphological studies of the distal internal thoracic artery which

- support its use for coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis*. 2001;159(1):43-8
44. Chardigny C, Jebara VA, Acar C, et al. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary artery and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation* 1993;88(Suppl II):II-115-27.
 45. He G-W, Yang C-Q. Comparison among arterial grafts and coronary artery. An attempt at functional classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:707-15.
 46. He G-W, Acuff TE, Yang C-Q, Ryan WH, Mack MJ. Functional comparison between the human inferior epigastric artery and internal mammary artery: similarities and differences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:13-20.
 47. Mozes G, Gloviczki P. Venous embryology and Anatomy In *The Vein Book* Edit. John J. Bergan Chp 2 2007;15-25
 48. Griffith TM. Studies of endothelium-derived relaxant factors (EDRF), its nature and mode of action. *Eur Heart J* 1985;6:37-49.
 49. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol* 1987;92:181-7.
 50. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Late results of conventional versus all-arterial revascularization based on internal thoracic and radial artery grafting. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):19-26
 51. Suma H, Tanabe H, Takahashi A, Horii T, Isomura T, Hirose H, Amano A. Twenty years experience with the gastroepiploic artery graft for CABG. *Circulation*. 2007;116(Suppl 11):188-91
 52. Buche M, Schroeder E, Gurné O, Chenu P, Paquay JL, Marchandise B, Eucher P, Louagie Y, Dion R, Schoevaerds JC. Coronary artery bypass grafting with the inferior epigastric artery. Midterm clinical and angiographic results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(3):553-9.
 53. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up

- of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(3):616-26.
- 54.** Mehta D, Izzat MB, Bryan AJ, Angelini GD. Towards the prevention of vein graft failure. *Int J Cardiol.* 1997;62(Suppl 1):55-63.
- 55.** Tsui JC, Souza DS, Filbey D, Karlsson MG, Dashwood MR. Localization of nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested with a novel "no-touch" technique: potential role of nitric oxide contribution to improved early graft patency rates. *J Vasc Surg.* 2002;35(2):356-62.
- 56.** Dobrin PB, Littooy FN, Golan J, Blakeman B, Fareed J. Mechanical and histologic changes in canine vein grafts. *J Surg Res.* 1988;44(3):259-65.
- 57.** Bryan AJ, Angelini GD. The biology of saphenous vein graft occlusion: etiology and strategies for prevention. *Curr Opin Cardiol.* 1994;9(6):641-9.
- 58.** Roubos N, Rosenfeldt FL, Richards SM, Conyers RA, Davis BB. Improved preservation of saphenous vein grafts by the use of glyceryl trinitrate-verapamil solution during harvesting. *Circulation.* 1995;92(Suppl 9):31-6.
- 59.** Chello M, Mastroberto P, Frati G, Patti G, D'Ambrosio A, Di Sciascio G, Covino E. Pressure distension stimulates the expression of endothelial adhesion molecules in the human saphenous vein graft. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(2):453-8
- 60.** Thatte HS, Khuri SF. The coronary artery bypass conduit: I. Intraoperative endothelial injury and its implication on graft patency. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(6):2245-52
- 61.** Dobrin PB, Littooy FN, Endean ED. Mechanical factors predisposing to intimal hyperplasia and medial thickening in autogenous vein grafts. *Surgery.* 1989;105(3):393-400.
- 62.** Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand* 1987;715(Suppl):123-9.
- 63.** Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003;79:195-200.
- 64.** Tsui JC, Dashwood MR. Recent strategies to reduce vein graft occlusion: a need to limit the effect of vascular damage. *Atherosclerosis.* 2002;160(2):297-304.

65. Westerband A, Crouse D, Richter LC, Aguirre ML, Wixon CC, James DC, Mills JL, Hunter GC, Heimark RL. Vein adaptation to arterialization in an experimental model. *J Vasc Surg.* 2001;33(3):561-9.
66. Dilley RJ, McGeachie JK, Prendergast FJ. A review of the histologic changes in vein-to artery grafts, with particular reference to intimal hyperplasia. *Arch Surg* 1988;123:691-6.
67. Allaire E, Clowes AW. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(2):582-91.
68. Ross R, Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
69. Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis. A perspective for the 1990s, *Nature* 1993;362:801-9.
70. Fortunato G, Di Taranto MD. Polymorphisms and the expression of genes encoding enzymes involved in cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta.* 2007;381:21-25
71. Antioksidan Mekanizmadada Glutatyonun Rolü. *T Klin J Med Sci* 2002;22:442-448.
72. Halliwell B. Free radicals and antioxidant: a personal view. *Nutr. Rev.* 1994;52:253-265.
73. Peskin A V. Interactions of reactive oxygen species as cellular Messenger. *C Chem. Biol.* 1995;2(7):437-445.
74. Hogg N. Free radicals in Disease. *Sem Rep. Endocrine.* 1998;16(4):241-248.
75. Tamer L, Polat G, Eskandari G, Ercan B, Atik U. Serbest Radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;1:52-58.
76. Colletti L. M., Remick D.G., Burtch G. D., Kunkel S. L., Strieter R. M., Campbell D. A. J.: Role of tumor necrosis factor-alfa in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in rat. *J. Clin Invest* 1990;85:1936-1943.
77. Schmekel B., Karlsson S. E., Linden M., Sundström C., Tegner H., Venge P.: Myeloperoxidase in human lung lavage: a marker of local neutrophil activity , inflammation 1990;14: 447-454.
78. Arnhold J. Properties, functions, and secretion of human myeloperoxidase. *Biochemistry (Mosc),* 2004;69(1):4-9

79. Onat T, Emerk K, Szmen EY. İnsan biyokimyası. 1. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2002.
80. Esterbauer H, Wag G, Pulil H. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. Br Med Bull, 1993;49(3):566-576.
81. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı, Konya. Mimoza Basım, Yayım ve Dağıtım AŞ, 1995
82. Sevanian A, Hochstein P. Mechanism and consequences of lipid peroxidation in biological systems. Ann Rev Nutr, 1985;5:365-390
83. Craig ve ark., 1986; Akkuş, 1995; Gutteridge, 1995; Fırat, 1997; Dikici, 1999; Yanbeyi, 1999.
84. Bruce AF, Crapo JD. Biology of Disease. Free Radicals and Tissue Injury. Lab Invest. 1982;47(5):412-426.
85. Köse K, Dogan P. Lipid Peroksidasyonu. Erciyes Tıp Dergisi. 1992;340-350.
86. Yagi K. Lipid Peroxides and Human Diseases. Chem. and Phy of Lipids 1987; 45:337-351.
87. Slater T. F: Overview of Methods Used for Detecting Lipid Peroxidation Methods in Enzymology 1984;105:283-293.
88. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Yayınları, 1995:1-47.
89. Taşkıran A, Eskiocak S, Çıkırıkçioğlu M, Ege M, Duran E. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Öncesindeki Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeylerinin İskemi-Reperfüzyon Hasarı İle İlişkisi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi 2005;22(1):16-22
90. Golowich SP, Kaplan SD: Methods in enzymology, Aca. Press İnc, vol II, New York, 1955:769.
91. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. Edited by D. Armstrong. Free Radicals in Diagnostic Medicine. Plenum Press, New York, 1994:1-15.
92. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. Clin Sci. 1993; 84:407-12.

- 93.** SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows, Release 11.5.1, Standard Version, Copyright © SPSS Inc., 1989-2002, <http://www.spss.com>.
- 94.** Microsoft Office Standard Edition for Students and Teachers, Microsoft® Office Excel 2003 (11.8134.8132) SP2, 1983-2003 Microsoft Corporation, <http://office.microsoft.com/tr-tr/default.aspx>.
- 95.** Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):544-51
- 96.** Suma H, He GW. Arterialization in coronary artery surgery in Japan and Hong Kong. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;14(4):346-53.
- 97.** Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadius M; Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):766-74.
- 98.** Grondin CM, Campeau L, Lespérance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation.* 1984;70(Suppl):208-12.
- 99.** Keller AM, Clancy RM, Barr ML, Marboe CC, Cannon PJ. Acute reoxygenation injury in the isolated rat heart: role of resident cardiac mast cells. *Circ Res.* 1988;63(6):1044-52
- 100.** Yapici D, Altuncan Z, Ozeren M, Bilgin E, Balli E, Tamer L, Doruk N, Birbicer H, Apa D, Oral U. Effects of levosimendan on myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(1):8-14.
- 101.** Kaplan S, Morgan JA, Bisleri G, Cheema FH, Akman HO, Topkara VK, Oz MC. Effects of resveratrol in storage solution on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis in vein grafts. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(5):1773-8.
- 102.** Starkopf J, Tamme K, Zilmer M, Talvik R, Samarutel J. The evidence of oxidative stress in cardiac surgery and septic patients: a comparative study. *Clin Chim Acta* 1997;262:77-88.

- 103.** Starkopf J, Zilmer K, Vihalemm T, Kullisaar T, Zilmer M, Samarutel J.
Time course of oxidative stress during open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;29:181-6.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AP	Angina Pektoris
EDRF	Endothelium-Derived Relaxing Faktör
GEA	Gastroepiploik Arter
GSH	Glutasyon
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HE	Hematoksilen Eozin
ICAM	İntersellüler Adezyon Molekülü
IL	İnterlökin
İEA	İnferior Epigastrik Arter
İTA	İnternal Torasik Arter
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KABG	Koroner Arter By pass Greftleme
LAD	Left Anterior Descending
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDA	Malondialdehit
MPO	Myeloperoksidaz
MI	Miyokard İnfarktüsü
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
PGI	Prostaglandin
PTCA	Perkütan Transluminal Koroner Anjioplasti
PUFA	Poliansatüre Yağ Asitleri
RA	Radial Arter
SOD	Süperoksitdismutaz
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SV	Safen Ven
TAK	Total Antioksidan Kapasite
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Kohort Çalışması
TKD	Türk Kalp Derneği'nin
TNF	Tümör Fekrozis Faktör

VCAM

Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

VLDL

Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1: Endotel Hasarlanması ve Sonuçları.....	19
Şekil 2: Doku MPO ve doku MDA değerlerinin grafiksel dağılımı.....	31
Şekil 3: Doku MPO değerlerinin %95 güven aralığında karşılaştırılması.....	32
Şekil 4: Doku MDA değerlerinin %95 güven aralığında karşılaştırılması.....	32
Resimler	
Resim 1: Greftlerdeki Atheroskleroz Gelişimi ve Sonuçları.....	20
Resim 2: Lipid Peroksidasyonu.....	24
Resim 3: SV'nin mikroskopik incelenmesi.(x40 büyütme).....	34
Resim 4: SV'nin mikroskopik incelenmesi.(x200büyütme).....	34
Resim 5: İTA'nın mikroskopik incelenmesi.(x40 büyütme).....	35
Resim 6: İTA'nın mikroskopik incelenmesi.(x200 büyütme).....	35
Resim 7: SV'nin Toludin Mavisi ile incelenmesi.(x40 büyütme).....	36

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Koroner By-Pass Operasyonlarında Kullanılan Greftler.....	12
Tablo 2: Doku MPO ve MDA değerlerinin dağılımları.....	30
Tablo 3: Doku MPO ve MDA ortalama değerleri ve Standart Sapmaları.....	30
Tablo 4: Doku MPO ve MDA değerleri ile serum TAK değerlerinin korelasyonu.....	33