

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

**KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE KULLANILAN**  
**İTERNAL MAMMARİAN ARTER, RADİAL ARTER VE**  
**SAFEN VEN GREFTLERİNDE ENDOTELYAL OX-LDL**  
**RESEPTÖR MİKTARLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Oğuz ARSLANTÜRK**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2020 Kasım**



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE KULLANILAN  
İTERNAL MAMMARİAN ARTER, RADİAL ARTER VE  
SAFEN VEN GREFTLERİNDE ENDOTELYAL OX-LDL  
RESEPTÖR MİKTARLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Oğuz ARSLANTÜRK

UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman Öğretim Üyesi  
Prof.Dr.Murat Güvener

ANKARA  
2020 Kasım

## ETİK ONAY SAYFASI

‘‘Koroner Bypass Cerrahisinde Kullanılan İnternal Mammarian Arter, Radial Arter ve Safen Ven Greftlerinde Endotelyal Ox-LDL Reseptör Miktarlarının Karşılaştırılması’’ başlıklı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda görev yapmakta olan Dr. Oğuz Arslantürk’ün uzmanlık tezi olmak üzere hazırlanmış olan proje, T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nca 07 Mayıs 2019 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve 2019/12-35 karar numarası, GO 18/1134 proje numarası ile etik olarak uygun bulunmuştur.

## ONAY

Araş. Gör. Dr. Oğuz ARSLANTÜRK tarafından hazırlanan ‘‘**Koroner Bypass Cerrahisinde Kullanılan İnternal Mammarian Arter, Radial Arter ve Safen Ven Greftlerinde Endotelyal Ox-LDL Reseptör Miktarlarının Karşılaştırılması**’’ başlıklı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi onayı ile yapılmış bu alışma, 16 Kasım 2020 tarihinde yapılan savunma sınavı sonrası oybirliği ile başarılı bulunarak jürimiz tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murat GÜVENER  
Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi  
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Hacettepe Üniversitesi  
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı  
Başkanı

Prof. Dr. Erkan İRİZ

Gazi Üniversitesi  
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve çalışmanın her aşamasında yanımda olan, saygıdeğer tez danışmanı hocam Sn. Prof. Dr. Murat Güvener'e,

İyi bir cerrah olmam için emeklerini esirgemeyen, kişiliğinden ve insanıyetinden çok şey öğrendiğim, en zor zamanlarımda manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli hocam Sn. Prof. Dr. Rıza Doğan'a,

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca en iyi eğitimi almam için büyük çaba sarfeden, gerekli tüm kolaylıkları sağlayan, desteğini ve ilgisini esirgemeyen, bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük emeği bulunan Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı, saygıdeğer hocam Sn. Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a,

Engin bilgisi ve tecrübeleri ile yol gösterici olan, asistanlığımın boyunca desteğini esirgemeyen, yetişmemde büyük emekleri geçen Sn. Prof. Dr. Metin Demircin'e,

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Sadi Kaplan ve Sn. Prof. Dr. Mustafa Kerem Vural'a,

Eğitimime büyük katkıları olan, üzerimde emeği yadsınamayacak kadar fazla olan Sn. Prof. Dr. Recep Oktay Peker'e,

Değerli katkılarından dolayı tez jüri üyesi Sn. Prof. Dr. Erkan İriz'e,

Cerrahideki özen ve sabrı öğrendiğim, bilgi deneyim ve emeklerini esirgemeyen değerli abim Uzm. Dr. Ahmet Aydın'a,

Eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili abilerim Uzm. Dr. Timuçin Sabuncu ve Uzm. Dr. Onur Saydam'a

Bu zorlu süreçte beni yalnız bırakmayan, çalışmaktan büyük mutlu olduğum asistan arkadaşlarım, kardeşlerim, Dr. İlkin Guliyev, Dr. Can Kerestecioğlu, Dr. Burak Ateşsaçan, Dr. Furkan Gül, Dr. Melis Çoşkun, Dr. Büşra Mısır ve Dr. Ragsana Mahmudova'ya,

Birlikte çalıştığımızdan onur ve mutluluk duyduğum, eğitimime sonsuz katkılarda bulunan Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve dost olarak kazandığım tüm uzman ve asistanlarına,

Tezime yapmış olduğu çok değerli katkılarından, çalışmanın her aşamasında yanımda olan, sonsuz destek ve anlayışından dolayı Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ğretim üyesi Sn. Doç. Dr. Naciye Dilara Zeybek ve Dr.Kübra Simay Aydın'a,

Bu çalışmanın yürütülmesindeki katkılarından dolayı ve beni hiçbir zaman geri çevirmeyen, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Temel Onkoloji Anabilim Dalı ğretim üyesi Sn. Doç. Dr. Hande Canpınar'a

Tezime olan destekleri için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve asistanlığım boyunca kliniğimizde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, sekreter ve sağlık personeline,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutlu olduğum Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Meral Kanbak ve Sn. Prof. Dr. Bilge elebioğlu başta olmak üzere, bütün asistanları, ameliyathane teknisyenleri, anestezi teknikerleri, perfüzyonistler ve hemşirelere,

Tüm yaşamım boyunca hak ve emekleri asla ödeyemeceğim, beni bu günlere getiren canım annem Adalet Arslantürk, canım babam Yakup Arslantürk'e

Her zaman yanımda olan canım kardeşim Dr. Duygu Arslantürk'e

Son olarak, hayatımın her alanında olduğu gibi, tez çalışmamı hazırlarken de her aşamasında bana yardımcı olan, fedakarlıktan kaçınmayan, sonsuz sevgi ve anlayışla destek olan sevgili eşim Deren Arslantürk ve geceleri beni yalnız bırakmayan canımdan çok sevdiğim biricik kızım Asel Arslantürk'e,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Oğuz Arslantürk

## ÖZET

**Dr. Oğuz Arslantürk. Koroner Bypass Cerrahisinde Kullanılan İnternal Mammarian Arter, Radial Arter ve Safen Ven Greftlerinde Endotelial OX-LDL Reseptör Miktarlarının Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Ankara 2020.** Dünyada bir numaralı ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklar, bunlarında en başında koroner arter hastalığı gelmektedir ve en etkili tedavi yöntemlerinden biride Koroner Arter Bypass Greftleme (KABG) operasyonudur. Dünyada ve ülkemizde KABG için en çok kullanılan üç damar İnternal Mammarian Arter (İMA), Radial Arter (RA) ve Safen Ven (SV) greftleridir. KABG başarısı greftin uzun dönem açık kalmasına, hastanın yaşam kalitesi bozmadan yaşam süresinin uzamasına bağlıdır. Greftlerin başarısızlığından öncelikle ateroskleroz sorumludur. Plazma LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) konsantrasyonu artması ile ateroskleroz riskide doğru oranda artar. LDL dolaşımdaki kolesterolün çoğunu LDLR (LDL reseptörü) aracılı endositoz ile hepatik ve ekstrahepatik dokulara taşır. LDLR disfonksiyonu, LDL'nin dolaşımdaki kanda tutulmasına ve vasküler duvarlarda lipid birikmesine yol açar ve sonunda ateroskleroza neden olur. Diğer taraftan hasarlı endotelden LDL damar duvarına girdikten sonra, LDL serbest radikallerle oksitlenir ve aterosklerozun patolojik sürecini başlatır. Oksitlenmiş LDL daha sonra LOX-1 (Lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1) yoluyla sabit doku makrofajları tarafından emilir, böylece lipid dolu köpük hücrelerine dönüştürülür. Köpük hücre grupları endoteliumun altında birikir ve aterosklerozun ilk lezyonu yağlı çizgilenmeler haline gelir. Çalışmamızda; İMA, RA ve SV'nin LDLR, LOX-1 reseptörü üzerinden birbirine üstünlüklerini görmeyi amaçladık.

Çalışmamızda İMA, RA ve SV greftlerinin her birinin de bypass cerrahisinde kullanılacak 21 hastadan oluşturduk. Cerrahi sırasında arta kalan damar parçalarını kullandık. Endotel hücreleri belirtmek için CD31 kullandık. Greftler arasında CD31+ olan endotelial LOX-1, kültürde üretilen bütün hücrelerden LOX-1 ekspresyonu ve CD31+ olan endotelial LDLR değerlendirdik. İlk başta greftler ile reseptör arasında anlamlı bir ilişkisi göremedik ( $p>0,05$ ). Fakat alt gruplara ayırdıkça çarpıcı sonuçlar bulduk. Çalışmamızda İMA'da CD31+&LOX-1+ yüzdesini kadınlarda erkeklere göre



daha yüksek bulduk ( $p=0,019$ ). Cinsiyet üzerine bir diğer sonuç ise kadınlarda safen vende CD31+&LDLR+ yüzdesinin anlamlı olarak düşük bulduk ( $p=0,002$ ). Kadınlarda İMA'nın ve SV'nin erkeklere göre daha kötü olduğunu söyleyen çalışmalar mevcut olsada ileride yapılacak çalışmalar için yol gösteren bir sonuç bulduk. Safen ven de LOX-1+ yüzdesi hipertansiyonu olanlarda anlamlı yüksek bulduk ( $p=0,040$ ). Safen vende CD31+&LDLR+ reseptör yüzdesini hipertansiyonu olan hastalarda düşük bulduk ( $p=0,014$ ). Sigara kullananlarda radial arterdeki LOX-1 anlamlı derecede yüksek bulduk ( $p=0,015$ ). Bu sonuç literatürü destekleyen radial arter-sigara ilişkisini gösterdi. Gelecekte yapılacak olan randomize kontrollü çalışmalara öncü olabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızda çarpıcı bir sonuç ise HDL düzeyi ile reseptörler arasında bulduk. HDL düzeyi ile İMA'da endotelial LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,414$ ,  $p=0,040$ ). HDL değerlerinin ile greftlerin LOX-1 ekspresyonu arasında pozitif anlamlı korelasyon bulduk. Safen ven'de pozitif anlamlı korelasyon ( $r=0,609$ ,  $p=0,005$ ), Radial arter'de pozitif orta şiddette anlamlı bir korelasyon ( $r=0,488$ ,  $P=0,029$ ), İMA'da pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon bulduk ( $r=0,530$ ,  $P=0,016$ ). Çalışmalarda modifiye HDL'nin LOX-1 bağlandığı gösterilmiştir. Çalışmamız da yer alan hastaların tamamını koroner arter hastalığı tanısı alan grup oluşturmaktadır. Bu hastaların da fonksiyonel olmayan HDL'ye sahip olduğunu düşünmekteyiz. Greft türlerinin tamamının hücre kültüründeki LOX-1 ekspresyonu ile korelasyon sağladığını görmekteyiz. Literatürde safen ven, radial arter ve İMA'daki LOX-1 reseptör sayısını HDL ile korelasyon gösteren çalışma yoktur. Çalışmamızın bu konuda öncü olacağı kanaatindeyiz.

Greftlerinin birbirine üstünlükleri uzun yıllardır tartışmaya devam edilecektir. Koroner bypass cerrahisinde kullanılan greftlere farklı bir bakış gösterdiğimizize ve gelecekteki yeni çalışmalara yol gösterici olduğuna inanıyoruz.

**Anahtar kelimeler:**Koroner arter bypass greftleme KABG, LOX-1, LDLR, ateroskleroz, HDL, LDL, İMA, Radial arter, Safen ven

**Destekleyen Kuruluş:** T.C. Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi,Lisansüstü Tez Projesi,Proje No:TTU-2019-18259

## ABSTRACT

**Oğuz Arslantürk, MD. Comparison Of The OX-LDL Receptor Quantities In Internal Mammarian Artery, Radial Artery And Safen Vein Grafts In Coronary Bypass Surgery, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery Graduate Thesis, Ankara 2020.** The number one cause of death in the world is cardiovascular diseases, the leading cause of these is coronary artery disease and one of the most effective treatment methods is Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) operation. The three most commonly used grafts for CABG in the world and in our country are Internal Mammarian Artery (IMA), Radial Artery (RA) and Saphena Vein (SV) grafts. The success of CABG depends on the long-term patency of the grafts and the prolongation of the patient's life span without impairing the quality of life. Atherosclerosis is primarily responsible for the failure of the grafts. With the increase in plasma LDL (low density lipoprotein) concentration, the risk of atherosclerosis increases in direct proportion. LDLR (LDL receptor) carries most of the LDL circulating cholesterol to hepatic and extrahepatic tissues by mediated endocytosis. LDLR dysfunction leads to retention of LDL in circulating blood and lipid accumulation in the vascular walls, eventually causing atherosclerosis. On the other hand, after LDL enters the vascular wall from the damaged endothelium, LDL is oxidized by free radicals and initiates the pathological process of atherosclerosis. The oxidized LDL is then absorbed by the fixed tissue macrophages via LOX-1 (lectin like low density lipoprotein receptor-1), thus transforming into lipid-filled foam cells. Foam cell groups accumulate under the endothelium and the first lesion of atherosclerosis becomes fatty streaks. In our study; we aimed to see the advantages of IMA, RA and SV over the LDLR, LOX-1 receptor.

In our study; we consisted of 21 patients who were diagnosed with CAD and decided to treat CABG, all of whom will be used in bypass surgery by means of IMA, RA and SV. We used the remaining vessel fragments during surgery. We used CD31 to identify endothelial cells. We evaluated endothelial LOX-1, which is CD31 + among grafts, LOX-1 expression from all cells produced in culture, and endothelial LDLR, which is CD31 +. At first, we could not see a significant relationship between the grafts and the receptor ( $p > 0,05$ ). But as we looked into subgroups, we found striking results. In our study, we found that the percentage of CD31+&LOX-1 in IMA was higher in

women than in men ( $p=0,019$ ). Another result on gender is that we found a significantly lower percentage of CD31+&LDLR+ in the saphenous vein in women ( $p=0,002$ ). Although there are studies stating that IMA and SV are worse in women compared to men, we found a guiding result for future studies. We found that the percentage of LOX-1 receptors in the saphenous vein was significantly higher in those with hypertension ( $p=0,040$ ). We found that the percentage of receptors for CD31+&LDLR+ cells in the saphenous vein was low in patients with hypertension ( $p=0,014$ ). We found that LOX-1 in the radial artery was significantly higher in smokers ( $p=0,015$ ). This result demonstrated the radial artery-smoking relationship supporting the literature. We believe that to be a pioneer randomized controlled trials which will be held in the future. In our study, we found another striking result between HDL level and receptors. A strong positive correlation was found between the HDL level and the receptor percentage of CD31+/LOX-1+ cells in IMA ( $r=0,414$ ,  $p=0,040$ ). A positive significant correlation between HDL values and the percentage of LOX-1+ in the saphenous vein ( $r=0,609$ ,  $P=0,005$ ), a positive moderate correlation in the radial artery ( $r=0.488$ ,  $P=0.029$ ), a moderate positive correlation in IMA ( $r=0.530$ ,  $P=0.016$ ) was found. Studies have shown that modified HDL binds to LOX-1. All of the patients in our study are the group diagnosed with coronary artery disease. We think that these patients have dysfunctional HDL. We see that all graft types correlate the LOX-1+ receptor percentage in all cells in cell culture. There is no study in the literature that correlates the number of LOX-1 receptors in the saphenous vein, radial artery and IMA by means of HDL. We believe that our study will be a pioneer in this regard.

The advantages of the grafts to each other will continue to be discussed for many years. We believe that we show a different view of the grafts used in coronary bypass surgery and we will guide new studies in the future.

**Keywords:** Coronary artery bypass grafting CABG, LOX-1, LDLR, atherosclerosis, HDL, LDL, IMA, Radial artery, Saphenous vein

**Supporting Organization:** T.C. Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit, Graduate Thesis Project, Project No: TTU-2019-18259

**İÇİNDEKİLER**

	<b>SAYFA</b>
ETİK ONAY SAYFASI	iii
ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xviii
TABLolar	xxii
<b>1</b> GİRİŞ	<b>1</b>
<b>2</b> GENEL BİLGİLER	<b>3</b>
2.1 Ateroskleroz	3
2.2 Ateroskleroz Oluşumu İçin Hipotezler	4
2.2.1 Lipid Hipotezi	4
2.2.2 Hasara Yanıt Hipotezi	7
2.2.3 Monoklonal Hipotezi	8
2.2.4 İnflamasyon Teorisi	8
2.3 Lipid Metabolizması	11
2.3.1 LDL Reseptörü	12
2.4 Çöpçü Reseptörler	15
2.4.1 LOX-1 ve Aterosklerozla İlişkisi	16

2.5	Koroner Arter Hastalığı	22
2.5.1	Koroner Arter Anatomisi ve Fizyolojisi	24
2.6	Koroner Arter Bypass Greftleme Cerrahisi	26
2.6.1	Greftler	33
2.6.2	Sol İnternal Mammarian Arter	34
2.6.3	Radial Arter	36
2.6.4	Safen Ven	38
2.6.5	Diğer Greftler	39
2.7	Greft Seçimi ve Açıklık Kalma Oranları	40
3	BİREYLER VE YÖNTEM	49
3.1	Etik Kurul Onayı	49
3.2	Olgu Seçimi	49
3.3	Verilerin Toplanması	49
3.4	Cerrahi Prosedür ve Materyallerin Alınması	50
3.4.1	Hücre Kültürü- Endotel hücre izolasyonu	50
3.4.2	Flow-sitometri	51
3.4.3	İmmünfloresan işaretleme	52
3.5	İstatiksel Analiz	63
4	BULGULAR	64
5	TARTIŞMA	86
6	SONUÇ VE ÖNERİLER	97
7	KAYNAKLAR	103

## KISALTMALAR

<b>AATS</b>	Amerikan Göğüs Cerrahisi Derneği
<b>ABC</b>	Yaş, Biyobelirteçler, Klinik Geçmiş
<b>ACAT</b>	açıl kolesterol açıl tranferaz
<b>ACE</b>	Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>AKS</b>	Akut koroner sendrom
<b>apo</b>	Apolipoprotein
<b>ark.</b>	arkadaşları
<b>ART</b>	<i>Arterial Revascularization Trial</i>
<b>ATLANTIC</b>	<i>Arterial Grafting International Consortium</i>
<b>AV</b>	Atriyoventriküler
<b>BİMA</b>	Bilateral İnternal Mammarian Arter
<b>CA</b>	Sirkumfleks arter
<b>CARDİA</b>	<i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>
<b>CHA2DS2-VASc</b>	Kardiyak yetmezlik, Hipertansiyon, Yaş>_75 (Çift), Diyabet, İnme (Çift) - Vasküler hastalık, 65-74 Yaş ve Cinsiyet kategorisi (Kadın)
<b>cm</b>	Santimetre
<b>DAG</b>	Diaçilgliserol
<b>DAPT</b>	İkili antitrombosit tedavi
<b>dL</b>	Desilitre
<b>EACTS</b>	Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği
<b>ESC</b>	Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>EuroSCORE II</b>	Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sistemi 2
<b>FFA</b>	Serbest Yağ Asitleri
<b>FFR</b>	Fraksiyone akım rezervi

<b>FH</b>	Ailesel Hiperkolesterolemi
<b>G6PD</b>	Glukoz-6- fosfat dehidrogenaz
<b>GIS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>gr</b>	Gram
<b>GRACE</b>	Global Akut Kayıt Defteri Koroner Olaylar
<b>H1</b>	Histamin reseptörü-1
<b>H2O2</b>	Hidrojen peroksit
<b>HAS-BLED</b>	Hipertansiyon, Anormal böbrek / karaciğer fonksiyonu, İnme, Kanama öyküsü veya yatkınlığı, Labil INR, Yaşlı, Uyuşturucu / alkol
<b>HMG-CoA</b>	$\beta$ -Hydroxy $\beta$ -methylglutaryl-CoA
<b>hs-CRP</b>	high sensitif C-Reaktif Protein
<b>IDL</b>	Ara Yoğunluklu Lipoprotein
<b>İEA</b>	İnferior Epigastrik Arter
<b>iNOS</b>	Nitrik Oksit Sentaz
<b>İTA</b>	İnternal Torasik Arter
<b>JACC</b>	<i>Journal of the American College of Cardiology</i>
<b>JAMA</b>	<i>The Journal of the American Medical Association</i>
<b>KABG/CABG</b>	Koroner Arter Bypass Greftleme
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>kcal</b>	Kilokalori
<b>kDa</b>	Kilodalton
<b>kj</b>	Kilojoule
<b>KKH</b>	Koroner kalp hastalığı
<b>KPB</b>	Kardiyopulmoner bypass

<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalıklar
<b>L</b>	Litre
<b>LAD</b>	Sol Ön İnen Arter
<b>LCx</b>	Sol Sirkumfleks Arter
<b>LDL</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LDE</b>	LDL bileşimini taklit eden kolesterolden zengin bir nanoemülsiyonu
<b>LİMA</b>	Sol İnternal Mammarian Arter
<b>LM</b>	Sol ana koroner arter
<b>LMCA</b>	Sol ana koroner arter
<b>LOX-1</b>	Lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1
<b>LP</b>	Lipoprotein
<b>LPL</b>	Lipoprotein Lipase
<b>LRP</b>	LDL reseptörü ile ilişkili protein
<b>LV</b>	Sol ventrikül
<b>MAG</b>	Monoaçilgliserol
<b>MAP</b>	<i>Mitogen Activates Protein</i>
<b>Max</b>	Maksimum değer
<b>mg</b>	Miligram
<b>MI</b>	Miyokard İnfarktüsü
<b>Min</b>	Minumum değer
<b>mm</b>	Milimetre
<b>mmol</b>	milimol
<b>MMP</b>	Matriks metalloproteinazlar



<b>MS</b>	Metabolik Sendrom
<b>NADPH oksidaz</b>	nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz
<b>NLR</b>	Nötrofil/Lenfosit oranı
<b>NF-κB</b>	Nuclear Faktör kappa B
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>O<sub>2</sub></b>	oksijen
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	süperoksit anyon
<b>O<sub>3</sub></b>	ozon
<b>OH<sup>-</sup></b>	hidroksit iyonu
<b>OM</b>	Obtuse marjinal arter
<b>OPKABG</b>	Pompasız koroner arter bypass greftleme
<b>Ox-LDL</b>	Okside düşük younluklu lipoprotein
<b>örn</b>	örneğin
<b>PCSK9</b>	Proprotein konvertaz subtilisin / keksin tip-9
<b>PD</b>	Posterior inen
<b>PDA</b>	Arka inen arter (posterior desendan arter)
<b>PKG/PCI</b>	Perkütan koroner girişim
<b>PLD</b>	Posterior lateral dal
<b>PPARγ</b>	peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör γ
<b>PRECISE-DAPT</b>	Kanamayı Önceden Belirlemek Komplikasyonlar Stent implantasyonu ve sonrasında Çift Anti-Trombosit Tedavisi uygulanan hastalarda;
<b>RA</b>	Radial arter
<b>RADIAL</b>	<i>Radial Artery Database International Alliance</i>
<b>RAPCO</b>	Radial Arter Açıklığı ve Klinik Sonuçlar

<b>RAPS</b>	Radial Arter Açıklık Çalışması
<b>RC/RCA</b>	Sağ koroner arter
<b>RİMA/RİTA</b>	Sağ internal mammarian arter
<b>RKÇ</b>	Ramdomize kontrollü çalışma
<b>ROOBY-FS</b>	<i>Randomized On/Off Bypass Follow-up Study</i>
<b>ROS</b>	Serbest oksijen radikalleri
<b>RSVP</b>	Radial Arter ve Safen Ven Açıklığı Çalışması
<b>SMC</b>	Düz Kas Hücreleri
<b>SR</b>	Çöpçü reseptörler
<b>SREBP</b>	Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein
<b>SS</b>	Stardart sapma
<b>STS</b>	Göğüs Cerrahları Derneği'nin skoru
<b>SV</b>	Safen Ven
<b>SVEF</b>	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>SVG</b>	Safen ven greft
<b>SYNTAX</b>	Kalp Cerrahisi ile.Perkütan Koroner Müdahale Arasındaki
<b>TG</b>	Trigliserid
<b>VEGF</b>	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VLDL</b>	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

## ŞEKİLLER DİZİNİ

		SAYFA
Şekil 2.1	Amerikan Kalp Derneğinin ateroskleroz sınıflamasına	4
Şekil 2.2	Goldstein ve Brown'un Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü Aldığı Lipid Hipotezi	6
Şekil 2.3	Hasara Yanıt Hipotezi	7
Şekil 2.4	Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör yolu ve kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi	13
Şekil 2.5	Çöpçü Reseptörlerin sınıflaması	16
Şekil 2.6	Aterojenez ve tümör oluşumuna katkıda bulunan LOX-1 yolakları.	19
Şekil 2.7	LOX-1'in aterosklerozla ilişkisi	21
Şekil 2.8	Koroner arter anatomisi	25
Şekil 2.9	Sol internal mammarian arterin pediküllü harvesti	35
Şekil 2.10	Radial arter harvesti ve sinir yapıları	37
Şekil 2.11	Safen venin açık harvesti	39
Şekil 2.12	Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Graft Seçimi	45
Şekil 3.1	Gelen örneklerden eksplant kültür yöntemi ile primer endotel hücre kültürü kurulması	51
Şekil 3.2	Damar dokularına ait örneklerden eksplant kültür sonrası tutunan ve çoğalan hücreler	56

		<b>SAYFA</b>
<b>Şekil 3.3</b>	Damar dokularına ait örneklerden eksplant kültür sonrası tutunan ve çoğalan bu hücreler-2	56
<b>Şekil 3.4</b>	Safen veninden eksplant kültür sonrası üreyen endotel hücrelerinde LDL immunreaktivitesi.	57
<b>Şekil 3.5</b>	Safen veninden eksplant kültür sonrası üreyen endotel hücrelerinde LOX-1 immunreaktivitesi.	57
<b>Şekil 3.6</b>	Radial arterden elde edilen kültür hücrelerinde vWB ve LDL'nin beraber güçlü pozitif olduğu örneklerin yanısıra zayıf immunreaktivite	58
<b>Şekil 3.7</b>	Radial arterden elde edilen endotel hücrelerinde vWB ile Lox-1 immunreaktivitesi	58
<b>Şekil 3.8</b>	İMA'dan elde edilen kültür hücrelerinde vWB ve LDL'nin beraber pozitif olduğu örneklerin yanısıra LDL pozitif, vWB negative hücreler veya vWB pozitif LDL negative hücreler	59
<b>Şekil 3.9</b>	İMA'dan elde edilen kültür hücrelerinde vWB ve LOX-1'in beraber pozitif olduğu örneklerin yanısıra LOX-1 pozitif, vWB negative hücreler veya vWB pozitif LOX-1 negative hücreler	59
<b>Şekil 3.10</b>	Safen ven örneğine ait kesitlerde endotelin lümenine bakan yüzeyinde membranöz LDL immunreaktivitesi	60
<b>Şekil 3.11</b>	Safen venine ait kesitte lümenini döşeyen bazı endotel hücrelerinde pozitif LOX-1 immunreaktivitesi	60
<b>Şekil 3.12</b>	Radial arter örneğine ait kesitlerde endotelin lümenine bakan yüzeyinde membranöz LDL immunreaktivitesi	61
<b>Şekil 3.13</b>	Radial arterde bazı endotel hücrelerinde pozitif LOX-1 immunreaktivitesi	61

## SAYFA

<b>Şekil 3.14</b>	İMA'dan alınan örneğe ait kesitlerde endotel hücrelerinde pozitif LDL immunreaktivitesi	62
<b>Şekil 3.15</b>	İMA'dan alınan örneğe ait kesitlerde endotel hücrelerinde pozitif LOX-1 immunreaktivitesi	62
<b>Şekil 4.1</b>	Greft-Reseptör yüzdesi Grafiği	66
<b>Şekil 4.2</b>	İMA'da CD31+&LOX-1+ hücrelerdeki reseptör yüzdesinin kadın-erkek arasındaki farkın histogramı	67
<b>Şekil 4.3</b>	Diyabetik hastanın non-diyabetik hastaya göre Safen ven'de CD31+/LDLR+ histogramı	69
<b>Şekil 4.4</b>	Diyabet/Non-diyabet hastaların CD31+&LDLR+ oranı	70
<b>Şekil 4.5</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemisi olan/olmayan hastalarda karşılaştırılması	73
<b>Şekil 4.6</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki LOX+ hücrelerin reseptör yüzdesinin antikoagulan/antiagregan kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması	75
<b>Şekil 4.7</b>	Hiperlipidemi için ilaç kullanan-kullanmayanları safen veninde CD31+&LOX-1+ histogramı	77
<b>Şekil 4.8</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemi için ilaç kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması	78

**SAYFA**

<b>Şekil 4.9</b>	İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesi ile Total Kolesterol ve HDL korelasyonu	83
<b>Şekil 4.10</b>	LOX-1+ reseptör yüzdeleri ile HDL korelasyonu	84

## TABLOLAR DİZİNİ

		SAYFA
<b>Tablo 2.1</b>	Lipid metabolizması ve koroner kalp hastalığının tarihsel süreci	10
<b>Tablo 2.2</b>	Koroner arter hastalığı: klinik bulgular ve patoloji	23
<b>Tablo 2.3</b>	Koroner Arter Bypass Cerrahisinin Zaman Çizelgesi	27
<b>Tablo 2.4</b>	Miyokard revaskülarizasyonu ile birlikte kullanılan skortlama sistemleri	29
<b>Tablo 2.5</b>	Kararlı anjina veya sessiz iskemili hastalarda revaskülarizasyon endikasyonları	31
<b>Tablo 2.6</b>	Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda revaskülarizasyon tipi için öneriler	32
<b>Tablo 2.7</b>	Greft Seçimi Önerisi	41
<b>Tablo 2.8</b>	Koroner Arter Bypass Greft Açıklık Oranları	46
<b>Tablo 3.1</b>	İmmunfloresan işaretlemelerde kullanılan primer ve sekonder antikorlar	54
<b>Tablo 4.1</b>	Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı	64
<b>Tablo 4.2</b>	Hastaların genel özelliklerinin dağılımı	65
<b>Tablo 4.3</b>	Safen ven/ Radial Arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin karşılaştırılması	66
<b>Tablo 4.4</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin Erkek ve Kadın hastalar arasında karşılaştırılması	68

	<b>SAYFA</b>
<b>Tablo 4.5</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin diyabetik/non-diyabetik hastalarda karşılaştırılması 70
<b>Tablo 4.6</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hipertansiyonu olan/olmayan hastalarda karşılaştırılması 72
<b>Tablo 4.7</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemisi olan/olmayan hastalarda karşılaştırılması 74
<b>Tablo 4.8</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin antikoagulan/antiagregan kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması 76
<b>Tablo 4.9</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemi için ilaç kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması 79
<b>Tablo 4.10</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin sigara kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması 81
<b>Tablo 4.11</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesinin hastaların Yaş, BNP, Total Kolesterol, HDL, LDL, Total Kolesterol/HDL, NLR düzeyi ile korelasyonu 82
<b>Tablo 4.12</b>	Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdesinin hastaların Yaş, BNP, Total Kolesterol, HDL, LDL, Total Kolesterol/HDL, NLR düzeyi ile korelasyonu 85



## 1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı günümüzde en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Amerika'da her 40 saniyede bir yeni bir kişinin miyokard enfarktüsü geçirdiğini raporlamışlardır [1]. Koroner arter hastalığı bulunan olgularda etkili bir yöntem olan Koroner Arter Bypass Greft (KABG) operasyonu ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu operasyonlarda amaç koroner damarlardaki aterosklerotik darlıkların distalindeki iskemiyi düzeltmektir. Böylece koroner arterlerde darlık olan bölgenin distaline yeterli kan akışı sağlanmakta, bu bölgelerdeki miyokardın kasılması ve hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta, iskemik göğüs ağrılarının ortadan kalkmasına yardımcı olmaktadır. Koroner bypass greftleme operasyonu sırasında greft olarak çeşitli arter ve venler kullanılmaktadır. İlk kullanılan greft safen ven (SV) greftidir [2]. Zaman içinde internal torasik arter (İTA) greftinin uzun dönem açık kalma oranlarının SV greftine göre belirgin olarak üstün bulunmasıyla İTA greft kullanımı da süreklilik kazanmıştır [3]. İTA greftinin bu başarısı ardından arteriyel greftlerin venöz greftlere göre üstün olup olmadığı sorusunu akla getirmiş ve beraberinde arteriyel greftler kullanılmaya ve yeni arteriyel greftler araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla 1973 yılında Carpentier ilk olarak radyal arter (RA) greftini kullanmış fakat erken dönem açık kalma oranlarının %65 civarında çıkması üzerine radial arter kullanımından vazgeçmiştir [4]. Radial arter greftleri 1990' lı yılların başlarında yapılan koroner anjiyografilerde açık olduğunun gözlenmesi bu greftleri tekrar gündeme almıştır [5]. Koroner arter bypass operasyonu sırasında diğer kullanılan greftler inferior epigastrik arter (İEA), sağ gastroepiploik arter, splenik arter, subskapular arter, interkostal arterler ve torakodorsal arterden biri veya birkaçı otojen greft olarak tercih edilmektedir [6]. KABG sonrası başarı greft açıklığıyla orantılıdır. Ven greftlerinde aterotrombotik tıkaçıcı hastalığın daha hızlı seyretmesi, uzun dönemde açıklık oranlarının arteriyel greftlere oranla daha düşük olmasına neden olmaktadır [7]. Sol internal mammarian arterin (LİMA) sol ön inen arter (LAD) anastomozu için altın standart olduğu kabul edilmektedir [8]. Son dönemde, bilateral internal mammarian arter (BİMA), birden fazla arteriyel greft ve bu greftlerin kompozit modifikasyonları kullanılarak tam arteriyel revaskülarizasyon teknikleri önerilmekte ve bunların uzun dönem sonuçlarının oldukça tatminkar olduğu bildirilmektedir [9-

11]. Arteryel greft kullanımı sonucunda açıklık oranlarının artmasının, angina sıklığını azaltarak daha iyi bir yaşam kalitesi getirdiği, bypass sonrasında yeni girişimlerde azalmaya yol açtığı ve uzun dönem sağ kalımı artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir [12-14]. İMA koroner artere uyumlu, arterio-arteriyel anastomoz yada proksimal anastomoz gerektirmeyen, internal elastik laminası kalın olup intimal profilaresyonu önleyen, safen ven greftine göre daha fazla prostasiklin salgılayan, venöz endotelden travmaya daha dayanıklı olan, internal elastik laminası antitrombolitik ve antiproliferatif bir molekül olan heparan sülfat içeren muskuler arter olup diğerlerinden üstünlüğü gösterilmiştir [15-17]. Yaptığımız bu çalışmada bypass için kullanılan greftlerden kullanılmayan kısımdan alınan (anastomoz hattını düzeltmek için kesilip tıbbi atık bölümüne gönderilen) greft örnekleri kullanıldı. Alınan greftlerde arttığında ateroskleroz gözüken ve aterosklerozda öncü olduğu çalışmalarla kanıtlanmış olan LOX-1 (Lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1) baktık [18-28]. Aynı zamanda alınan greftlerde eksikliğinde ateroskleroz olan, artığında dolaşımda lipoprotein klerinsinin artığı çalışmalarla kanıtlanmış olan LDLR (Düşük yoğunluklu Lipoprotein reseptörü) baktık [29-41]. Radial arter, LİMA ve safen ven grefti ile 3 grup oluşturuldu ve gruplar arasında LDLR ve LOX-1 reseptör sayısını karşılaştırıldı. Bu greftlerdeki LDL ve LOX-1 reseptör sayılarına bakılarak greftlerin birbirlerine üstünlüğünü göstermede pekiştirecek bir kanıt sunmayı amaçlamaktadır.

## 1. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ateroskleroz

Ateroskleroz, arteriyel damar duvarında lipid birikimi ile karakterize ilerleyici bir inflamatuvar hastalıktır. Ateroskleroz kronik bir inflamatuvar hastalıktır ve bu kronik inflamasyonun başlangıcındaki anahtar olay, endotel hücrelerinin dolaşımdaki LDL partiküllerine ve intimadaki birikimlerine olan inflamatuvar yanıtıdır [42]. Aterosklerozun ilerlemesi ile birlikte arteriyel lümenin daralmasına neden olan aterosklerotik plakların birikmesine yol açar. Aterosklerotik plaklar genellikle yıllarca sabit kalır, ancak hızla anstabil hale gelebilir, yırtılabilir ve trombus oluşumunu tetikleyebilir [43]. Aterosklerotik plak gelişimi iki yönde ilerleyebilir. İlk olarak sub-endotelyal reaksiyon başlar. Hücre bakımından fakir ve kollajen bakımından zengin olan plak nispeten stabildir ve yıllar içinde yavaş büyür [44]. Plak stabilize olduğundan ve plak rüptürü ve trombus oluşumu riski çok düşük olduğundan hasta için faydalıdır. Tersine, hücre zengini ve kolajen açısından fakir olan plak kararsız hale gelir ve yırtılabilir. İkinci senaryo son derece tehlikelidir ve inme ve miyokard enfarktüsü gibi aterosklerozun yaşamı tehdit eden sonuçlarının altındadır. Bu senaryoda kronik inflamasyon hızlanır, plak kararsız hale gelir. Fibrotik yapı incedir, aterotromboza ve sonuç olarak akut kardiyovasküler olaylara yol açabilir. Bu son derece kırılğan plak "kararsız plak" olarak adlandırılır ve bağışıklık hücrelerinin sürekli infiltrasyonunu, inflamatuvar sitokinlerin üretimini, makrofajların azalmış apoptozunu ve nekrotik süreçleri içeren aktif kronik inflamatuvar reaksiyonlarla karakterizedir [45, 46]. Ateroskleroz koroner arter hastalığı, karotis arter hastalığı ve periferik arter hastalığının en sık altta yatan sebebidir [47]. Yağlı çizgilenmeler çıplak gözle görülebilen ilk lezyondur. Sarı rengi, makrofajlar ve düz kas hücreleri (SMC'ler) içindeki kolesterol ve kolesterol esterleri şeklinde lipid ile ilişkilendirilir [48].

Amerikan Kalp Derneği sınıflamasına göre ateroskleroz sınıflaması Şekil 2.1 de gösterilmiştir [49-51].

Geleneksel AHA Sınıflandırması	İlerleme Sekansları	Ana Büyüme Mekanizması	En Erken Başlangıç	Klinik Korelasyon	Görüntüleme teknikleri için modifiye AHA sınıflandırması	
<b>Tip 1 (ilk) lezyon</b> İzole Makrofaj Köpük hücreleri		Esas olarak lipid birikimi ile büyüme	İlk on yıldan itibaren	Klinik olarak sessiz	<b>Tip 1 / 2:</b> normal duvar kalınlığına yakın, kireçlenme yok	
<b>Tip 2 (yağlı çizgilenme) lezyon</b> Hücre içi lipid birikimi						<b>Tip 3:</b> dağınık intimal kalınlaşma veya küçük eksantrik plak, kalsifikasyon yok
<b>Tip 3 (orta düzey) lezyon</b> hücre dışı lipid havuzlu preatheroma						
<b>Tip 4 (atheroma) lezyon</b> hücre dışı lipid çekirdeği		<b>Tip 5 (fibroatheroma) lezyon</b> multiple lipid çekirdeği veya multiple fibrotik katman veya kalsifik veya fibrotik	<b>Tip 6:</b> olası yüzey kusuru, kanama veya trombus ile kompleks plak			
<b>Tip 5 (fibroatheroma) lezyon</b> multiple lipid çekirdeği veya multiple fibrotik katman veya kalsifik veya fibrotik				<b>Tip 7:</b> kalsifik plak		
<b>Tip 6 ( karmaşık) lezyon</b> Yüzey kusuru, hematom-hemoraji, trombus		<b>Tip 6 ( karmaşık) lezyon</b> Yüzey kusuru, hematom-hemoraji, trombus	<b>Tip 8:</b> lipid çekirdeği olmayan ve olası küçük kalsifikasyonlu fibrotik plak			

Şekil 2.1 Amerikan Kalp Derneğinin ateroskleroz sınıflaması [49-51]

## 2.2 Ateroskleroz Oluşumu İçin Hipotezler

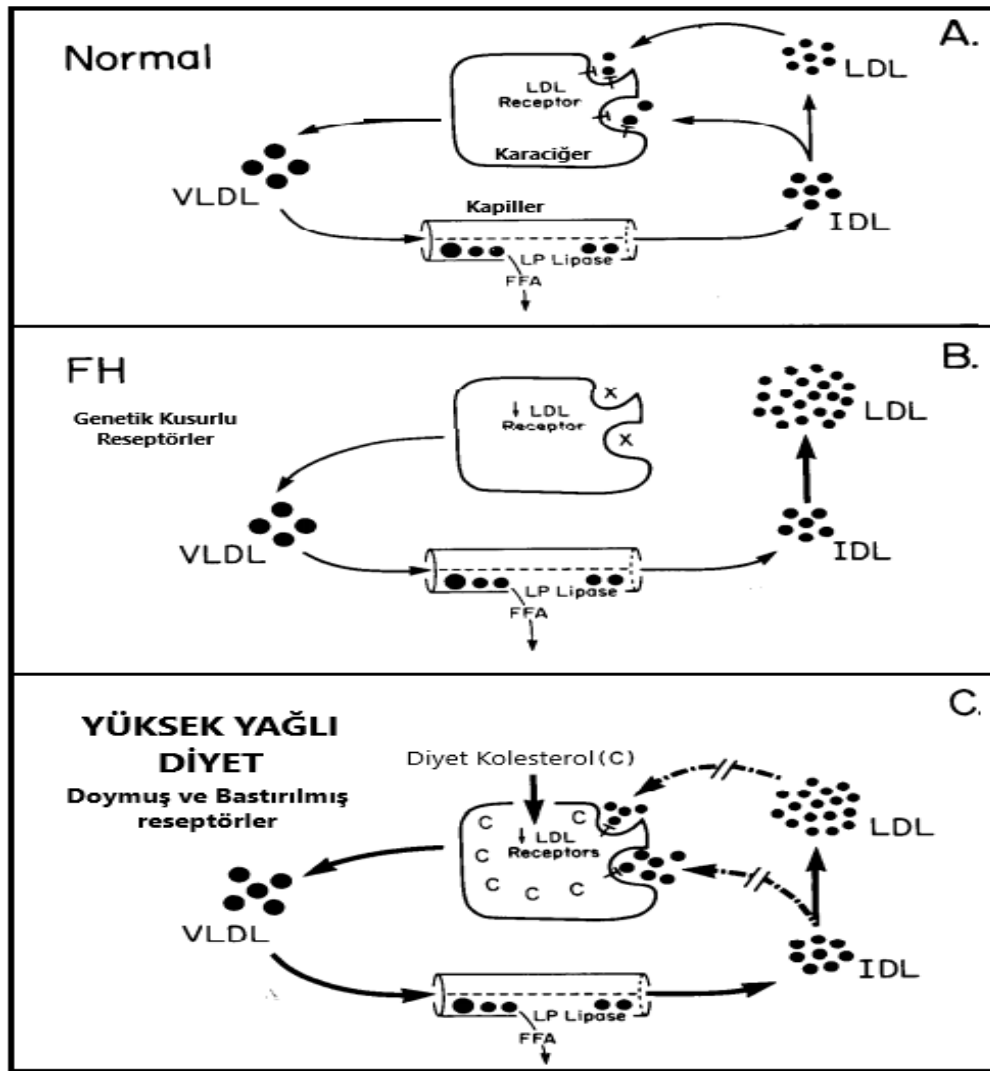
### 2.2.1 Lipid Hipotezi

Aterosklerozun tarihçesine bakıldığında 1913 yılında Saint Petersburg'da rus bir patolog olan Nikolai N. Anitschkow yayınlarında görmekteyiz. Tavşanlara sadece yüksek kolesterol diyetinin beslenmesinin insan aterosklerozuna benzeyen arteriyel lezyonlar geliştirdiğini bildirdi [52]. 1913'teki klasik deneyleri, kolesterolün

kardiyovasküler hastalıktaki rolü hakkındaki kıymetli bilgiler verdi ve ateroskleroz çalışmalarında yeni bir çağ başlattı [53].

Kolesterol suda çözünemez ve Rusya'da yapılan ilk çalışma, arter duvarına nasıl taşındığı ve plaklar oluşturduğu hakkında hiçbir ipucu vermemiştir. Kolesterolün sulu ortamda taşınmasına izin veren proteinlerle ilişkili olduğu keşfi, lipoproteinlerin araştırılmasına yol açmıştır. Tüm serumdaki lipoprotein içeriği ile ilgili ilk araştırma, California Üniversitesi'ndeki Donner Laboratuvarı'ndan John Gofman tarafından sadece önemli olan toplam kolesterolün değil, kolesterol içinde bulunan lipoprotein türlerinin de olduğunu kaydetmiştir [54].

Lipoprotein alanındaki ana kilometre taşı, Goldstein ve Brown tarafından ailesel hiperkolesterolemi ile ilişkili kusurlu genin keşfedilmesi olarak gösterilmektedir. Goldstein ve Brown, homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarının kültürlerinde deri fibroblastlarında  $\beta$ -Hydroxy  $\beta$ -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)'nın LDL tarafından normal geri alım düzenlemesine duyarlı olmadığını bulmuşlardır [55]. Daha sonra defektin, ailesel hiperkolesterolemili hastaların hücrelerine LDL eksik bağlanması ile ilişkili olduğunu ve HMG-CoA aktivitesinin baskılanmasının bağlı LDL miktarı ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir [56]. Bu hastalarda uygun reseptör eksik olduğu için aşırı kolesterol üretimi olduğunu ve LDL'nin hücre alımının kesinlikle LDL reseptörünü gerektirdiğini, LDL kolesterol konsantrasyonunun 800 ila 1000 mg / dL'ye (20.7-25.9 mmol / L) kadar yükseldiğini göstermişlerdir. Bu önemli çalışma 1985 yılında Goldstein ve Brown için Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü ile sonuçlandı. "Kolesterol hipotezi" sorgulansa da, lipidlerin ateroskleroz patogeneğinde kritik bir rol oynadığına şüphe gözükmemektedir [57]. Goldstein ve Brown'un Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü aldığı "Lipid Hipotezi" Şekil 2.2'de gösterilmektedir [58]. Sonuç olarak lipid teorisi, yüksek dolaşımdaki bir kan lipid konsantrasyonu veya sürekli olarak yükselen LDL varsa, arteriyel duvar hücrelerinin lipid biriktireceğini belirtir [59].



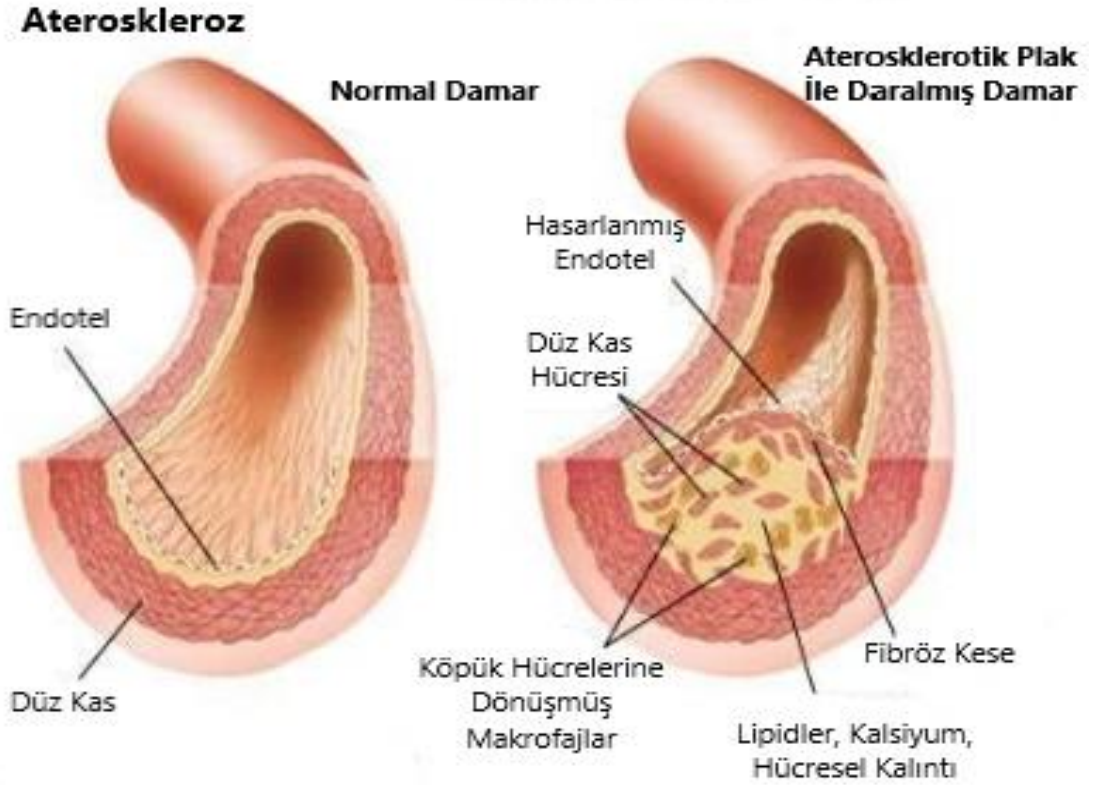
**ŞEKİL 1:** A) Normal insan deneklerindeki LDL reseptörleri, B) Ailesel Hiperkolesterolemi (FH) LDL reseptörleri C) Doymuş yağlar bakımından zengin bir diyet tüketen bireylerde hem plazma LDL üretimini hem de katabolizmasını kontrol ettiği mekanizmanın şematik modeli  
 LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: çok düşük yoğunluklu lipoproteini, IDL: ara yoğunluk lipoproteini, FFA: Serbest yağ asitleri, LP Lipase: Lipoprotein Lipase

**ŞEKİL 2.2** Goldstein ve Brown'un Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü Aldığı Lipid Hipotezi [58]

### 2.2.1 Hasara Yanıt Hipotezi

Hasara yanıt hipotezinin (Şekil 2.3) temeli ateroskleroz ve arterlerin deneysel yaralanmaya tepkisi arasındaki benzerliklerde yatmaktadır. Hipotezin kökenleri Virchow'a kadar uzanmasına rağmen, 1973 yılında Ross ve Glomset tarafından ateroskleroz gelişiminde endotel hasarının önemli olduğunu vurgulamışlardır [60]. Endotel hasarı mekanik bozulma, toksik veya enfeksiyöz ajanlara maruz kalma veya endojen enflamatuar sinyallerden kaynaklanabilir. Endotelde yaralanma, trombositlerin yapışmasına, LDL ve diğer serum faktörlerinin subendotelyal boşluğa yapışmasına izin verir. Trombositler alfa granüllerini serbest bırakır ve düz kas hücrelerin intimaya göçünü uyarır, burada çoğalırlar ve arteriyel lümenin daralmasından sorumlu kalınlaşmış bir neointima oluştururlar. Sağlıklı bir endotel hücre tabakasının restorasyonu sürecini azaltır [61].

ŞEKİL 2.3 Hasara Yanıt Hipotezi [62]



### 2.2.3 Monoklonal Hipotezi

Bu hipotez ateroskleroz oluşumu için gerekli olan lezyonun tek bir düz kas hücresinden kaynaklandığını savunmaktadır. Benditt tarafından yapılan hipotezin, glukoz-6- fosfat dehidrogenaz (G6PD) izoenzimlerinin iki formundan sadece birine sahip olan ve kökeninde monoklonalite olduğunu gösteren ateromatöz plaklarda çoğalmış düz kas hücrelerinin varlığıdır. Aterosklerozda düz kas hücrelerinin monoklonal çoğalması, sigara dumanı gibi ekzojen kimyasalların veya lipoproteinler gibi endojen metabolitlerin veya herpesvirüs gibi bazı virüslerin neden olduğu mutasyonlarla başlatılabilir [63, 64]. Bazı araştırmacılar tek bir enzim fenotipinin tanımlanmasının mutlaka klonal köken anlamına gelmediğini belirterek hipoteze karşı çıkmıştır [65, 66].

### 2.2.4 İnflamasyon Teorisi

Çeşitli hayvan modellerinde hiperkolesterolemi ile birlikte inflamasyon belirtileri ortaya çıktığı görülmüştür [67, 68]. İnflamasyon teorisinde bağışıklık sisteminin lipid infiltrasyonunun doğrudan bir sonucu olarak aktive olduğunu öne sürmektedir. Bu nedenle yağ çizgilenmelerinde monositlerin ve makrofajların varlığını kolayca açıklamaktadır, aktif olarak sitokinleri salgırlar ve bölgeye adezyon molekülleri toplarlar [69, 70]. Gelişen lezyondaki makrofajlara ek olarak, endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve trombositlerin hepsi kemoatraktanları ve büyüme faktörlerini sentezleyebilir ve serbest bırakabilir [71]. Bununla birlikte, inflamatuvar teorisini, lipid birikimi ve makrofaj alımından önce ilk vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu açıklamaz. İnsanlarda erken köpük hücrelerinin öncelikle miyojenik olduğunu da açıklamaz. Bu nedenlerle, inflamatuvar teori plak ilerleme mekanizmalarını aterojenezin kendisini açıkladığından daha iyi açıklar [59].

Geçen yüzyıl boyunca, çok sayıda keşif ve araştırma ateroskleroz mekanizmalarını açıkladı. Altmış yılı aşkın süredir, başlıca aterosklerotik risk faktörlerinin hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, egzersiz eksikliği ve zayıf beslenme alışkanlıkları sigara kullanımı ve hastalığın pozitif bir aile



öyküsü olduğu iyi bilinmektedir [72, 73]. Moleküler düzeyde, hiperkolesterolemi ve inflamatuvar hücreler aterosklerotik plak gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [74, 75]. Çok sayıda büyük ölçekli çalışma, LDL seviyelerinin %30 ile %50 oranında düşürülmesinin kardiyovasküler mortaliteyi önemli ölçüde azaltacağını doğrulamıştır. 1980 ve 2000 yılları arasında, terapötik kolesterol seviyesinin düşürülmesi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık açısından mortaliteyi üçte bir oranında azalttığı gösterilmiştir [76]. Diyet ile alınan yağın ateroskleroz ile ilgisi olduğu düşüncesi bir süredir varlığını sürdürmektedir. 1910'da Alman bir bilim adamı, insan aort plakasının “normal” aorttan 25 kat daha fazla kolesterole sahip olduğunu buldu. Üç yıl sonra, bir Rus patolog yüksek kolesterol diyetiyle beslenen tavşanlarda ateroskleroz oluşturdu. 1919'da Amerikalı bir klinisyen, aterosklerotik kalp hastalığının neden olduğu anjinadan muzdarip hastalarda elektrokardiyografik değişiklikleri ilişkilendirdi. Daha sonra, ailesel hiperkolesterolemi teşhis edildi ve kolesterol sentez yolu tarif edildi [77]. Son 50 yılda LDL reseptörü keşfedildi ve HMG-CoA redüktazını inhibe eden statinler, farmakolojik ajanlar onaylandı ve hiperlipidemili hastaları tedavi etmek için reçete edildi. Daha yakın zamanlarda, transkripsiyon faktörü sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein-1 (SREBP-1) ve LDL'yi düzenlemek için hücre içi ve nükleer elementlerle kompleks etkileşimi tanımlanmıştır. Lipid metabolizması ve koroner kalp hastalığının tarihsel süreci Tablo 2.1'de gösterilmiştir [76].

**Tablo 2.1:**Lipid metabolizması ve koroner kalp hastalığının tarihsel süreci [76]

<b>KOLESTEROL VE KORONERİN YÜZYILI</b>	
<b>İLK YARI KOLESTEROL DÖNEMİ</b>	<b>İKİNCİ YARI LDL DÖNEMİ</b>
1910 İnsan ve aterosklerotik plaklar kolesterol içeriğinin bulunması	1955 LDL, KKH için risk faktörü olarak tanımlanması
1913 Yüksek kolesterol diyeti tavşanlarda ateroskleroza neden olduğunu bulunması	1973 LDL reseptörü keşfedilmesi
1919 İnsanlarda tanınan kalp krizi	1976 HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) keşfedilmesi
1933 Kolesterol sentezinin geri besleme inhibisyonu gösterilmesi	1981 Statinler in vivo LDL reseptörlerini arttırmasının gösterilmesi
1938 Ailesel hiperkolesterolemi tanımlanması	1987 İlk statin (Mevacor) insan kullanımı için onaylanması
1950 Kolesterol biyosentetik yolu açıklanması	1994 Statinler kalp krizlerini azaltıp ve hayatı uzatığının gösterilmesi
1951 Yüksek yağlı diyetler insanlarda plazma kolesterolünü arttırdığının gösterilmesi	1997 SREBP yolu açıklanması
1953 İleri risk faktörü kavramı	2006 PCSK9: LDL reseptörlerinin yok edicisinin bulunması
KKH, Koroner kalp hastalığı; HMG CoA, 3-hidroksi-3-metilglutaryil koenzim A; LDL, düşük yoğunluklu lipoproteinler; PCSK9, proprotein konvertaz subtilisin / keksin tip-9; SREBP, sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein.	

### 2.3. Lipid Metabolizması

Lipoproteinler, kandaki sulu ortamda kolesterol ester ve trigliserid gibi yüksek oranda hidrofobik lipidlerin taşınması için yapılandırılmıştır. Hidrofobik lipid bileşenlerini, hidrofilik fosfolipid ve apolipoprotein (apo) olarak bilinen proteinlerin oluşturduğu bir zarla çevrili olduğu lipoproteinler olarak taşınırlar. Sonuç olarak, kanda taşınabilen suda çözünür bir küresel parçacık oluşturur. Lipoprotein parçacıklarının temel işlevi, lipidleri bağırsaktan ve karaciğerden kan dolaşımı yoluyla vücudun hücrelerine taşımaktır ve burada depolanabilir, sentez işlemleri için kullanılabilir ve enerji vermek için metabolize edilebilirler [76].

Lipidler hücreler tarafından hemen kullanılmazsa, trigliseridler (TG) şeklinde saklanabilirler. TG'ler vücuttaki en güçlü kalorik moleküllerdir ve 1 gr yağ 9 kcal (37.7kJ) sağlar [78]. Diyet alınan trigliseridleri bağırsak epitel hücrelerinden geçemez ve önce emülsifiye edilmeli ve monoaçilgliserollere (MAG) veya serbest yağ asitlerine hidrolize edilmelidir. Bu işleme, öncelikle gastrointestinal sistem (GİS) boyunca yerleştirilmiş bezlerden (dil, mide, pankreas, bağırsak duvarının glikokaliksinde bulunan), safra, pankreas ve bağırsak salgılarında bulunan bir lipaz karışımı aracılık eder. Mide iki önemli rol oynar: 1-) toplam TG'lerin% 20'sine kadar sindirim ve emiliminden sorumlu gastrik lipaz salgısı ve 2-) emülsifikasyonun başlatılmasıdır. Yağ daha sonra üst duodenuma, % 80'i TGs ve geri kalan kısmı kısmen hidrolize bileşikler şeklinde girer. Emülsifiye TG'ler safra kesesinin kasılmasını ve lipaz, kolipaz, fosfolipaz A2 ve kolesteril esteraz içeren safra ve pankreatik sıvının salınmasını uyarır. Safra asitleri ve kolipaz, pankreatik lipazın diaçilgliseroller (DAG'ler), MAG'lar ve serbest yağ asitleri üretmek için TG'ler üzerinde hareket etmesini sağlar [78].

Duodenum ve proksimal jejunum tarafından emilen diyet ile alınan yağ ve kolesterol, enterositlerin lateral sınırlarında salgılanan ve mezenterik lenfatiklere giren şilomikronları üretmek için kullanılır. Toraksik kanal yoluyla plazmaya ulaşırlar ve şilomikron kalıntıları vermek üzere lipoprotein lipaz ile hızla metabolize olurlar. Lipoprotein lipazın etkisiyle serbest kalan serbest yağ asitleri, depolanmak için veya enerji substratları olarak kullanılabilir. Kalıntılardan ve yağ dokusunun lipolizinden türetilen lipid, karaciğerde plazmaya salgılanan VLDL parçacıkları olarak yeniden

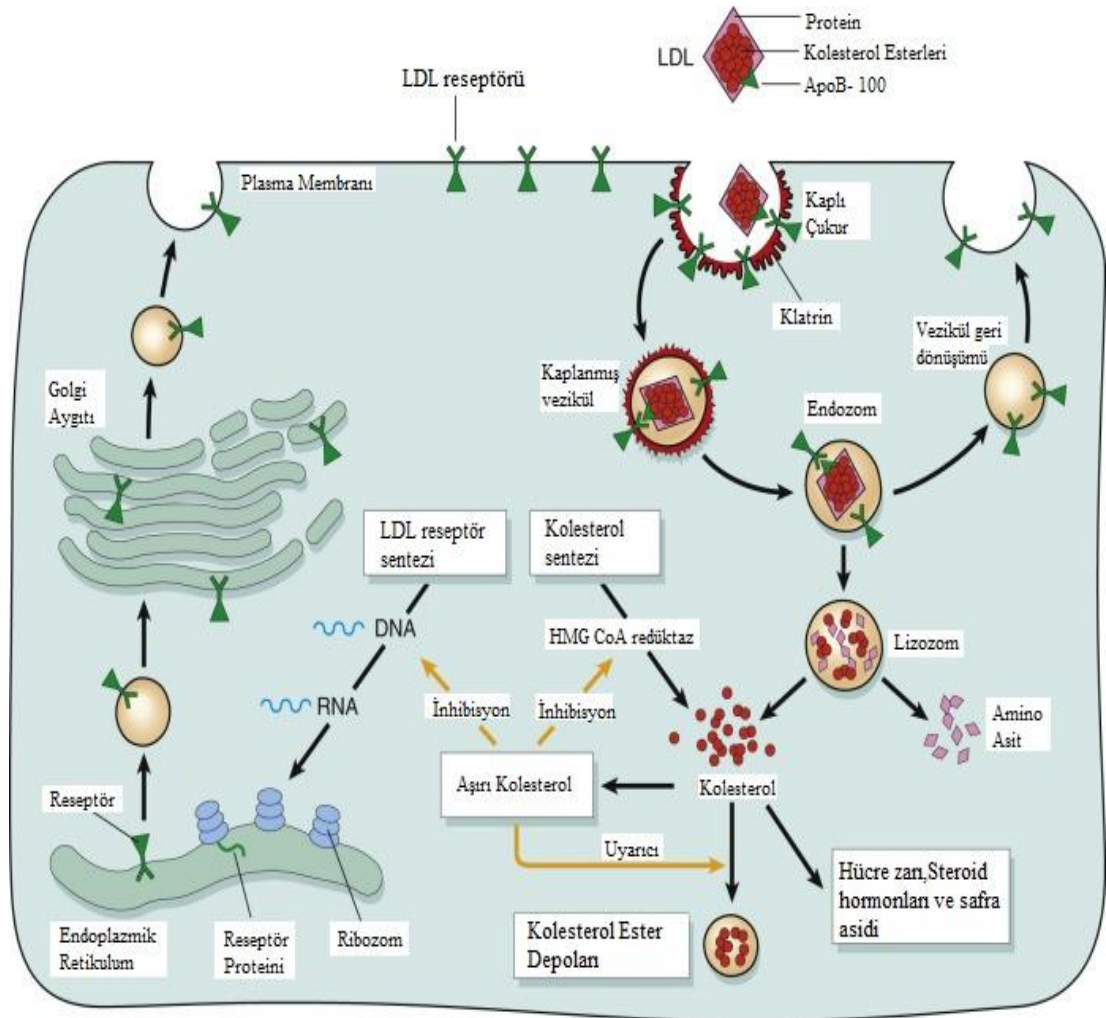
birleştirilir. VLDL parçacıkları, LPL ve hepatik lipaz tarafından metabolize edilen IDL parçacıkları verecek şekilde LPL ile metabolize edilir ve LDL parçacıkları elde edilir. Bu nedenle LDL, VLDL'den türetilmiştir. IDL, apoE'ye bağlı bir işlem yoluyla karaciğer tarafından alınabilir ve LDL, apoB100'ün LDL reseptörlerine bağlanması yoluyla karaciğer tarafından alınır. Küçük VLDL parçacıkları, IDL parçacıkları ve LDL parçacıkları, besinleri, kolesterolü ve yağda çözünen vitaminleri vermek üzere periferik dokular tarafından alınabilir. Fazla bulunduğu, bu lipoproteinlerin her biri aterosjenik olabilir [79].

Toplam kolesterolün %70'i LDL iken, açlık durumunda, plazma trigliseridinin çoğu VLDLdir. Bu nedenle plazma trigliseridlerinin yükselmesine genellikle artan VLDL neden olur ve kolesterol yükselmelerine genellikle artan LDL neden olur. Her lipoprotein sınıfının kendine özgü karakteristik apolipoproteinleri vardır. Şilomikronlar apoB-48 içerir; LDL ve VLDL, apoB-100 içerir. HDL ise A-apolipoproteinleri içerir. LDL reseptör aracılı endositoz ile alınır. LDL iyi tanımlanmış bir yapıya sahiptir. Tek apolipoprotein tek başına bir apoB-100 molekülüdür ve lipid bileşeni yüksek oranda kolesterol ve kolesterol esterleri içerir. Dakikalar ile saatler arasında metabolize olan VLDL ve şilomikronların aksine, LDL plazmada ortalama 3 gün dolaşır. Sonunda, LDL reseptör aracılı endositoz ile alınır. Endositoz ile alınan LDL, lizozomlarda apolipoproteinlerine, kolesterol esterlerine ve diğer lipidlere hidrolize olurlar. LDL'nin yaklaşık üçte ikisi karaciğerde bulunur. Bununla birlikte, ekstrahepatik dokular için, LDL reseptörü yoluyla elde edilen LDL, ana dış kolesterol kaynağıdır. Tüm LDL, LDL reseptörü tarafından temizlenmez. Makrofajlar ve endotelial hücreler bulunan çöpçü reseptörler olarak bilinen alternatif lipoprotein reseptörlerine sahiptir. LDL için normal LDL reseptörüne göre dört ila yedi kat daha yüksek Michaelis sabiti veya daha düşük afiniteye sahiptirler. Bu nedenle plazma LDL konsantrasyonu yüksek olduğunda LDL metabolizmasına katkıları en yüksektir [80].

### 2.3.1 LDL Reseptörü

LDL reseptörü, çoğu hücrede eksprese edilen büyük (160 kDa) bir glikoproteindir. ApoB100 ve apoE, LDL'yi tanımda, şilomikron kalıntıları, VLDL ve IDL alımında rol oynar. Çoğu HDL partikülü apoE'ye sahip değildir ve bu nedenle

LDL reseptörü veya LRP (LDL reseptörü ile ilişkili protein) ile etkileşime girmez. Bu reseptörün 1970'lerde Brown ve Goldstein tarafından keşfi, ailesel hiperkolesterolemi, kolesterolü düşüren ilaçların etki mekanizmasını açıklanmış ve reseptör aracılı endositozu tanımlanmıştır [58]. Ligand bağlama alanı yaklaşık 40 aminoasitin 7 kez tekrarından oluşur ve her biri yapıyı stabilize etmek için tekrar içinde üç disülfür bağı oluşturan altı sistein içerir. Tekrarlama ayrıca apoB ve apoE ligandları ve kalsiyum iyonları üzerinde pozitif yüklü kalıntılarla etkileşen negatif yüklü amino asitleri de içerir. O-bağlı şeker alanı, karbonhidrat parçalarının moleküle bağlandığı alandır ve bunu kısa bir membran dizisi takip eder [79].



**ŞEKİL 2.4** Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör yolu ve kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi [81]

LDL, dolaşımdaki kolesterolün çoğunu taşır. Yani kolesterolü LDLR aracılı endositoz tarafından alındığı hepatik ve ekstrahepatik dokulara taşır [82]. LDL, LDLR'ye apoB100 yoluyla bağlanır. Daha sonra apoB-100'ün ayrıştığı ve kolesterol esterinin ve diğer lipidlerin hidrolize olduğu lizozoma yönlendirilir. LDLR'ler hücre zarına geri gönderilir. Lizozomal hidroliz yoluyla üretilen esterlenmemiş kolesterol, membran, hormon ve safra asidi sentezi için kullanılabilir hale gelir. Fazla kolesterol, açıl kolesterol açıl transferaz (ACAT) enzimi tarafından yeniden esterleştirilir ve gerekli halinde kullanmak için saklanır. LDL reseptörlerinin sayısı, her hücre içindeki hücre içi kolesterol konsantrasyonu ile düzenlenir. Aşırı plazma LDL mevcut olduğunda, ateroskleroz dolaşan LDL konsantrasyonu ile orantılı olarak artabilir [76]. Yüksek hücre serbest kolesterol, hücre yüzeyinde LDLR ekspresyonunu regüle ederek LDL alımında azalmaya yol açar. LDL'nin yaklaşık üçte ikisi hepatik LDLR'ler yoluyla plazmadan uzaklaştırılır. Çoğu doku kolesterolü sadece membran sentezi için kullanmasına veya kolesterol ester olarak depolanmasına rağmen, karaciğer kolesterolü başka şekillerde kullanılabilir (Şekil 2.4) [81]. LDL reseptör yolu ve kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi Şekil 2.4'te gösterilmiştir.

LDLR disfonksiyonu, LDL'nin dolaşımdaki kanda tutulmasına ve vasküler duvarlarda lipid birikmesine yol açar ve sonunda ateroskleroza neden olur [83]. Hatalı LDLR'si olan ailesel hiperkolesterolemi hastalarında yüksek LDL plazma düzeyleri görülür ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riski yüksektir [29, 30]. Apolipoprotein E veya LDL reseptörünün genetik olarak silinmesi, şiddetli hiperkolesterolemi ve olgun insan aterosklerozunun özelliklerine sahip aterosklerotik lezyonları olan fareler üretilmesine sağlanmıştır ve ateroskleroz araştırma laboratuvarında köşe taşları haline gelmiştir [31-33].

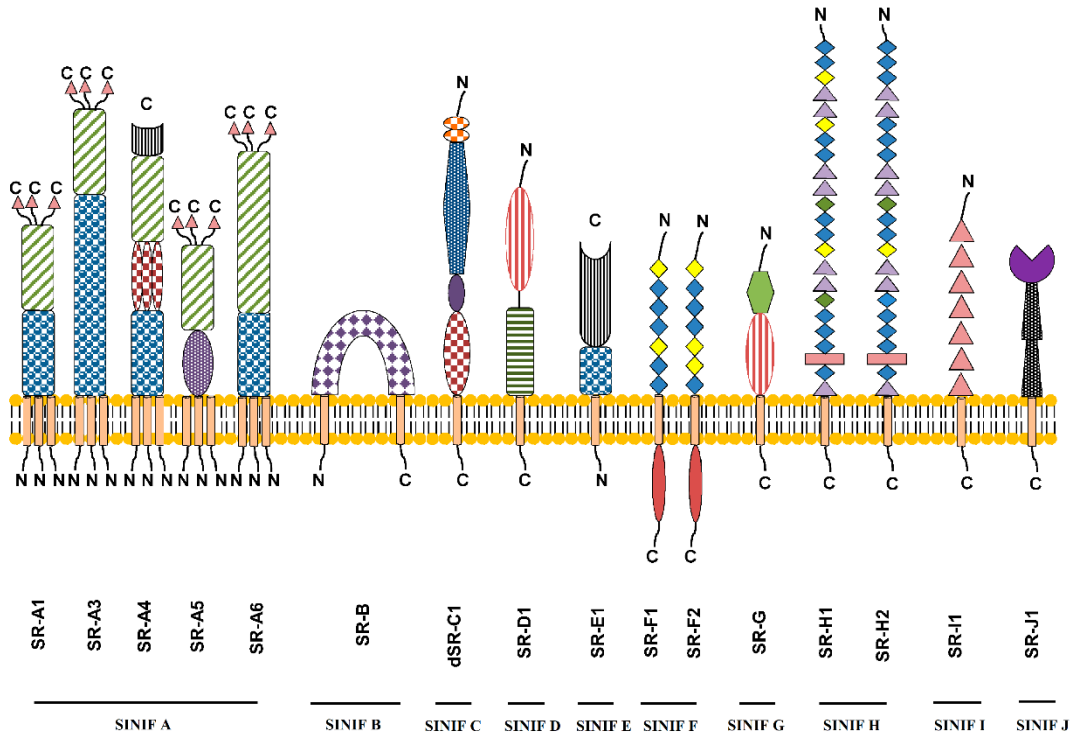
LDLR'yi kodlayan genin kaybı veya LDLR proteinindeki fonksiyonel kusurlar, ailesel hiperkolesterolemi adı verilen bir hastalıkla sonuçlanır. Ailesel heterozigot hiperkolesterolemi hastaları genel popülasyona kıyasla plazma kolesterol seviyelerinde iki kat ile üç kat artış gösterir ve yetişkinlikte erken ateroskleroz gelişimine eğilimlidir. LDLR kaybı için homozigot olan insanlar daha ciddi şekilde etkilenir ve plazma kolesterolünde beş kat ile altı kat yüksekliğe sahip olabilirler. Bu

bireyler daha çabuk ateroskleroz gelişimine sahiptir ve 20 yaşından önce miyokard enfarktüsünden ölebilirler. Ailesel hiperkolesterolemi, aterosklerozun büyük ölçüde tek bir gene atfedilebildiği birkaç durumdan birini temsil eder. Bu bozukluğun altında yatan mekanizmaların aydınlatılması, aterosklerozda LDL'nin rolü hakkındaki mevcut anlayışımızda önemli bir köşe taşıdır [34]. Doğal LDL, hücre içi kolesterol depoları tarafından negatif olarak düzenlenen endositik LDL reseptörü tarafından dolaşımdan çıkarılırken, modifiye LDL bu yolu kullanamaz ve bunun yerine çöpçü reseptörlerine bağlanır, kontrolsüz lipid aşırı yüklenmesine ve köpük hücre oluşumuna yol açar [84].

Hoffman ve ark. tarafından yapılan çalışmada LDLR aşırı ekspresyonu olan farelerde lipoprotein klirensinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir [35]. İn vitro ve in vivo çalışmalar, LDLR'nin lipoproteinlere bağlanmasına ve alımına aracılık ettiğini gösterilmiştir [36-40]. LDLR, kolesterol homeostazını sürdürmek için önemli bir faktördür. LDLR, kolesterolden zengin LDL'yi plazmadan uzaklaştıran ve kan dolaşımındaki kolesterol seviyesini koruyan bir hücre yüzeyi reseptörüdür [41].

## 2.4 Çöpçü Reseptörler

Organizmada zararlı maddelerin birikmesini engelleyen, vücuttan uzaklaştıran ve özellikle kimyasal etkenler sonucu değişime uğramış LDL moleküllerini tanıyan bir takım çöpçü reseptörler (scavenger receptors: SR) bulunur. Çöpçü reseptörler modifiye olan ve organizma için zararlı olan ox-LDL'yi makrofaj içerisine almakta ve plazmadan temizlemektedir. Özellikle damar endoteli ve makrofajlar olmak üzere pek çok hücrelerde bulunurlar [85]. Çöpçü reseptörler 1979 yılında aterosklerotik plaklarda kolesterolün makrofajların içinde biriktiğini göstermek için yapılan araştırmalarda keşfedilmiştir. 1985 yılında dolaşımdaki LDL'nin uzun süre kalmasından dolayı kimyasal olarak değişime uğrayarak ve çöpçü reseptör tarafından tanınarak makrofaj içerisinde biriktiğini gösteren Brown ve Goldstein Nobel Tıp Ödülü kazanmıştır [86]. Çöpçü reseptörler A-J kadar 10 gruba ayrılmaktadır. Sınıflandırma Şekil 2.5' te gösterilmiştir.



**ŞEKİL 2.5** Çöpçü Reseptörlerin sınıflaması [87]

E sınıfı çöpçü reseptörünün tek üyesi, insanda 12.kromozom da bulunan lektin okside LDL reseptör 1 (LOX-1 / OLR1 / SR-E1) olarak bilinir [87, 88]. LOX-1, sarmal bir boyun bölgesi, bir C-tipi lektin benzeri alan içeren kısa, bir N-terminal sitoplazmik alan içeren ve 273 aminoasitten oluşan bir Tip 2 membran proteinidir. LOX-1 1977 yılında Sawamura ve ark. tarafından sığır aortik endotelinde keşfedilmiştir [88].

#### 2.4.1 LOX-1 ve Aterosklerozla İlişkisi

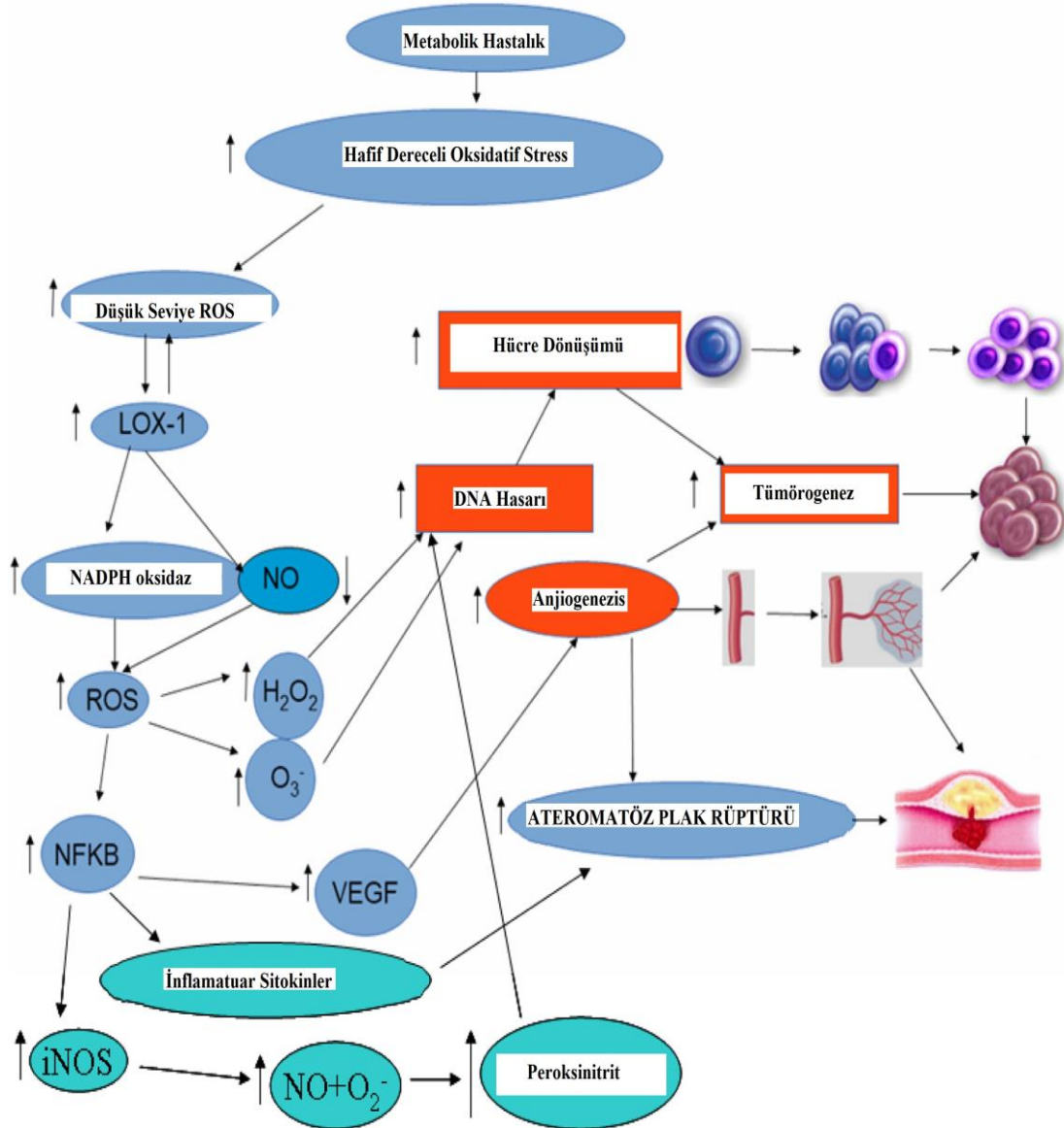
Hasarlı endotel, LDL ve diğer dolaşan aterojenik lipoproteinlere (VLDL kalıntıları, IDL ve şilomikron kalıntıları) de geçirgen hale gelir. Damar duvarına girdikten sonra, LDL serbest radikallerle oksitlenir, inflamatuvar bağışıklık sistemi tetikler ve aterosklerozun patolojik sürecini başlatır. Oksitlenmiş LDL daha sonra spesifik çöpçü reseptörler yoluyla sabit doku makrofajları tarafından emilir, böylece lipid dolu köpük hücrelerine dönüştürülür. Köpük hücre grupları endoteliumun altında birikir ve aterosklerozun ilk lezyonu yağlı çizgilenmeler haline gelir [73]. Damar duvarının ilk yanıtı genişleme ve pozitif yeniden şekillendirme sürecine girer. Plak



kalınlığı artıkça damar lümeni daralmaya ve distal kan akımı azalmaya başlar. Büyük lipid çekirdeği içeren plaklarda lipid oksitlenir. Makrofajların ve enflamatuar hücrelerin infiltrasyonunun neden olarak yoğun lokal bir enflamatuar reaksiyonu tetikler. Hassas veya kararsız plak genellikle küçük kalır ve lümen çapından kritik olarak darlığa neden olmaz. Bununla birlikte, ince fibröz kılıf ülserasyona veya kopmaya eğilimlidir. Bu meydana geldiğinde, platelet bakımından zengin bir pıhtı plağın üstünde hızla oluşur. İlgili arterin tamamen tıkanmasını ve ardından akut klinik enfarktüs veya iskemiyi neden olur [76].

Lektin benzeri oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 (LOX-1), endotelial hücrelerde ana okside LDL reseptörüdür [18]. LOX-1, E sınıfı çöpçü reseptörlerin tek üyesidir. Bu reseptör, kısa bir sitoplazmik N-terminali, tek bir transmembran alanı, bir boyun alanı ve bir karboksi-proksimal C-tipi lektin benzeri alanı olan bir tip II membran glikoproteindir [19]. Diğer birçok çöpçü reseptörünün aksine, LOX-1 asetillenmiş LDL'yi bağlamaz. OxLDL'ye LOX-1 bağlanması LOX-1, mRNA ve protein seviyelerini artırır, NF- $\kappa$ B'yi (Nuclear Faktör kappa B) aktive eder ve reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır [20]. Ox-LDL'nin tanınması ateroskleroza LOX-1 için bir rol oynadığı ve reseptörün insan aterosklerotik lezyonlarında eksprese olduğu bulunmuştur [21]. LOX-1 aynı zamanda apoptotik hücrelerin fagositozu ve ileri glikasyon son ürünlerinin modifiye proteini için endotelial bir reseptördür [22, 23]. Apoptotik hücrelerde, hücre yüzeyindeki fosfatidilserin, LOX-1'e bağlanmaya aracılık eder ve bu molekül, aktive edilmiş trombositler üzerinde LOX-1 için ligand gibi görünmektedir [24, 25]. Bu reseptör ayrıca hücre dışı matrisin bir bileşeni olan fibronektine bağlanma gösterdiği için adezyonda rol oynayabilir [26, 27]. LOX-1 stimülasyonu, vazodilatör etkilere sahip olmanın yanı sıra birçok anti-aterojenik özellik gösteren Nitrik Oksit (NO) salınmasını azaltır, düz kas hücresi çoğalmasını sınırlar, trombosit agregabilitesini azaltır ve monosit kemotaksisini önler [28]. LOX-1 endotelial hücre fonksiyon bozukluğu, apoptoz ve plak oluşumuna katkıda bulunur, adezyon molekülleri ve monosit alımıyla enflamatuar sitokinleri indükler [89]. Aterosklerotik lezyonların hücresel bileşenlerinde LOX-1'in aşırı ekspresyonu gösterilmiştir [90, 91]. Yapılan çalışmalarda kalıtsal hiperlipidemik tavşanların aortunda LOX-1 ekspresyonunu incelenirken, lezyonsuz alanların endotelinin de LOX-1 birikimi gösterilmiştir [92, 93]. LOX-1 genetik olarak silinmiş fareleri daha

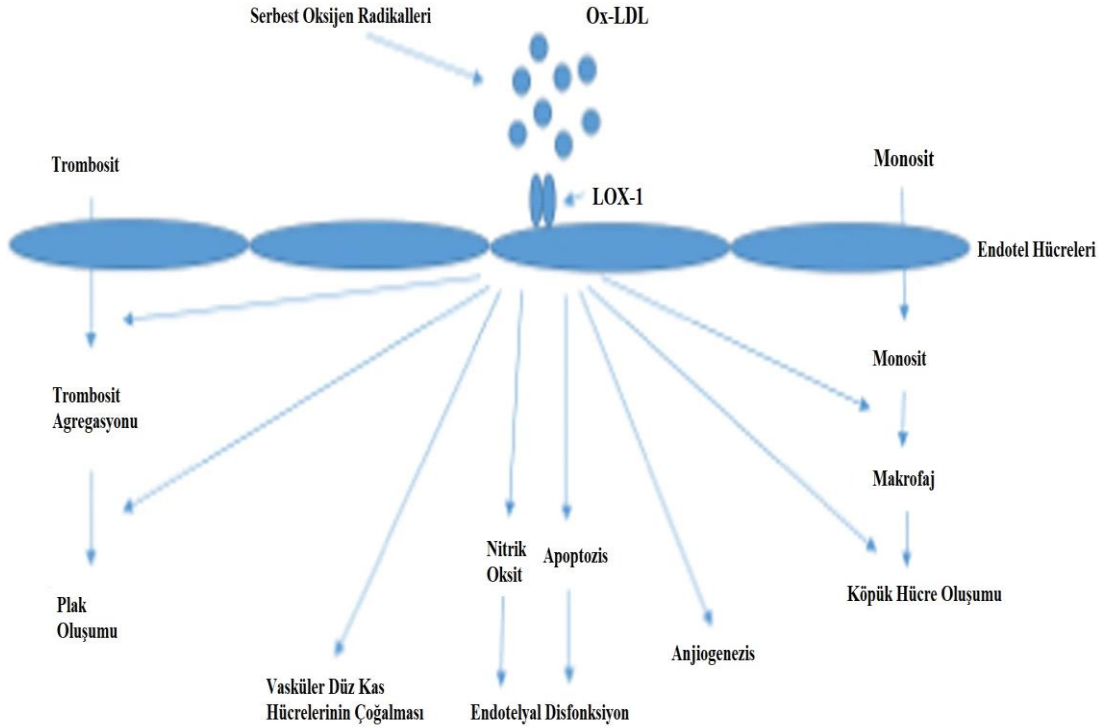
küçük aterosklerotik lezyonlar ve aort duvarında inflamasyonun şiddetli bir şekilde azaldığı gösterilmiştir [90]. LOX-1, metabolik patolojiler, hipertansiyon ve sigara kullanımı varlığında üretilen ox-LDL ile artar [94, 95]. Ox-LDL'nin LOX-1'e bağlanması, NO ile reaksiyona giren hücre içi ROS (serbest oksijen radikalleri) ve süperoksit anyon ( $O_2^-$ ) seviyelerini artırır. Bu, endotel NO'nun azalmasına ve nitrat ve  $OH^-$  (hidroksit iyonu) üretebilen peroksinitrit üretimine, daha sonra artan serbest radikal ve hipoksi seviyesine yol açtığı gösterilmiştir [96]. Bir sıçan diyabet modelinde, diyabetik sıçanın aortunda diyabetik olmayan sıçaninkine kıyasla LOX-1 ekspresyonunun arttığı bulunmuştur [97]. Aynı zamanda Chui ve ark. obez diyabetik hayvanların peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) agonistleri ile tedavisinin, serum ox-LDL seviyesinin eşzamanlı azalması ile birlikte yağ dokusunda LOX-1 ekspresyonunda belirgin bir artışla sonuçlandığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada PPAR $\gamma$  agonistlerinin dolaşımdaki ox-LDL'yi adipositlerde LOX-1 yoluyla yakalayarak anti-aterosklerotik etkiler gösterebileceğini bildirmişlerdir [98]. Chen ve ark. beyaz tavşanlarını 10 haftalık yüksek kolesterol diyeti üzerinde inceledi ve hiperkolesterolemik tavşanların aortunda LOX-1 gen ekspresyonunun arttığını gözlemledi, ancak normal bir diyetdeki tavşanların aortunda artmamış olduğunu bildirdi [92, 93]. Artmış serum ox-LDL düzeyleri ile artmış kolon, meme ve over kanseri riski arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir [99]. Primer prostat tümöründe ve metastazında normal prostat dokusuyla karşılaştırıldığında LOX-1 reseptöründe anlamlı bir artış gözlenmiştir [100]. LOX-1'in anjiyogenezi, ateroskleroz ve tümör büyümesinin gelişimi ve şiddetlenmesinde önemli bir rol oynar. LOX-1 inhibisyonu, plak ilerlemesinde ve infiltre edici makrofaj sayısında azalmaya yol açan neovaskülarizasyonu önlemeye katkıda bulunabilir [28, 101]. LOX-1 ateroskleroz ve tümör oluşumunda katkıda bulunmasının yolları ŞEKİL 2.6 gösterilmiştir.



**Şekil 2.6** Aterojenez ve tümör oluşumuna katkıda bulunan LOX-1 yolları. **ROS**:Serbest Oksijen Radikalleri, **NADPH oksidaz**: nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz, **NO**:nitrik oksit, **NFKB**:Nükleer Faktör kappa B, **VEGF**: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, **H2O2**:Hidrojen peroksit, **iNOS**:Nitrik Oksit Sentaz, **O3**:ozon **O2**:oksijen [28]

LOX-1'in aterosklerozdaki hayati rolünün keşfiyle, LOX-1'in koroner arter hastalığı (KAH), inme ve diğer kardiyovasküler olaylar da dahil olmak üzere aterosklerotik ilişkili hastalıklarda etkisi giderek artmaktadır [102].

Endotel disfonksiyonu, modifiye lipid birikimi ile birlikte ateroskleroz başlangıcının ana nedenleridir. Ox-LDL, LOX-1 ile etkileşim yoluyla yağ çizgisi oluşumunu tetiklemede önemli bir rol oynar. Bu, plak oluşumunu teşvik eder ve endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonunun indüksiyonu, makrofajların köpük hücrelere dönüşümü ve düz kas hücresi göçü ve proliferasyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla hastalık ilerlemesini tetikler [95]. Ox-LDL ve LOX-1 arasındaki etkileşim, reaktif oksijen türlerinin üretiminde bir artışa yol açar, oksidatif stresi şiddetlendirir ve daha fazla ox-LDL oluşumuna neden olur. LOX-1 stimülasyonu, ŞEKİL 2.7’de gösterildiği gibi vazodilatör etkilere sahip olmaktan başka sayısız anti-aterojenik özellik gösteren, düz kas hücresi proliferasyonunu sınırlayan, trombosit agregabilitesini azaltan ve monosit kemotaksisini önleyen NO salınımını azaltır [103]. LOX-1, endotel hücre fonksiyon bozukluğuna, apoptoza ve plak düzenine katkıda bulunur, çünkü bunu adezyon molekülleri ve monosit alımı ile enflamatuar sitokinleri indükler. LOX-1 ekspresyonu fizyolojik durumda son derece düşüktür ve insan aterosklerozunun vasküler endotelinde up regüle edilmektedir [89, 103]. HücreSEL LOX-1 ekspresyonu, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve sigara içenler de dahil olmak üzere ateroskleroz için risk faktörleri olan hastalarda da artmaktadır [102]. Birçok hayvan ve insan çalışması, LOX-1 ekspresyonunun hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus gibi iyi bilinen koroner risk faktörleri tarafından up regüle edilebildiğini göstermiştir. Ayrıca, LOX-1 ile cinsiyet, sigara içme ve alkol tüketimi gibi diğer risk faktörleri arasındaki ilişkiler rapor edilmiştir. Kolesterol açısından zengin diyet verilen tavşan KAH modelinde, testosterondaki değişiminin transkripsiyon ve çeviri seviyesinde LOX-1 ekspresyonunu azalttığı ve ateroskleroz gelişimini engellediği gösterilmiştir [102, 104]. Dolaşımdaki kanda bulunan çözünebilir LOX-1 formu olan sLOX-1, membrana bağlı reseptörün ekspresyon seviyesini yansıtır ve enflamatuar uyarılarla up regüle edilebilir. Hayashida ve ark. ilk olarak akut koroner sendrom başlangıcından önce sLOX-1’in önemli ölçüde arttığını ve zirve troponin T değerleri gözlemlenmeden önce zirve sLOX-1 değerlerinin gözlemlendiğini ve bu da miyokardiyal hücre hasarı yerine aterosklerotik plakların instabilitesini yansıttığını bildirmiştir. Bu bulgular sLOX-1’in plak rüptüründen önce Troponin T veya hs-CRP’ye (high sensitif CRP) kıyasla erken tanıya daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir[105].



**Şekil 2.7** LOX-1'in aterosklerozla ilişkisi [103]

Sonuç olarak Ox-LDL aterosklerozda birden fazla rol oynar. LOX-1 çöpçü reseptörü, OxLDL'nin neden olduğu etkilerin çoğuna aracılık eder [89]. LOX-1 yoluyla ox-LDL, endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreler, fibroblastlar, makrofajlar ve trombositler gibi endotelial disfonksiyon, apoptoz, monosit göçü ve makrofaj farklılaşması, düz kas proliferasyonu ve migrasyon ve plak instabilitesine katkıda bulunan çoklu hücre tiplerini etkiler. Ayrıca, ateroskleroz ve ilgili hastalıkları değiştirmek için terapötik bir hedef olarak LOX-1'in kullanımını değerlendiren çalışmalar yürütülmektedir [106].

## 2.5 Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Koroner arter hastalığı (KAH), aterosklerotik lezyonların bir sonucu olarak miyokarda koroner kan akışının bozan klinik bir sendromdur. Ateroskleroz, arteriyel duvarlar içinde lipid birikiminde plak oluşumu nedeniyle arterin daralması olarak tanımlanabilir [107]. KAH, anjina ve akut koroner sendromun en yaygın nedenidir ve dünya çapında en yaygın ölüm nedenidir [51]. Dünya Sağlık Örgütüne göre, Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) küresel olarak 1 numaralı ölüm nedenidir. KVH'lerden bir yılda ölen insan sayısı diğer nedenlerden daha fazladır. 2016 yılında tüm küresel ölümlerin % 31'ini temsil eden KVH'lardan yaklaşık 17.9 milyon insan ölmüştür. Bu ölümlerin % 85'i kalp krizi ve inmeden kaynaklanmaktadır [108]. Yapılan araştırmalarda 2030 yılında dünyada 1 numaralı ölüm sebebinin KAH olarak kalması beklenmektedir [109]. Hastaların büyük çoğunluğunda, KAH aterosklerozdan kaynaklanır, ancak nadiren aortit, vaskülit ve otoimmün bağ dokusu hastalıkları sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Ateroskleroz, doku perfüzyonunu bozacak kadar büyür. Ateroskleroz aynı zamanda lezyonun ülserasyonu, trombotik oklüzyon, distal embolizasyon ile sonuçlanana kadar klinik olarak sessiz kalan arteriyel duvarda ilerleyici bir inflamatuvar bozukluktur. Ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde endotel fonksiyon anormallikleri ile ilişkili olan lipid birikintileri ile başlar. Bir aterosklerotik plağın evrimi sırasında monositler ve diğer enflamatuvar hücreler endotelial hücreler tarafından eksprese edilen reseptörlere bağlanır. Daha sonra, intimaya göç ederler ve lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücreleri haline gelerek fagositozla oksitlenmiş LDL parçacıklarını alırlar. Aktive makrofajlar tarafından üretilen sitokinlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak, düz kas hücreleri arteriyel duvarın ortamından intimaya göç eder ve aterosklerotik lezyonu stabilize edebilen fibroblastik bir fenotipe dönüşür. Bu başarılı olursa, lipid çekirdeği düz kas hücreleri matrisle kaplanacak ve arteriyel akışı engelleyecek kadar büyük hale gelene kadar asemptomatik kalacak stabil bir aterosklerotik plak üretilecektir. İnterlökin-1, tümör nekroz faktörü-alfa, interferon-gama, trombosit türevli büyüme faktörleri ve matris metaloproteinazlar gibi sitokinler, aktif makrofajlar tarafından salınır. Plağın üstündeki intimal düz kas hücrelerinin yaşlanmasına ve plak içindeki kolajen çapraz bağlantılarının bozulmasına neden olurlar. Bu, koruyucu fibröz kapağın incelmesine

ve plak yüzeyinin aşınmasına, çatlamasına veya yırtılmasına neden olan mekanik strese karşı savunmasız kalmasına neden olur. Sonuç olarak lezyon bölgesinde veya distal embolizasyon bölgesinde kısmi veya tam tıkanmaya neden olarak etkilenen organın enfarktüsüne veya iskemisine neden olabilir [51].

Koroner dolaşım, kalbin sistemik dolaşımı perfüze etmek için gerekli olan arteriyel basıncı oluşturmaktan sorumlu olması ve aynı zamanda kardiyak döngünün sistolik kısmı sırasında kendi perfüzyonunun engellenmesi bakımından benzersizdir. Miyokardiyal kasılma koroner akım ve oksijen iletimiyle yakından ilişkili olduğundan, oksijen arzı ve talebi arasındaki denge kalbin normal atım fonksiyonunun kritik bir belirleyicisidir [110]. Koroner arter hastalığı ile ilgili klinik bulgular ve patoloji Tablo2.2’de özetlenmiştir [51].

**Tablo 2.2 :** Koroner arter hastalığı: klinik bulgular ve patoloji [51]

Klinik Problem	Patoloji
<b>Stable Anjina</b>	Bir veya daha fazla koroner arterde sabit ateromatöz stenoza bağlı iskemi
<b>Unstable Anjina</b>	Plak rüptürü veya üst üste binmiş tromboz ile erozyon nedeniyle koroner arterin dinamik tıkanıklığından kaynaklanan iskemi
<b>Miyokardiyal Enfarktüs</b>	Plak rüptürü veya üst üste binmiş tromboz ile erozyon nedeniyle koroner arterin akut oklüzyonundan kaynaklanan miyokard nekrozu
<b>Kalp Yatmezliği</b>	Enfarktüs veya iskemiye bağlı miyokardiyal disfonksiyon
<b>Aritmi</b>	İskemi veya enfarktüs nedeniyle değişen ritim
<b>Ani Ölüm</b>	Ventriküler aritmi, asistol veya masif miyokard enfarktüsü

Akut ve kronik koroner sendromlar, miyokardın oksijenin yetersiz verilmesine ve daha sonra oksidatif metabolizmada bozulmalara neden olur. Miyokard hücrelerine yetersiz koroner besin akışı anjinayla sonuçlanır. Uzun süreli ise miyokardiyal iskemi

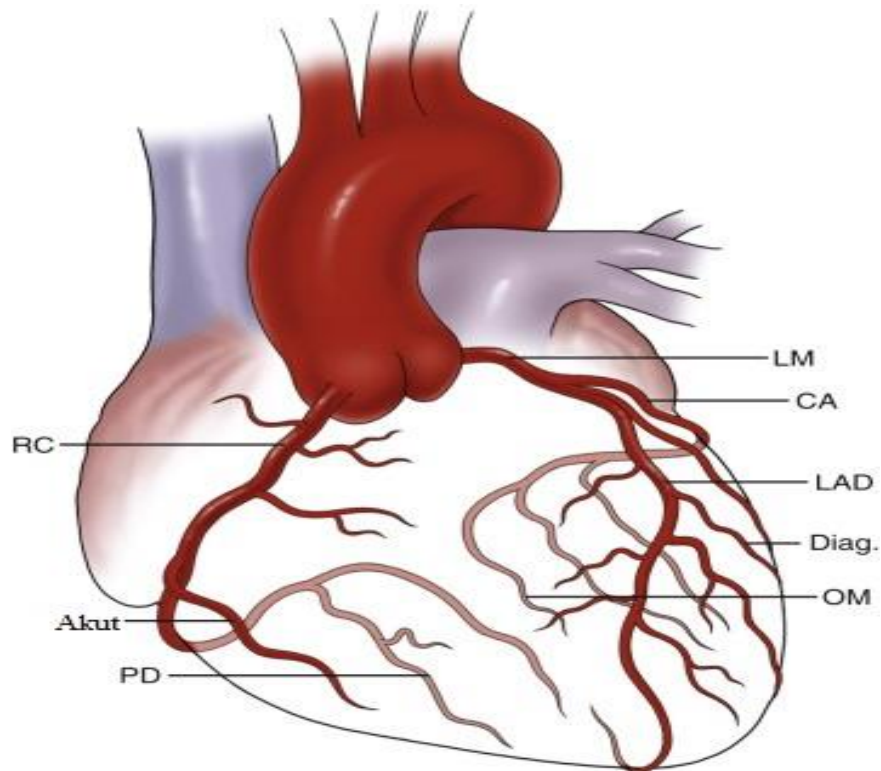
miyokardiyal hücre ölümüne yol açar. Koroner arterler yoluyla kan akışının bu şekilde kesintiye uğratılmasının en kolay çözümü, alternatif yollardan yeni veya ek kan akışı sağlamak, böylece tıkalı koroner arterleri atlamaktır. Bu anlayışla koroner arter bypass greftleme cerrahisinin gelişimi desteklendi [111].

### 2.5.1 Koroner Arter Anatomisi ve Fizyolojisi

Koroner arterler aortun ilk arteriyel dallarıdır ve genellikle iki tane bulunur. Koroner arterler, ağırlıklı olarak sağladıkları embriyolojik odaya göre sağ ve sol olarak adlandırılır. Sol ana koroner arter (LMCA) posteromedial olarak yerleşen sol koroner sinüsten köken alır; sağ koroner arter (RCA), anteromedial olarak bulunan sağ koroner sinüsten köken alır. Sol ana koroner arter olarak da adlandırılan LMCA, ortalama 2 ila 3 cm uzunluğunda kısa seyirli bir arterdir, pulmoner trunkusun arka kesimi sol yarımında seyreder ve Sol Anteriyör Desandan Arter ile Sol Sirkumfleks Arteri (LCx) arterlere ayrılır. LAD, ventriküler septum boyunca anterior interventriküler sulkusta seyreder ve anteriyör ventriküler septumun anteriyör 2/3'lük kısmını besleyen septal perforatör dallar verir. LAD, sol ventrikül (LV) kütesinin % 50'sinden fazlasını ve interventriküler septumun çoğunu sağladığı için en önemli cerrahi damar olarak kabul edilir. LAD interventriküler septum üzerinde kalbin apeksine kadar uzanır, burada tipik olarak sağ koroner sistemin bir kolu olan arka inen arter (PDA) ile anastomoz oluşturabilir. Sirkumfleks arter atriyoventriküler (AV) oluktan geçer ve saat yönünde ilerler. Sirkumfleks arter AV oluşu boyunca ilerlediğinde, kalbin apeksine doğru uzanan ancak tam olarak ulaşmayan dalları verir. Bu dallar, geniş kenarlı dallar, sayısal olarak proksimalden distale doğru belirlenir. Sirkumfleks koroner arter genellikle apekse dik bir dönüş yaptıktan sonra sol posterolateral dal olarak sona erer. Ramus intermedius terimi, LMCA'nın zaman zaman trifurkasyonundan kaynaklanan baskın bir koroner damar tanımlamak için kullanılır. Bu dal, sol ventrikülün anteriyör ve lateral duvarını beslemesine göre sırasıyla diyagonal veya obtus marjin dalı gibi davranabilir. RCA, LMCA orijinine göre daha alt seviyeden köken alır. Aortadan köken aldıktan sonra, pulmoner arter sağ arka kesimine geçer ve buradan sağ atriyal apendiks altından geçerek sağ atriyoventriküler oluk boyunca seyreder. RCA sağ ventrikülün çoğunu ve LV'nin arka kısmını besler. RCA ayrıca birden fazla sağ



ventrikül dalı (yani akut marjinal dallar) sağlar. Akut marjin dallarını verdikten sonra RCA, anterior atriyoventriküler oluk boyunca kalbin diyafragmatik yüzeyinde devamlılık gösterir. Kalbin dört odacığının kesişim yeri olan kruks kordis düzeyinde posteriyor desendan arter (PDA) ve posterolateral dallara (PLD) ayrılır. Posteriyor desendan arter, interventriküler septumu beslerken, PLD ise sol ventrikül posteriyor duvarını beslemektedir. Posteriyor interventriküler septumun beslenmesi RCA, LCx ve LAD kökenli arterlerin değişik kombinasyonlarından sağlanmaktadır. Bazen, PDA hem RCA hem de LMCA'dan kaynaklanır ve dolaşım ortak olarak kabul edilir. AV düğümü arteri, hastaların yaklaşık % 90'ında RCA'dan kaynaklanır. Sinoatriyal düğüm arteri, hastaların % 50'sinde proksimal RCA'dan kaynaklanır. PDA'nın kaynağı sıklıkla kalpteki dolaşımın baskınlığını tanımlamak için klinik olarak kullanılmasına rağmen, anatomistler bunu sinoatriyal düğüm arterinin nerede ortaya çıktığına göre tanımlar. Şekil 2.8'de koroner arter anatomisi gösterilmiştir [112].



**Şekil 2.8:** Koroner arter anatomisi CA:Sirkumfleks arter; LAD:sol ön inen arter ; LM:sol ana koroner arter; OM:obtuse marjinal arter; PD:posterior inen; RC:sağ koroner arter [112]

Normal Koroner Kan Akışı Ortalama Kardiyak Debinin %5'ini oluşturur. Miyokardın yüksek oranda enerji kullanımını olduğundan, normal koroner kan akışı ortalama 225 mL / dakika (dakikada bir gram miyokardiyum başına 0.7 ila 0.9 mL) ve miyokarda 0.1 mL / g / dakika oksijen verir. Kalp kası koroner dolaşımındaki arteriyel kanın 100 ml'sinden 7-9 ml O<sub>2</sub> alır. Lokal kas metabolizması koroner akışın birincil kontrol noktasıdır. Koroner sistemden kan akışı, çoğunlukla kalp kasının beslenme ihtiyaçlarına yanıt olarak lokal arteriyolar vazodilatasyon ile düzenlenir. Yani, kardiyak kasılma gücü her arttığında, koroner kan akış hızı da artar. Tersine, azalmış kalp aktivitesine azalmış koroner flow eşlik eder. Oksijen ihtiyacı lokal koroner kan akışı düzenlemesinde önemli bir faktördür. Koroner arterlerdeki kan akışı genellikle kardiyak kas sisteminin oksijen ihtiyacı ile orantılı olarak düzenlenir. Normal olarak, kan kalp kasından akarken koroner arter kanındaki oksijenin yaklaşık % 70'i çıkarılır. Otonom sinirlerin kalbe uyarılması koroner kan akışını doğrudan ve dolaylı olarak etkileyebilir. Doğrudan etkileri, sinir verici maddelerin asetilkolinin vagus sinirlerinden ve norepinefrinden sempatik sinirlerden koroner damarlar üzerindeki etkisinden kaynaklanır. Dolaylı yoldan etkileri, kalbin artan veya azalan aktivitesinin neden olduğu koroner kan akışındaki ikincil değişikliklerden kaynaklanır. Parasempatik (vagal) sinir liflerinin ventriküler koroner sisteme dağılımı çok fazla değildir. Bununla birlikte, parasempatik stimülasyon ile salınan asetilkolinin koroner arterleri genişletmek için doğrudan bir etkisi vardır. Metabolik faktörler, özellikle miyokardiyal oksijen tüketimi, miyokardiyal kan akışının ana düzenleyicisidir [113].

## 2.6 Koroner Arter Bypass Greftleme Cerrahisi

Miyokardiyal revaskülarizasyon, yaklaşık olarak yarım yüzyıldan beri KAH tedavisinde başlıca dayanak noktası olarak kabul edilmiştir. Klinik uygulamada 1960'lardan beri kullanılan koroner arter bypass greftleme, uygulanan cerrahi yöntemler arasında en yoğun şekilde incelenmiş olan yöntemken, 30 yıldan uzun bir süreden beri kullanılmakta olan perkütan koroner girişim (PKG), diğer girişim yöntemlerine göre daha fazla randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) konusu olmuştur. İki revaskülarizasyon stratejisi arasındaki farkların da bilincinde olunmalıdır.

KABG'de bypass greftler sorumlu lezyonun/lezyonların ötesinde koroner damar ortasına yerleştirilerek miyokarda ekstra besleyici kan akımı kaynağı sağlar ve daha fazla proksimal tıkaçıcı hastalığa karşı koruma temin eder. Bunun aksine, koroner stentler, stentin proksimalinde yeni hastalığa karşı korunma sağlamaksızın doğal koroner damarların normal iletim kabiliyetini yerine koymayı hedefler [114].

Miyokard revaskülarizasyonuna yönelik ilk girişimlerden biri Kanada'dan Arthur Vineberg tarafından yapıldı. Miyokard iskemisi semptomları ile başvuran hastalarda sol internal mammarian arterini (LIMA) bir cep oluşturarak miyokardın içine yerleştiren bir dizi ameliyat gerçekleştirdi. Michael DeBakey 1964'te başarılı bir aortokoroner safen ven grefti gerçekleştirdi. Miyokardiyal revaskülarizasyonun tarihsel süreci Tablo-3 te gösterilmiştir [112].

Yıl	Yapılan	Özellik
1950	A. Vineberg	İnternal mammarian arterini miyokard içine doğrudan implantasyonu
1953	J. H. Gibbon	Kardiyopulmoner bypass makinesinin ilk başarılı kullanımı
1962	F. M. Sones	İlk başarılı koroner arter bypass greftleme
1964	T. Sondergaard	Miyokardiyal koruma için rutin kardiyoplejinin kullanımı
1964	D. A. Cooley	Tüm kardiyak vakalar için rutin normotermik arrest uygulanması
1968	R. Favoloro	Koroner arter bypass greftleme başarısını gösteren ilk büyük seriler
1973	V. Subramanian	Atan kalpte koroner arter bypass greftleme
1979	G. Buckberg	Miyokardiyal korumada tercih edilen yöntem olarak kan kardiyoplejisinin ilk kullanımı

2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Kardiyotorasik Cerrahisi Derneği (EACTS) Miyokardiyal Revaskülarizasyon Görev Grubunun kılavuzuna göre

öngörülen cerrahi mortalite, KAH'ın anatomik karmaşıklığı ve revaskülarizasyonun beklenen bütünlüğü, revaskülarizasyon türüne göre karar verme için önemli kriterlerdir. Konservatif tedavi, PCI veya KABG'nin tercih edilip edilmeyeceği, bu tedavi stratejilerinin risk-yarar oranlarına ve komplikasyonlarının (örneğin serebrovasküler olaylar, kan transfüzyonları, böbrek yetmezliği, yeni başlangıç aritmileri veya yara enfeksiyonları) olasılığını tartmaya bağlı olmalıdır [115]. Tahmini cerrahi mortaliteyi değerlendirmek için Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sistemi (EuroSCORE II) ([www.euroscore.org/calc.html](http://www.euroscore.org/calc.html)) ve Göğüs Cerrahları Derneği (STS) skoru (<http://riskcalc.sts.org>) hem hastane içi operasyonu hem de 30 günlük mortalite riskini tahmin etmek için klinik değişkenler temel alınarak geliştirilmiştir [116-118]. Risk skorlaması arasında farklılıklar Tablo 4'te gösterilmiştir[115].

<b>Tablo 2.4: Miyokard revaskülarizasyonu ile birlikte kullanılan skorlama sistemleri[115]</b>		
<b>SKOR</b>	<b>AMAÇ</b>	<b>URL</b>
Miyokard revaskülarizasyonu veya AKS sonrası sonuçlar		
EuroSCORE II	Hastane içi mortalite tahmini	www.euroscore.org
STS	Hastane içi veya 30 günlük mortalite ve hastane içi tahmin morbidite	www.sts.org
SYNTAX	PCI sonrası orta ve uzun vadeli major advers kardiak olay tahmini	www.syntaxscore.com
SYNTAX II	KABG veya PCI sonrası mortalite tahmini	www.syntaxscore.com
GRACE	ACS sonrası ölüm veya ölüm / miyokard enfarktüsünün tahmini	www.gracescore.org
İkili antiplatelet tedavi süresi		
PRECISE-DAPT	Koroner stentleme sırasında Kısa (3-6 ay) ile standart / uzun (12-24 ay) ikili antiplatelet tedavi süresi karşılaştırmak	www.precisedaptscore.com
DAPT	12 ay süren sorunsuz ikili antiplatelet tedavi sonrasında uzun ikili antiplatelet tedavi (30 ay) ile standart ikili antiplatelet tedavi (12 ay) belirlenmesi	www.daptstudy.org
Emboli ve kanama riski tahmini		
CHA2DS2-VASc	Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme riskinin tahmini (oral antikoagülasyon endikasyonunu belirlemek için bir PCI ayarı)	www.chadsvasc.org
HAS-BLED	Kanama riskinin tahmini, ör. İkili antiplatelet tedavi ve oral antikoagülasyon ayarlanması (üçlü tedavi)	www.chadsvasc.org
ABC	Kanama riskinin tahmini, ör. İkili antiplatelet tedavi ve oral antikoagülasyon ayarlanması (üçlü tedavi)	www.ucr.uu.se/en/services/abc-risk-calculators
Kırılganlık		
<i>Clinical Frailty Score</i>	Kırılganlığı ölüm ve hastanede kalış süresi tahmini olarak değerlendirmek	http://geriatricresearch.medicine.dal.ca/clinical_frailty_scale.htm
ABC = Yaş, Biyobelirteçler, Klinik Geçmiş; AKS = akut koroner sendrom; KABG = koroner arter baypas greftleme; CHA2DS2-VASc = Kardiyak yetmezlik, Hipertansiyon, Yaş > 75, Diyabet, İnme (Çift) - Vasküler hastalık, 65-74 Yaş ve Cinsiyet kategorisi (Kadın); DAPT = ikili antitrombosit tedavi; GRACE = Global Akut Kayıt Defteri Koroner Olaylar; HAS-BLED = Hipertansiyon, Anormal böbrek / karaciğer fonksiyonu, İnme, Kanama öyküsü veya yatkınlığı, Labil INR, Yaşlı, Uyuşturucu / alkol; PCI = perkütan koroner girişim; PRECISE-DAPT = Kanamayı Önceden Belirlemek Komplikasyonlar Stent implantasyonu ve sonrasında Çift Anti-Trombosit Tedavisi uygulanan hastalarda; STS = Göğüs Cerrahları Derneği; SYNTAX = TAXUS Kalp Cerrahisi ile Perkütan Koroner Müdahale Arasındaki Sinerji		

Anjina pektoris, miyokardiyal oksijen arzı ve talebi arasındaki uyumsuzluğun doğrudan bir sonucu olan kalp kaynaklı ağrı olarak tanımlanır. İskemik kalp hastalığının ilk bulgusu hastaların yaklaşık % 50'sinde kronik stabil anjinadır. Anjina pektoris genellikle efor veya duygusal stres ile ağırlaşır ve dinlenme veya nitrogliserin ile birkaç dakika içinde hafifletebilir. Ağrı lokalizasyonu ağırlıklı olarak substernaldir ve boyun, çene, kollar, sırt veya epigastriumda da oluşabilir. Kararsız angina akut iskemik bir olaydır; bu tanı yeni başlayan kardiyak göğüs ağrısı, istirahat anjinası, postmiyokard enfarktüsü anjinası veya daha önce stabil anjinada hızlanan bir paterni olan hastaları içerir. Kararsız anjina serum biyobelirteçleri tarafından ölçüldüğü gibi miyokard nekrozu temelinde tanımlanmalıdır. Anjina pektorisin en yaygın nedeni koroner aterosklerozdur. Stenoza distal koroner arter segmenti, artan kan akışı taleplerine yanıt olarak vazodilatasyon yeteneğini koruduğu sürece koroner homeostaz korunur. Kritik eşik geçildikten sonra, kan akışı bu talebi karşılayamaz ve anjina oluşabilir [119]. Geçici miyokardiyal iskemi ataklarının neden olduğu anjina pektoris, kronik iskemik kalp hastalığının baskın semptomudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde koroner arter hastalığı tanısı alan 16,3 milyon insanın yaklaşık 9 milyonunu etkilemekte ve her yıl 500.000 yeni anjina vakası meydana gelmektedir. Sessiz miyokard iskemisi, göğüs rahatsızlığı veya başka bir anjinal eşdeğer semptom yokluğunda miyokard iskemisinin objektif kanıtlarının varlığı ile karakterizedir. Sessiz miyokard iskemisi ayaktan EKG takibi veya kardiyak stres testi ile kendini gösterebilir [120]. Kararlı anjina veya sessiz iskemili hastalarda revaskülarizasyon endikasyonları Tablo 5'te görülmüştür [115].

**Tablo 2.5: Kararlı anjina veya sessiz iskemili hastalarda revaskülarizasyon endikasyonları [115]**

Koroner Arter Hastalığının Derecesi (anatomik ve / veya fonksiyonel)		Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
<b>Prognoz için</b>	Sol ana koronerde >%50 darlık <sup>c</sup>	I	A
	Proksimal LAD'de >%50 darlık <sup>c</sup>	I	A
	İki veya üç damarda >%50 darlık ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (SVEF ≤ %35) <sup>c</sup>	I	A
	Fonksiyonel testlerle tespit edilen geniş iskemi alanı (SV'de >%10) veya anormal invazif FFR <sup>d</sup>	I	B
	Tek kalan damarda >%50 darlık <sup>c</sup>	I	C
<b>Semptom için</b>	Kısıtlayıcı belirtiler veya optimal medikal tedaviye cevap vermeyen/toleranssız belirtiler <sup>e</sup> ile birlikte herhangi bir anlamlı stenoz <sup>c</sup> .	I	A

FFR = fraksiyone akım rezervi; LAD = sol ön inen; SV = sol ventrikül; SVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

a Öneri sınıfı      b Kanıt düzeyi

c Belgelenmiş iskemi veya FFR ≤0.80 veya iFR ≤0.89 veya major bir koroner damarda >% 90 stenoz ile tanımlanan hemodinamik anlamlı darlık

d Prognostik olarak alakalı bir lezyonu belirten FFR <0.75'e göre

e Hasta uyumu ve istekleri göz önünde bulundurularak anti-anjinal tedavinin yoğunluğu

Daha karmaşık stabil-KAH hastaları girişimsel bir kardiyolog ve kalp cerrahı içeren bir “Kalp Ekibi” ile tartışılmalıdır. Spesifik bir revaskülarizasyon stratejisinin seçimi, koroner anatominin kapsamı ve karmaşıklığı, komorbiditelerin varlığı ve şiddeti, hasta ve doktor tercihi ve mevcut bilimsel kanıtlar dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Teknoloji hem KABG hem de PCI uygulamasında ilerledikçe, bu

tartışma önemli ölçüde gelişmiştir [120]. Cerrahi revaskülarizasyon, daha kapsamlı revaskülarizasyon ve etkilenen tüm bölgelerin başarılı bir şekilde revaskülarizasyonu (tam anatomik revaskülarizasyon) ile ilişkilidir, takipte daha iyi sağkalım için potansiyel sonuçları vardır [121-123]. Her iki prosedür için uygun koroner anatomisi ve düşük öngörülen cerrahi mortalitesi olan stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda revaskülarizasyon tipi için öneriler Tablo 2.6'da gösterilmiştir [115].

**Tablo 2.6: Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda revaskülarizasyon tipi için öneriler [115]**

Koroner arter hastalığının derecesine göre öneriler	CABG		PCI	
	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>	Sınıf <sup>a</sup>	Düzye <sup>b</sup>
<b>Tek damar hastalığı olan KAH</b>				
Proksimal LAD'de darlık yok	I <b>IIb</b>	C	I	C
Proksimal LAD'de darlık var	I	A	I	A
<b>İki damar hastalığı olan KAH</b>				
Proksimal LAD'de darlık yok	I <b>IIb</b>	C	I	C
Proksimal LAD'de darlık var	I	B	I	C
<b>Sol ana koroner hastalığı olan KAH</b>				
Sol ana KAH olan SYNTAX skoru düşük olan (0-22)	I	A	I	A
Sol ana KAH olan SYNTAX skoru orta olan (23-32)	I	A	IIa	A
Sol ana KAH olan SYNTAX skoru yüksek olan ( $\geq 33$ ) <sup>c</sup>	I	A	III	B
<b>Üç damar hastalığı olan diyabetes mellitus olmayan KAH</b>				
Üç damar hastalığı olan SYNTAX skoru düşük olan (0-22)	I	A	I	A
Üç damar hastalığı olan SYNTAX skoru orta yada yüksek olan (>22)	I	A	III	A
<b>Üç damar hastalığı olan diyabetes mellitus olan KAH</b>				
Üç damar hastalığı olan SYNTAX skoru düşük olan (0-22)	I	A	I <b>IIb</b>	A
Üç damar hastalığı olan SYNTAX skoru orta yada yüksek olan (>22)	I	A	III	A
SYNTAX puan hesaplama bilgilerine <a href="http://www.syntaxscore.com">http://www.syntaxscore.com</a> adresinden ulaşılabilir.				
CABG = koroner arter baypas greftleme; KAH = koroner arter hastalığı; LAD = sol ön inen koroner arter; PCI = perkütan koroner girişim; SYNTAX = TAKSUS ile Perkütan Koroner Müdahale ve Kalp Cerrahisi Arasındaki Sinerji.				
a Öneri sınıfı      b Kanıt düzeyi				
c Kalp Ekibi cerrahi risk konusunda endişe duyuyorsa veya hasta Kalp Ekibi tarafından yeterli danışmanlık yapıldıktan sonra CABG'yi reddediyorsa PCI düşünülmelidir.				



KABG cerrahisi için altın standart tam miyokard revaskülarizasyondur. KABG sıklıkla perkütan koroner revaskülarizasyon yaklaşımları kullanılarak mümkün olandan daha fazla tam revaskülarizasyona izin verir. KABG geleneksel olarak Kardiyopulmoner bypass (KPB) tarafından sağlanan dolaşım desteği ile gerçekleştirilir. KPB sistemleri arasında bir pompa, bir membran oksijenatör ve bir açık rezervuar bulunur. Arrest kalp üzerinde çalışmak, hastalıklı damarların dikkatli bir şekilde incelenmesine ve çapı 1.5 mm kadar küçük olan koroner damarlara greftlerin anastomozu için en uygun yerlerin seçilmesine izin verir. İlk çalışmalar, KPB ile dolaşım desteğinin potansiyel zararlı etkileri nedeniyle, yaygın off-pump koroner arter baypas greftleme (OPKABG) cerrahisi kullanımının daha az nörolojik, pulmoner ve renal sekel de dahil olmak üzere daha iyi sonuçlar ve daha az son organ yaralanması ile sonuçlanacağını düşündürmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalar, ameliyatın mümkün olduğunca süratle gerçekleştirildiği ve KPB süresinin en aza indirildiği zaman, geleneksel KABG ve OPKABG sonuçlarının hemen hemen aynı olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, 2017 yılında Randomized On/Off Bypass Follow-up Study (ROOBY-FS) elde edilen sonuçlar, pompalı KABG'ye kıyasla OPKABG'ye randomize edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir [111, 124].

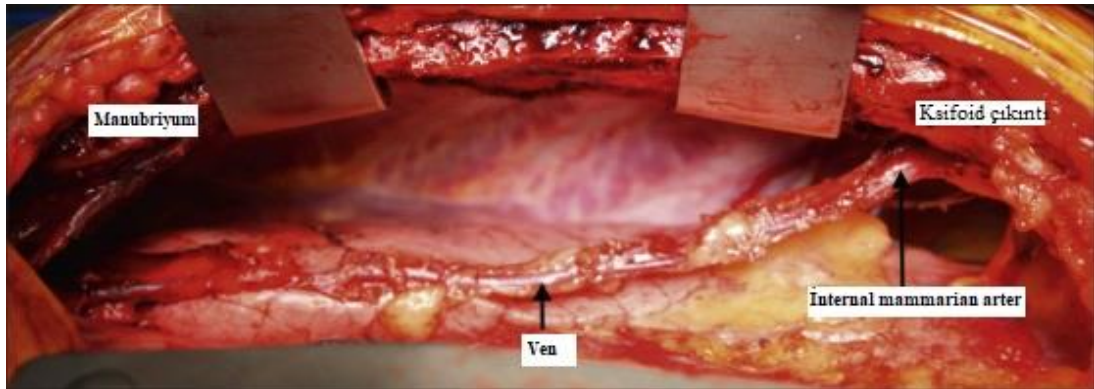
### 2.6.1 Greftler

KABG ile damarlar çıkan aortaya ve stenoz alanının distalindeki doğal koroner arterlere anastomoz edilir [125]. Ameliyatın uzun dönemdeki başarısı, ameliyat sırasında kullanılan greft tipine ve aterosklerotik hastalığın greft damarlarındaki ilerlemesine bağlıdır. İnternal mammarian arteri aterosklerotik hastalığa karşı özellikle dirençlidir ve 10 yılda açıklık oranı yaklaşık % 90'dır. Buna karşılık, venöz greftler hem ameliyat sonrası erken dönemde (genellikle teknik faktörlere ikincil) hem de ameliyattan aylar sonra (intimal hiperplaziye ikincil ve aterosklerozun ilerlemesi) tıkanabilir. Sonuç olarak, venöz greftlerin sadece % 50'si KABG'den 7 ila 10 yıl sonra patentlidir [126].

## 2.6.2 Sol İnternal Mammarian Arter (LİMA)

LİMA, subklavyen arterin ilk kısmından % 92, ikinci kısımdan % 7 veya subklavyen arterin üçüncü kısmından % 1 oranında köken alır. Her iki frenik sinir de internal mammarian arter (İMA) olguların % 54'ünde önden veya % 14'ünde arkadan geçer. LİMA'nın kökeni ile sol frenik siniri geçtiği nokta arasındaki mesafe 0.5 ila 4.4 cm arasında değişmektedir. Sağ internal mammarian arterin (RİMA) kökeni ile sağ frenik siniri geçtiği nokta arasındaki mesafe 0.3 ile 4.5 cm arasında değişmektedir. Olguların % 15 kadarında lateral kostal dal gözükmüş, fakat tüm lateral kostal dallar İMA'nın dalı olduğu görülmüştür. Perikardiyofrenik arterler olguların % 89'unda İMA'dan, % 9.5'inde timik dallardan ve % 0.5'inde subklavyen arterden kaynaklandığı görülmüştür. Olguların % 93'lük bir kısmında epigastrik ve muskulofrenik arter dallarına ayrılarak sonlanır. % 7'lik bir kısmı ise diyafragmatik dalın varlığı ile trifurkasyon şeklinde sonlanır [127]. 1895 yılında Basilea Nomina Anatomica tarafından internal torasik arteri literatürde yazarlar tarafından büyük ölçüde kullanılan bir terim olan “internal mammarian arter” olarak adlandırmıştır. 1936'da Jena Nomina Anatomica'da, ve 1955'te Paris Nomina Anatomica'da da ifade edilen “internal torasik arter” olarak değiştirilmiştir [128]. Günümüzde her iki isimde kullanılmaktadır. İMA greftinin kullanımına öncülük 1967'de Kolessov ve 1970'de Green ve meslektaşları tarafından yapılmıştır [129]. İMA greftlerinin belirgin olarak daha yüksek açıklık oranı % 90'ın üzerindedir, bu da onları tıkalı koroner arterlerin revaskülarizasyonu için tercih edilen greft yapar. Arteriyel greftlerde endotelial prostasiklin ve nitrik oksitlerin varlığı daha az vazospazmaya yol açar. Arteriyel greftler arteriyel basınçlara daha iyi adapte edilir. İMA fenestre olmayan iç elastik laminanın sahiptir ve damar duvarının içinde, intimal hiperplazi ve hücrel göçe karşı koruma eğilimi gösteren vaso vasorumdan yoksundur [130, 131]. İMA'nın medial tabakası incedir ve kas hücreleri sınırlıdır, bu da uyumsuz vazokonstriksiyon eğiliminde azalma sağlar [132]. Histolojik olarak, İMA elastik bir arterdir, bu uzun vadeli mükemmel açıklığını açıklayabilir, zira greft ne kadar elastik olursa, zamanla açık kalma oranı o kadar büyük olacaktır. İntima incedir, tunika medyası kalın ve iyi tanımlanmış bir iç elastik laminayla sınırlandırılmıştır. Tunica medyasının iki alt tabakası vardır: bir iç ve bir dış katman. Esas olarak düz kas hücrelerinin iyi şekillendirilmemiş birkaç elastik fibere sahip

olduğu iç katman kaslıdır. Dış katman elastiktir, esas olarak birkaç kas hücresine sahip iyi tanımlanmış elastik liflerden oluşur [6]. İMA, sternotomi tamamlandıktan sonra harvest edilir. Özel olarak tasarlanmış bir mammarian retraktörü, tipik olarak İMA'nın harvest edilmesi için uygun hemitoraksı yükseltmek için kullanılır. İMA'nın, subklaviyen ven seviyesinden arterin üst epigastrik ve muskulofrenik dallara çatallanma seviyesine kadar iki ven komponenti ve çevresindeki yumuşak dokuyu içeren bir pedikül olarak çıkarılabilir yada alternatif harvest yöntemi, sadece İMA'nın göğüs duvarından alındığı iskeletinize yöntemdir. İMA'yı harvest etmenin temel prensibi dokunmasız teknik, düşük voltajlı elektrokoter kullanımı ve ön interkostal dalların kiliplenmesine dayanır. Frenik sinirlerin seyrini tanımlamak ve yaralanmaları önlemek için harvest sırasında dikkatli olunmalıdır. Çünkü frenik sinir, ikinci veya üçüncü interkostal boşluk seviyesinde onunla daha yakından ilişkilidir. İMA kırılğan bir damardır ve damarın travmatik diseksiyonuna neden olabileceğinden, doğrudan temas veya gereksiz çekişten kaçınılmalıdır. İMA'nın distal ucu, greft trombozundan kaçınmak için hasta tamamen heparinize edildikten sonra bölünmelidir [112]. İMA'nın harvest edilirken görüntüsü Şekil 2.9'da gösterilmiştir [133].



Şekil 2.9 Sol internal mammarian arterin pediküllü harvesti [133]

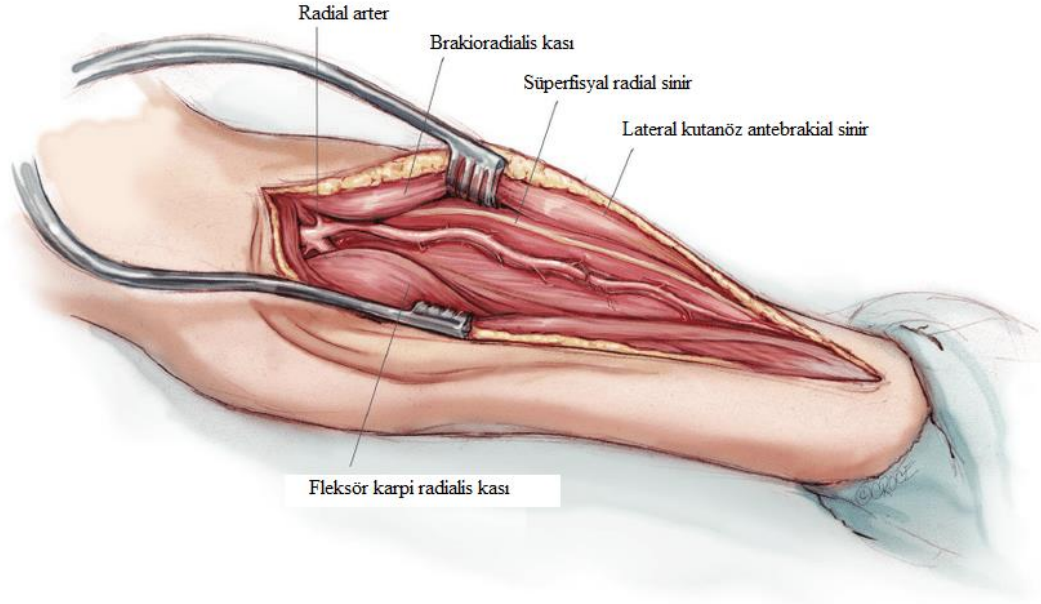
Bir İTA'nın iskelet halinde çıkarılması, eşlik eden periarteriyel venöz ve fasyal doku olmadan İTA'nın diseksiyonunu içerir. İTA'nın hassas bir yapı olduğu göz önüne alındığında, arter hasarını, diseksiyonu veya her ikisini birden önlemek için titiz bir dikkat gösterilmelidir. Yapılan çalışmalar, iskeletleşmiş İTA kullanımının uzun süreli sağkalımı veya greft açıklığını etkilemediği ve sternal yara komplikasyonlarını azalttığı fikrini desteklemektedir [134-136]. Anastomoz yapılmadan önce İTA akımı

çok düşük olabilir (yani 20 mL / dakikadan az). Bunun nedeni spazm, küçük boyut veya intimal diseksiyon gibi intraoperatif yaralanma olabilir [137].

### 2.6.3 Radial Arter (RA)

Önkolda bulunan radial arter, sol internal torasik arterden sonra sık kullanılan bir arteriyel grefttir. Yüzeysel konumu, uzun olması ve İMA, safen ven ile eşzamanlı olarak harvest etme fırsatı, koroner arter bypass greftleri için yararlı bir arterdir. Kullanımı kolay olan muskuler bir arterdir ve bükülmeye karşı dayanıklıdır. Bununla birlikte, muskuler bir arter olarak, iskemi ile ameliyat sonrası önemli sorunlara neden olabilecek spazmlara çok eğilimlidir. Radial arter, biceps brachii tendonunun medial kısmından başlar. Brachioradialis'in üst kısmının medial sınırı boyunca yumuşak bir eğri ile neredeyse düz bir çizgide ilerler. Bilek ekleminde, nabzının palpe edilebileceği skafoid kemik ve trapezumu (anatomik enfiye kutusunda) geçer ve ulnar arterin dalları ile anastomoz yapacak ve yüzeysel, derin palmar arkları tamamlayacak dallara bölünerek sona erer. Radial arterin harvest edilmesinde en önemli faktör, yüzeysel ve derin palmar kemerler boyunca ulnar kollateralizasyonun radial arterin çıkarılmasından sonra herhangi bir iskemik komplikasyonu önlemek için yeterli olduğundan emin olmaktır [133]. Bu, ameliyattan önce Allen'in testi ile değerlendirilir, burada ulnar arteri serbest bıraktıktan sonraki 5 saniye içinde renklerin ellere ve parmaklara dönmesi normal kabul edilir. Bu testin güvenilirliği sorgulanmıştır, negatif bir testin devam etmesinin güvenli olduğu düşünülürken, pozitif bir test Doppler ultrasonla RA oklüzyonu ile dijital basınç, nabız oksimetresi değişikliklerinin ölçümü veya dijital pletismografi gibi diğer testlerle daha fazla değerlendirme yapılmasını gerektirmelidir [138, 139]. Radial arterle yakın ilişkideki iki önemli sinir, önkolun proksimal ve orta kısımlarında lateral kutanöz antebrakial sinir ve önkolun orta kısmında radial sinirin yüzeysel koludur. Brachioradialis'i lateral olarak geri çekmek için kullanılan kendini tutan retraktör, dokuları aşırı germemelidir, çünkü bu önkolun lateral tarafında nörolojik sekeller ile lateral antebrakiyal sinire zarar verebilir. Radial sinirin yüzeysel dalı, önkolun orta kısmındaki arterle yakından ilişkilidir, burada diseksiyon sırasında makas, koter veya harmonik ligasure nedeniyle hasar görebilir, bu da dorsumun radial tarafında karıncalanma ve uyuşma ile sonuçlanır. Radial arterin

ven kompetleri ile pedikül olarak diseksiyonu, spazm riskini azaltmak için arterden güvenli bir mesafenin korunmasını sağlar. Radial arter genellikle sinir yaralanması meydana geldiğinde fonksiyonel sonuçları en aza indirmek için baskın olmayan koldan alınır [133]. RA ve sinir yapıları Şekil 2.10'da gösterilmiştir [140].



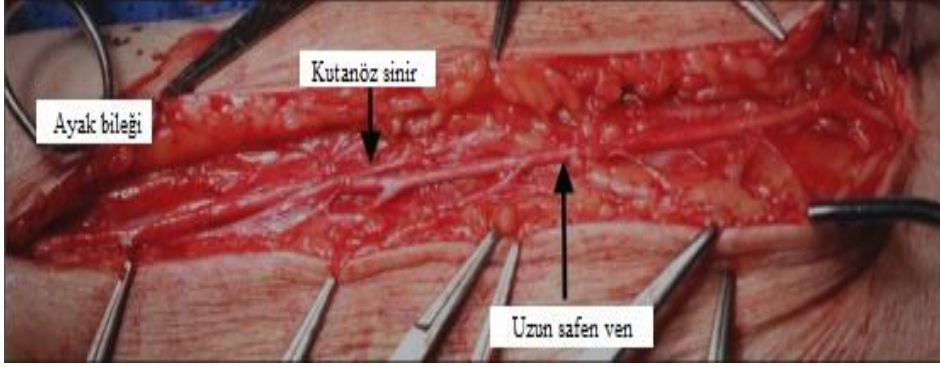
Şekil 2.10 : Radial arter harvesti ve sinir yapıları

Ulnar arter tipik olarak elde baskın kan akışı kaynağı sağlar. Ulnar arter, genellikle yüzeysel palmar arkı, radial arter ise daha yaygın olarak derin palmar arkı besler ve ulnar arterle anastomoz halindedir. Eldeki yüzeysel palmar ark patent ise, ulnar arterden tüm ele kan akışa izin sağlıyorsa, radial arter harvest edilir. Bu nedenle harvest önce palmar ark açıklığının değerlendirilmesi gereklidir [141]. Son yirmi yıl, KABG uygulanan hastalarda RA greftinin güvenliğini ve etkinliğini destekleyen veriler ortaya çıkmıştır. Bunun nedeni daha uygun hasta, distal hedef seçimi ve RA greft spazmını azaltmayı amaçlayan daha iyi farmakolojik perioperatif tedavidir.

#### 2.6.4 Safen Ven (SV)

Uzun safen ven, koroner arter bypass greftleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. SV'ler kolayca harvest edilebilir, alt ekstremitelerden harvest edilmesi kolaydır ve vazospazma daha az eğilimlidir. Bununla birlikte, nitrik oksit eksikliği nedeniyle sistemik kan basıncına maruz kaldıklarında intimal hiperplaziye eğilimlidirler ve zamanla daha az uzun süreli açıklık oranlarına neden olan ateroskleroz geliştirebilirler [130]. Bununla birlikte, KABG'den 10 yıl sonra, çoğu safen ven greftinde bazen şiddetli olan aterosklerotik değişiklikler meydana gelmiştir. Bu hızlanmanın sadece greftin venöz sistemden çıkarılıp arteriyel sisteme sokulmasından kaynaklanan morfolojik hasarla ilgili olup olmadığı veya hastanın ateroskleroz geliştirme eğiliminden kaynaklanıp kaynaklanmadığı veya her ikisinin de meydana gelip gelmediği belirsizdir. Her iki faktör de muhtemelen rol oynar, çünkü hiperlipidemi, geniş ven greft aterosklerozu için bir risk faktörüdür. Ayrıca, kolesterol seviyelerini kontrol etmeye yönelik agresif çabalar, ven greft aterosklerozunun ilerlemesini geciktirir [142].

Vücuttaki en uzun damardır ve yüzeysel olarak bulunur. Alt ekstremitelerin derin venöz sisteminin varlığı nedeniyle çıkarılması iyi tolere edilir. Uzun safen vene, tribüter ven ve aksesuar dallar olmak üzere 2 önemli ven yapısı katılır. Birincisi bacağın ön damarı ve diz ekleminin hemen altındaki arka ark damarı (Leonardo damarı) katılır. İkincisi olarak da yüzeysel eksternal pudental, yüzeysel iliak sirkumfleks ve yüzeysel epigastrik sıklıkla safenofemoral bileşke düzeyinde büyük safen vene katılırlar. SV derin fasiya üzerinde uzanır, derin ve superficial fascia arasında bulunur. Ultrason'da bu 'Mısır gözü' veya 'safen gözü' denilen çok karakteristik görüntüyü oluşturur [133]. Normal SV tipik olarak ayak bileği seviyesinde 1 ile 3 mm çapında ve safenofemoral bileşkede 3 ile 5 mm çapındadır. Otolog ven grefti harvesti için safen ven haritalaması yapılırken bu ölçümler önemlidir [141]. Safen venin geleneksel teknikle harvest edilmesi Şekil 2.11'de gösterilmiştir [133].



Şekil 2.11 Safen venin açık harvesti

Safen veninin çıkarılması için çeşitli minimal invaziv teknikler yaygın olarak bulunmaktadır. Teknik spektrumu atlama insizyonlarından, ticari olarak temin edilebilen endoskopik sistemlerin kullanımına kadar uzanmaktadır. Bu tekniklerin hastanın yaşam kalitesini iyileştirdiği ve harvest yeri enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir [143-145]. Bununla birlikte, çalışmalar endoskopik olarak çıkarılan damarlarda greft açıklığının azaldığını göstermiştir [112]. Dokunmasız safen ven harvesti ile geleneksel açık harvesti karşılaştıran orta vadede (18 ay) ve uzun vadede (8,5 yıl) takipte üç küçük randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına bakıldığında gelişmiş endotel bütünlüğü ile üstün açıklık oranları dokunmadan harvest edilen tekniğin daha iyi olduğu gösterilmiştir [137].

#### 2.6.4. Diğer Greftler

Gastroepiploik arter, radial arterden daha düşük postoperatif açıklığa sahip ve intraoperatif harvesti daha zor bir grefttir. Küçük safen ven, inferior epigastrik arter ve sağ gastroepiploik arter, üç alternatif olog kondüittir. Birincil revaskülarizasyon için nadiren ihtiyaç duyulur, ancak kondüit seçeneklerinin olmadığı hastalarda yararlı olabilirler. Son olarak, nadir durumlarda, kadavra kriyoprezerve safenöz damarlar, sıgırlarda kimyasal olarak işlenmiş İTA'lar veya genişletilmiş politetrafloroetilen greftler kullanılabilir [137]. KABG prosedürlerinde sağ gastroepiploik ve inferior epigastrik arterlerin kullanımı, abdominal boşluğu açığa çıkarmak için medyan sternotomiye genişletme ihtiyacı nedeniyle sınırlandırılmıştır. Bu arterlerin

kullanılması ameliyat süresini ve ameliyatın teknik zorluğunu arttırsa da, total arteriyel revaskülarizasyon gerçekleştirmek için serbest greft olarak kullanılabilir [131].

## 2.7 Greft Seçimi ve Açıklık Kalma oranları

Koroner bypass cerrahisi sonrasında sonuçlar, hastayla ilişkili faktörlere ek olarak greftlerin uzun dönem açıklığı ile ilgilidir [115]. KABG için greft seçimi, hasta sağkalımında en önemli faktördür. Bu seçimi belirlemede cerrahın tercihi ve deneyiminin yanı sıra her hastane tarafından oluşturulan cerrahi protokollere dayanmaktadır. Greftin ve koroner arterlerin morfolojik özellikleri de en önemli kriterlerden biridir. Dikkate alınması gereken en önemli morfolojik özellikler uzunluk, lümen çapı, duvar kalınlığı ve histolojik özelliklerdir [6]. Gereksiz derecede uzun bir greft, greftin yanlış konumlandırılması veya bükülmesi nedeniyle erken miyokardiyal revaskülarizasyon başarısızlığına neden olabilir. Kısa ve gergin bir greft, büyük hacimli akciğerleri olan ciddi kronik obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastalarda greft başarısızlığına neden olabilir [130]. Distal vaskülarite, koroner damar sisteminin durumu, bypass greftlerinin kaderi için önemlidir. Greftin yerleştirildiği koroner arterin çapı, distal vasküler yatağın boyutu ve greftin yerleştirildiği bölgenin distalindeki koroner aterosklerozun şiddeti ile belirlenen koroner arteriyel akışla ilgilidir. En yüksek greft açıklık oranları, greft yerleştirilmesinin distalindeki damarların lümeninin çapı 1.5 mm'den büyük olduğunda, geniş bir vasküler yatağı doldurduğunda ve damar lümeninin % 25'inden fazlasını tıkayan ateroskleroz içermediğinde bulunur. Safen venler için, 2.0 mm veya daha büyük bir lümen ile optimum açıklık oranları elde edilir. Nativ arterlerde hastalığın ilerleme hızı, halihazırda hastalık kanıtı gösteren arteriyel segmentlerde en yüksek gibi görünmektedir ve anastomoz yapılmış doğal koroner arterlerde, herhangi bir işlem yapılmamış doğal damarlara göre üç ila altı kat daha yüksektir. Doğal damardaki uzun (> 10 mm) ve çapı % 70'den fazla olan lezyonlar, tam tıkanmaya ilerleme açısından yüksek risk altındadır. Uzun vadeli açıklığı artırmayı amaçlayan önlemler genel olarak aterosklerozun genel sürecini geciktirmeye yöneliktir ve bu nedenle aspirin ve lipid düşürücü tedavi, venöz greftlerin başarısız olma riskini azaltmada önemlidir. Lipid düşürücü tedavinin üç randomize çalışma yapılmış ve greft hastalığının gelişimi



üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir [129]. 2018 yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Kardiyotorasik Cerrahisi Derneği (EACTS) Miyokardiyal Revaskülarizasyon kılavuzdaki greft seçimi önerisi TABLO 2.7'de gösterilmiştir [115].

<b>TABLO 2.7 GREFT SEÇİMİ ÖNERİSİ [115]</b>	<b>Sınıf<sup>a</sup></b>	<b>Düzye<sup>b</sup></b>
<b>LAD sistemine IMA ile arteriyel greftleme önerilir</b>	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>Uygun hastalarda ek bir arteriyel greft düşünülmelidir</b>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
<b>Yüksek dereceli koroner arter darlığı olan hastalarda safen venden daha çok radial arter kullanılması önerilir.<sup>d</sup></b>	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>Sternum yara enfeksiyonu riski yüksek olmayan hastalarda BIMA grefti düşünülmelidir.<sup>e</sup></b>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
<b>BIMA = iki taraflı internal mamarian arteri; IMA = internal manarian arteri; LAD = sol ön inen koroner arter.</b> <b>a Tavsiye sınıfı.</b> <b>b Kanıt seviyesi.</b> <b>d Özellikle damar grefti zayıf olan hastalarda, daha önce kateterize edilmişse, Allen testi pozitifse veya kalsifik dejenerasyon varsa radial arter kullanılmamalıdır.</b> <b>e Diabetes mellitus, kronik pulmoner obstrüktif hastalığı, önceden mediastinal radyasyonu ve obezitesi olan hastalar, özellikle bunların birden fazlası mevcut olduğunda.</b>		

Uzun süreli greft açıklığı, koroner arter bypaas cerrahisinin birincil amacıdır. Greft yetmezliği, KABG önemli bir kısmında meydana gelen karmaşık, çok faktörlü bir olaydır. Tromboz, endotel disfonksiyonu, vazospazm ve oksidatif stres, greft yetmezliği ile ilişkili farklı mekanizmalar bulunmaktadır. Greftlerin morfolojik ve fonksiyonel özellikleri, başarısızlığın belirlenmesinde rol oynar. Benzer şekilde, hedef koroner damarın stenozun şiddeti, çapı, aterosklerotik yükün kapsamı ve önceki endovasküler girişimler gibi özellikleri de greft sonucunun önemli belirleyicileridir ve ameliyat sırasında dikkate alınmalıdır. Greftlerin harvest için kullanılan yöntem, vazodilatör protokol, depolama solüsyonu ve anastomoz tekniği gibi teknik faktörler de greft başarısını belirlemede önemli bir rol oynar. Ayrıca, yaş, cinsiyet, diabetes

mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi sistemik aterosklerotik risk faktörleri, greft yetmezliği ile değişken bir şekilde ilişkilendirilmiştir [146]. Hastaların koroner reoperasyona ihtiyaç duyma nedenleri, anatomik temellerine etkisiz bir ilk operasyon geçirmesi, bypass greft yetmezliği (erken veya geç), doğal koroner arterlerde aterosklerozun ilerlemesi, girişimsel prosedürlerin başarısız olması ve bu problemlerin kombinasyonlarıdır. Günümüzde erken ven grefti yetmezliği nadir olmamakla birlikte nadiren erken reoperasyonun bir göstergesidir. Ameliyattan sonraki 2 ila 3 ay içinde, çoğu damar greftinde proliferatif bir intimal fibroplazi gelişir. Ameliyattan sonraki birkaç yıl içinde, intimal fibroplaziye bağlı olarak lipid birikimi meydana gelebilir ve ortaya çıkan lezyon, ven greft aterosklerozu olarak adlandırılır. Ven greft aterosklerozunun tam gelişmiş lezyonu, doğal damar aterosklerozundan farklıdır. Ven greft aterosklerozu yüzeyseldir, kapsüllenmemiş, dağınık ve konsantriktir. Son derece kırılğan bir lezyondur ve doğal damar aterosklerozuna göre embolizasyona çok daha yatkındır [147]. Hastaların %8-30'unda KABG sonrasında (<1 ay) erken greft başarısızlığı ortaya çıkabilir. Perioperatif anjiyografide safen ven greftlerinin (SVG'ler) % 8'inde ve sol İMA greftlerinin % 7'sinde yetersizlik olduğu gösterilmiştir. Semptomatik hastalarda, olguların % 75'inde iskemi nedeninin erken greft başarısızlığı olduğu saptanmıştır, öte yandan geriye kalanlarda perikardit veya uzamış spazm tanısı konulmuştur [148]. Geç reoperasyonlar genellikle damar grefti aterosklerozunun ortaya çıkmasına bağlı olarak, doğal damar aterosklerozunun ilerlemesi ve damar grefti yetmezliğinin bir kombinasyonu ile gösterilir. İMA greftleri nadiren ateroskleroz geliştirir ve İMA greftlerinin, özellikle LAD koroner artere açıklık oranı, ven greftlerinininkinden fazladır. Primer operasyonlarda İMA-LAD greftlerinin kullanılması, ameliyat sonrası ilk 10 yıl boyunca yeniden ameliyat riskini açıkça azaltır ve her iki İMA greftinin kullanılması yeniden ameliyat riskini daha da azaltır [147].

Bir internal torasik arter kullanımının, damar greftlerine kıyasla yaşam beklentisini iyileştirebileceği kesin olarak belirlenmiş olsa da, ikinci bir arter kullanımının ek faydaları olup olmadığı bilinmemektedir. ART (*Arterial Revascularization Trial*) çalışması, standart tek internal torasik arter ile karşılaştırıldığında iki internal torasik arterin rutin kullanımının, KABG ameliyatı geçiren hastalarda on yıllık bir süre boyunca ölme riskini azaltıp azaltamayacağını test

edilmiş. 2004 ve 2007 yılları arasında, çalışmaya yedi ülkedeki (İngiltere, Polonya, Avustralya, Hindistan, Brezilya, Avusturya ve İtalya) 28 merkezde KABG geçirmesi planlanan semptomatik koroner hastalığı olan 3.102 hasta dahil edildi. Toplam 1.548 hasta rastgele iki taraflı ve 1.554 hasta tek internal torasik arter greftleri kullanılmış. Sorumlu cerrahın takdirine bağlı olarak ek arteriyel veya ven greftleri kullanılmış. Birincil sonuç, on yılda herhangi bir nedenle ölüm olduğunu belirtmişlerdir. İkincil sonlanım noktası, herhangi bir nedenden ötürü ölüm, miyokardiyal enfarktüs veya felçmiş. BİMA, hafif artmış cerrahi süre, artmış ventilasyon desteği süresi, artmış hastanede kalış süresi, erken sternal yaranın rekonstrüksiyonunda % 1.3 mutlak artış ve daha yüksek 1 yıllık maliyetle ilişkili olduğu bulunmuş. Bununla birlikte, mortalite, felç, miyokard enfarktüsü ve tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı 5 yıla kadar benzer bulunmuş. On yılda, bilateral ve tek greft gruplarında sırasıyla 315 (% 20.4) ve 329 (% 21.2) hasta öldüğü yayınlandı. Sonuç olarak ART'a göre, koroner arter bypass greftleme uygulanan koroner arter hastalığı olan hastalarda tek ve iki taraflı internal torasik arter greftleri kullanılması arasında sonuçlarda anlamlı bir fark olmadığı görülmüş [149-151].

Radial Arter ve Safen Ven Açıklığı (RSVP) çalışmasının 5 yıllık anjiyografik takip çalışması 2008'de yayınlandı. Çalışma araştırmacıları, İngiltere'deki Royal Brompton Hastanesine 142 hastayı kaydetti. RA'nın 5 yıllık takipte daha iyi bir açıklık sağladığı sonucuna varırken, çalışma yeterli denek içermiyor ve iki grup arasında hayatta kalma faydasında bir fark olup olmadığını belirlemek için daha uzun bir takip süresinin gerekli olduğu vurgulanmıştır [152].

2009'da Nasso ve meslektaşları, İtalya'da yapılan Stand-in-Y Mammary Çalışmasının bir alt kümesi olarak RA ve SVG greftlerini karşılaştıran sonuçlarını yayınladılar. Randomize çalışmaya toplam 803 hasta kaydedilmiş. RA hastanın dominant olmayan kolundan alınmış ve ikincil koroner hedefi revaskülarize etmek için her zaman ikinci seçenek olarak kullanılmış. Ayrıca çalışma, RA'nın yalnızca yüzde 70'den fazla darlığı olan bir hedefe anastomoz edilebileceğini belirtilmiş. Ortalama 2 yıllık bir takip süresinde, arteriyel greftler alan grupta (RA greftleri ya serbest aortokoroner greftler veya Y greftleri dahil) tüm nedenlere bağlı mortalite e% 3.2 iken, sadece SVG sekonder bypass alan grupta % 4.9'luk mortaliteye neden olduğu

gösterilmiş. Çalışma sadece 2 yıllık bir takiple, hayatta kalma avantajı ile ilgili herhangi bir uzun vadeli sonuç çıkarmaktan sınırlı kalmaktaydı [153].

2007'de yayınlanan İtalya'da yapılmış olan bir diğer randomize kontrollü çalışmada 70 yaş üstü 160 hastayı 2 gruba ayırmış. Hastalar grup 1'de rastgele, total arteriyel revaskülarizasyon uygulanan 80 hasta (sol ön inen koroner arter sol internal torasik arter ve radial arter tüm olgularda kompozit Y-grefti olarak kullanılmış) veya standart koroner arter bypass greft ameliyatı geçiren grup 2'e 80 hasta (sol internal torasik arter sol ön inen koroner arter artı safen damarlar) şeklinde ayırmış. Ortalama 16 +/- 3 aylık takip süresinde sol internal torasik arter-radiyal arter kompozit greftlerinin yaşlı hastalarda güvenli bir prosedür olduğu ve önemli ölçüde daha yüksek bir greft açıklık oranı ve daha düşük geç kardiyak olay insidansı sağlayarak klinik sonucu iyileştirdiğini yayınlamışlardır [154].

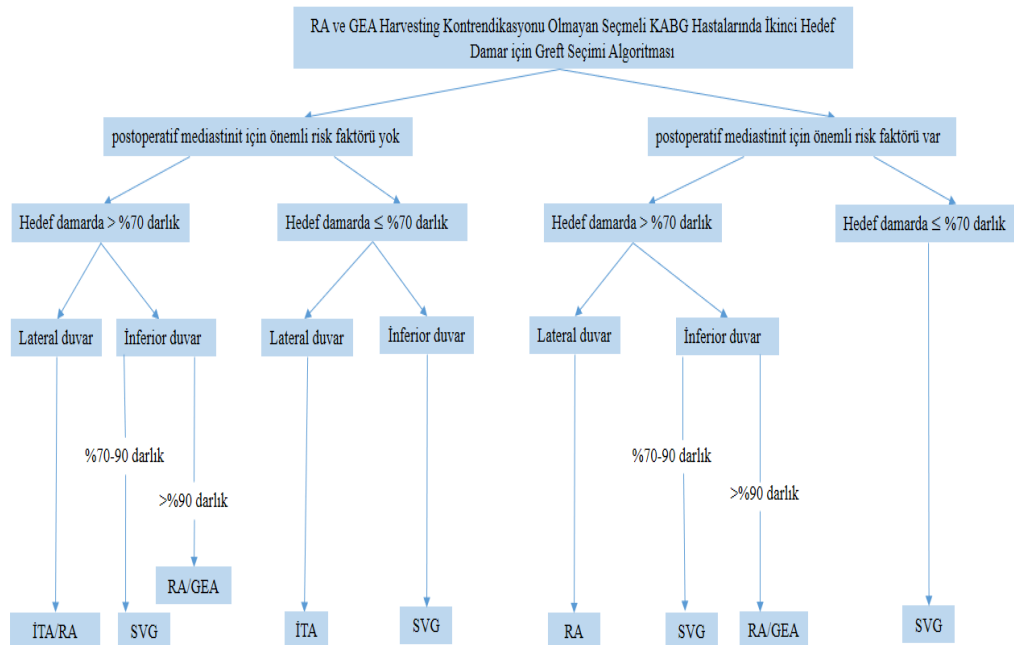
‘‘Radial Arter Açıklığı ve Klinik Sonuçlar’’ (RAPCO) adlı Avustralya'da gerçekleştirilen çalışmada, ikinci tercih edilen hedef damara RA'nın ve safen venin uzun vadeli açıklığını ve klinik sonuçlarını değerlendirmek için tasarlanmış randomize kontrollü bir çalışmasıydı. Çalışmaya toplam 619 hasta katıldı. Ortalama 6 yıllık takipte RA ve SVG'nin açıklık oranları benzer bulundu. İki grup arasında sağkalım açısından hiçbir fark olmadığı görüldü ancak Amerikan Göğüs Cerrahisi Derneği'nin (AATS) 2016 yıllık toplantısında sunulan 10 yıllık hala yayınlanmamış sonuçlar, SVG'ye kıyasla daha iyi RA açıklığı gösterildi [155, 156].

Radial Arter Açıklık Çalışması (RAPS) Kanada'daki dokuz merkezden 510 hastayı içeren çalışmada 2012 yılında araştırmacılar ortalama 7,7 yıllık takip süresiyle sonuçlarını yayınladılar. Bu çalışma, diğer RKÇ'lerden farklı olarak hasta içi randomizasyon kullanılmıştır. Hastalar ya sağ koroner artere RA ve sol sirkumfleks bölgesine SVG ya da tersi kullanılmış. RA ve SVG arasında açıklıkta önemli bir fark buldular (% 88.0'a karşı% 80.3, P = 0.03). Ancak tüm hastalar her iki greftte de kullanılır, klinik sonuçların değerlendirilmesi için zayıf olduğunu, bununla birlikte, analize dayalı olarak, çalışma "RA'nın bir damar grefti ile karşılaştırıldığında faydasının 7,5 yıldan fazla sürdüğü" sonucuna varsaymışlar [157-159].

Radial Artery Database International Alliance (RADIAL) projesi Mart 2015'te, radial arter greftleme ile ilgili araştırmalar ve araştırmalar yürüten bir grup klinik araştırmacı tarafından başlatıldı. Projenin temel amaçlarından biri, radial arter

kullanımının KABG için diğer greftlerle kullanımıyla karşılaştırıldığı bireysel denemelerden alınan bireysel hasta düzeyindeki verileri birleşik bir analiz için temel oluşturmak üzere birleştirmektir. Analize toplam 1036 hasta dahil edildi (534 radial arter grefti ve 502 safen ven greftli hasta). Ortalama ( $\pm$  SD)  $60 \pm 30$  aylık bir takip süresinden sonra, radial arter greftleri ile ilişkili olarak advers kardiyak olayların insidansı, safen ven greftlerine göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuş. Takip anjiyografisinde (ortalama takip,  $50 \pm 30$  ay), radial arter greftlerinin kullanımı da önemli ölçüde daha düşük tıkanma riski ile ilişkili bulunmuştur. Safen ven greftlerinin kullanımıyla karşılaştırıldığında, KABG için radial arter greftlerinin kullanılması, 5 yıllık takipte daha düşük bir advers kardiyak olay oranı ve daha yüksek bir açıklık oranı ile sonuçlanmıştır [156, 160].

2015'te JACC (Journal of the American College of Cardiology) yayınlanan 'Koronar Arter Bypass Cerrahisinde Greft Seçimi' adlı derlemede meta-analizlere ve randomize kontrollü çalışmalara dayanarak algoritma yayınlamıştır. Algoritma Şekil 2.12 gösterilmiştir [161].



Şekil 2.12 KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE İKİNCİ GREFT SEÇİM ALGORİTMASI [161]

RA veya GEA harvestine karşı kontrendikasyonlar olması durumunda, SVG kullanılmalıdır. Şu şekilde tanımlanır: obezite, diyabet ve şiddetli kronik akciğer hastalığı, özellikle kombinasyon halinde. KABG: koroner arter baypas greftleme cerrahisi; GEA: gastroepiploik arter; İTA: internal torasik arter; RA: radial arter; SVG: safen ven grefti.

ATLANTIC Alliance (Arterial Grafting International Consortium), özellikle arteriyel greftlerin kullanımına odaklanan, KABG biyolojisi, farmakolojisi ve cerrahisinde uluslararası bir uzmanlar grubunun oluşturduğu 2017 yayınladığı bir meta-analiz Tablo 2.8 de verilmiştir [146].

**TABLO 2.8: Koroner Arter Bypass Greft Açıklık Oranları [146]**

Greft	Erken Dönem (1.yıl) (%)	Orta Dönem (5-7- yıl) (%)	Uzun Dönem (≥10 yıl) (%)
<b>Safen Ven</b>	81-97.9	75-86	50-60
<b>İnternal Torasik Arter</b>	93-96	88-98	85-95
<b>Radial Arter</b>	89-92	90-98	89-91
<b>Sağ Gastroepiploik Arter</b>	92-97	80-90	62

2019'da yayınlanan bir diğer meta-analizde toplam 149.902 hasta (4 randomize, 31 gözlemsel çalışma) dahil edilmiş ve radial arter, sağ internal torasik arter (RİTA) ve safen ven klinik sonuçlarını karşılaştırmıştır. RA veya RITA kullanımı, SV ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı uzun vadeli klinik fayda gösterilmiş. 2 arteriyel greft arasında operatif risk veya komplikasyonlar açısından hiçbir fark yok ancak sternal yara yeri enfeksiyonu, skeletonize kullanılmadığında bilateral İTA ile ilgili bir sorun olmaya devam ettiği görülmüştür [162].

2020'de JAMA (The Journal of the American Medical Association) yayınlanan sistematik derleme ve meta-analiz de 5 ülkeden (Avustralya, İtalya, Sırbistan, Güney Kore ve Birleşik Krallık) izole koroner arter bypass grefti uygulanan yetişkin hastalarda radial arter ile safen ven greftini karşılaştıran toplam 1036 hasta randomize edilmiş. 10 yıllık takibi olan bu bireysel katılımcı veri meta-analizinde, koroner arter bypass greftlemesi yapılan hastalar arasında, radial arter kullanımı, safen ven ile karşılaştırıldığında daha düşük bir ölüm, miyokard enfarktüsü veya tekrar revaskülarizasyon riski ortaya çıkmıştır [163].

Farklı biyolojik mekanizmalar, vasküler greft yetmezliğinin patofizyolojisine katkıda bulunur. Erken greft yetmezliği, endotel hasarı ve tromboz ile sonuçlanan teknik faktörlerle bağlantılı olsa da, geç başarısızlık daha çok ateroenez ve plak rüptürünün sonucudur. Geç greft yetmezliği aterosklerotik vasküler hastalık ile ilişkilidir. Sistemik biyolojik faktörler (örn. Diabetes mellitus, sigara içme, hiperkolesterolemi) ve lokal biyolojik mekanizmalar (örn, Oksidatif stresin artması, vasküler inflamasyon, endotel disfonksiyonu) trombozla sonuçlanan plak rüptürünün son aşamasına lümenin tıkanmasına katkıda bulunur. Yüksek seviyede düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol seviyeleri, intimal hiperplazi ve ateromatöz plakların gelişimini destekleyerek KABG'den sonra greft yetmezliği sürecini hızlandırır [146].

Safen ven greftlerinde 1 yıl içinde tıkanan greftlerin histolojik çalışmaları sıklıkla ya minimal intimal-medial değişikliklerle önemli tromboz veya belirgin intimal hiperplazi veya üst üste binmiş trombüs görülür [164, 165]. Bir yıl veya daha uzun bir süre sonra incelenen neredeyse tüm greftlerde bir miktar intimal hiperplazi bulunur. İlk yıldan sonra, özellikle 3-5 yıl sonra, tıkalı koroner bypass greftlerinin histolojik görünümü, doğal koroner arterlerdeki hastalığa benzer ateroskleroz ile uyumludur, plaklar yırtılabilir ve trombozu hızlandırabilir olduğu görülmüş. Aterosklerotik lezyonların belirgin gevrekliği, aralıklı koroner embolizasyona neden olabileceği görülmüştür. İMA'lardaki patolojik değişiklikler safen ven greftlerine göre belirgin şekilde azdır. İMA minimal intimal kalınlaşma gösterirken, SVG, proteoglikan-kollajen matriksi, anjiyogenez, orta ile şiddetli neointimal büyüme sergiler. İMA'nın endotelyumunun safen venden önemli ölçüde daha fazla prostasiklin ürettiği bulgusu endotele bağlı gevşemenin neden daha belirgin olduğunu açıklayabilir ve bu da akışa bağlı otoregülasyona izin verebilir. Bu nedenle, safen ven greftleri alan hastalara kıyasla, İMA greftleri alan hastalarda daha düşük geç ölüm, MI, kardiyak olaylar ve yeniden operasyon riski vardır ve bu klinik avantaj 20 yıla kadar devam eder. Koroner arterlerde olduğu gibi, aortokoroner bypass greftlerindeki ateroskleroz, ilerleyici luminal stenoz veya sekonder trombotik tıkanıklık ile plak rüptürü yoluyla miyokardiyal iskemiye neden olabilir. Damar greftlerindeki aterosklerotik lezyonların bozulma ve embolizasyon potansiyeli, doğal koroner aterosklerotik lezyonlar için olandan fazladır. Greftlerdeki plaklar genellikle dilate segmentler içerir, genellikle

zayıf gelişmiş fibröz başlıklara sahiptir, büyük nekrotik çekirdeklere sahiptir ve tipik doğal arteriyel aterosklerozda olduğu gibi yüzeyin derinliklerinden ziyade lümeneye bitişik olabilen ikincil kalsifik plaklar geliştirir [166]. Greft tıkanıklığı, KABG greftlerde önemli bir bölümünde meydana gelen karmaşık bir fenomendir. Biyolojik mekanizmalar, hedef damar özellikleri, cerrahi teknik ve kullanılan greft tipinin tümü başarısızlığın belirlenmesinde rol oynar. Aterosklerotik risk faktörleri ile greft açıklığı arasındaki korelasyonun daha fazla araştırılması gerekmektedir [146].



### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1 Etik Kurul Onayı

Koroner Bypass Cerrahisinde Kullanılan ‘‘İnternal Mammarian Arter,Radial Arter ve Safen Ven Greftlerinde Endotelyal Ox-LDL Reseptör Miktarlarının Karşılaştırılması’’ başlıklı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda görev yapmakta olan Dr. Oğuz Arslantürk’ün uzmanlık tezi olmak üzere hazırlanmış olan proje, T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’na 07 Mayıs 2019 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve 2019/12-35 karar numarası, GO 18/1134 proje numarası ile etik olarak uygun bulunmuştur.

#### 3.2 Olgu Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda, Mart 2020 ve Ekim 2020 tarihleri arasında KAH tanısı ile KABG kararı alınmış, İMA, safen ven ve radial arter kullanılacak 21 olgunun verileri çalışma çerçevesinde incelendi. Etik Kurul standartları doğrultusunda araştırma amaçlı çalışma için aydınlatılmış onam formu ile yazılı onamları alındı. Çalışmaya katılmayı reddeden, onamı olmayan olgular ve her 3 greft türünün de kullanılmayacak olgular çalışmaya dahil edilmedi. 18 yaşından küçük olgular çalışmaya dahil edilmedi.

#### 3.3 Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların bilgileri veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır.

#### Hasta grubundan ameliyat öncesi toplanan veriler

- Hastaların yaşı
- Hastaların cinsiyeti

- Hastaların kan grubu
- Aile öyküsü
- Sigara kullanım öyküsü
- Preoperatif rutin kullanılan ilaçlar
- Preoperatif lipid profili
- Preoperatif kardiyak markerlar
- Preoperatif BNP düzeyi
- Diyabet tanısı olan hastaların preoperatif hba1c düzeyi

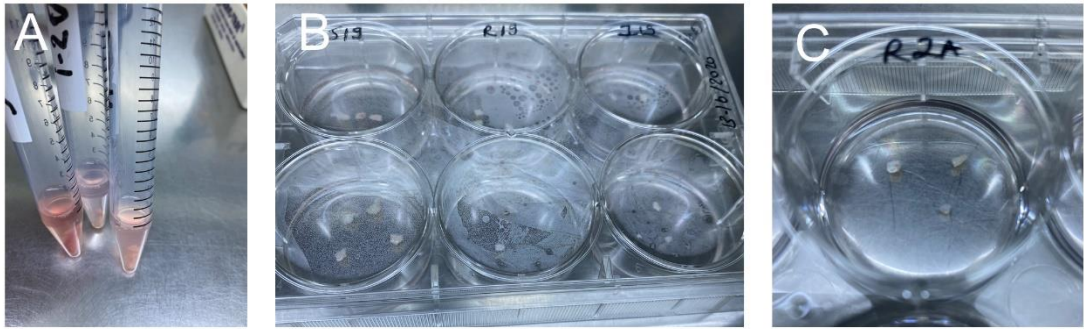
### **3.4 Cerrahi Prosedür ve Materyallerin Alınması**

Olguların preoperatif hazırlarının tamamlanmasının ardından genel anestezi altında ameliyat edilmiştir. İMA için rutin median sternotomi LİMA, radial arter için rutin non-dominant ön kol, safen ven sol bacak kullanıldı. İMA için rutin bifurkasyon öncesinden kesilerek ucunu düzeltmek için kesilen ve kullanılmayan 0,5 cm'den materyal alındı. Radial arter için non-dominant ön kolda Allen testi uygulandı. Allen testi negatif olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Radial arter için en distal noktasında ucunu düzeltmek için kesilen ve kullanılmayan 0,5 cm'den materyal alındı. Safen ven için en distal noktasından ucunu düzeltmek için kesilen ve kullanılmayan 0,5 cm'den materyal alındı. Alınan materyaller yağ dokusundan ve yabancı materyallerden ayrılarak taşıma mediyumu olan DMEM + %1 penisilin-streptomisin içeren taşıma mediyumu konularak histoloji ve embriyoloji laboratuvarına götürüldü.

#### **3.4.1 Hücre Kültürü- Endotel hücre izolasyonu**

DMEM + %1 penisilin-streptomisin içeren taşıma mediyumu içinde gelen damarlar petri kabına alınıp dPBS ile yıkanarak heparinden arındırıldı. Gelen doku örneklerinden bir parçası sıvı azot içinde dondurulup saklandı. Kalan parça steril şartlar altında laminar akım kabini içinde ortalama 2x2mm boyutlarında kesilerek, daha önceden matrigel ile kaplanmış 6 kuyulu ve 12 kuyulu plaklara, lümeneye bakan yüzeyleri matrigel gelecekte şekilde koyuldu. Koyulan parçaların üzerlerine endotel

hücreleri için özel besiyeri olan EGMTM -2 MV Microvascular Endothelial Cell Growth Medium-2 BulletKit™ (CC-3202, Lonza, İsviçre) eklendi ve parçaların tutunması için 3-4 saat kadar beklendi. Sonrasında 6 kuyulu plaklara kuyu başına 1500 µl, 12 kuyulu plaklara kuyu başına 1000 µl EGMTM -2 besiyeri eklendi (Şekil 1). Kurulan primer kültür 37 °C ve %5 CO2 altında inkübe edildi. Besiyeri 2-3 gün aralıklarla değiştirildi. 1 hafta sonrasında faz kontrast mikroskopta doku parçalarından çevreye atan hücreler gözlemlendi ve doku parçaları kuyulardan uzaklaştırıldı. Endotel hücreleri %80 konfluent olana kadar beslemeye devam edildi. 6 kuyulu plaklarda %80 konfluent olan hücreler flow-sitometrik değerlendirmeler için Tripsin-EDTA ile kaldırılıp 1200 rpm ile 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı uzaklaştırıldı ve kalan pellet 1 mL dPBS içinde resüspanse edildi.



Şekil 3.1 Gelen örneklerden eksplant kültür yöntemi ile primer endotel hücre kültürü kurulması A) Taşıma medyumunda gelen doku parçaları B) Eksplant kültür yöntemi ile hazırlanan 6 kuyulu plaklar. C) Kuyuda doku parçaları

### 3.4.2 Flow-sitometri

Hücre kültür ortamında üretilen endotel hücrelerinde CD31+, LDLR+ ve LOX1+ hücrelerin ekspresyonu akım sitometri yöntemiyle değerlendirildi. Daha sonra ml'de  $1 \times 10^6$  hücre olacak şekilde hücreler tüplere ayrıldı. Önce hücrelerin üzerine, CD31 FITC antikorunu (Biolegend) 5 µl olarak ilave edildi ve 30 dakika +4°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası hücrelerin üzerine PBS ilave edilerek santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant atıldı ve hücreler üzerine LOX-1 PE 5 µl antikorunu (Biolegend) veya LDLR PE antikorundan 5 µl olarak ilave edildi ve 30 dakika

+4oC'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası santrifüj işlemi tekrarlandı. Santrifüj sonrası supernatant atıldı ve hücreler 0.5 ml PBS içinde süspansiyon edildi ve akım sitometri cihazında (Beckman Coulter, Cytoflex USA ) 10.000 hücre sayılarak analiz edildi. Akım sitometri cihazında, önce büyüklük (Forward Scatter FS) ve granülaritesine (Side Scatter SS) göre dağılım gösteren histogramlarda hücreler gating stratejisiyle belirlendi, daha sonra hücreler floresan yoğunluğu ve hücre sayımını içeren ayrı bir histogramda (spesifik olmayan bağlanmayı ifade eden izotipik kontroller çıkarıldıktan sonra) CD31+&LOX1+ (endotelial LOX-1), CD31+&LDLR+ (endotelial LDLR) ve LOX+ hücrelerin değerleri yüzde olarak hesaplandı.

### 3.4.3 İmmünofloresan işaretleme

Damar örneklerinden primer kültür kurularak elde edilen ve 12 kuyulu plaklara ekilen endotel hücreleri %80 konfluent olduktan sonra Von Willebrand Faktör (vWB), LDL reseptörü ve LOX 1'in hücre içindeki lokalizasyonlarını belirlemek amacıyla vWB/LDL-R ve vWB/LOX 1 çift immünofloresan işaretleme gerçekleştirildi. Kullanılan antikorlar Tablo 1 de verilmektedir. Çift işaretleme için immünofloresan işaretleme protokolü:

- Besiyeri uzaklaştırıldı ve hücreler TBS ile yıkandı.
- Hücreler 10 dakika süreyle oda sıcaklığında %4 paraformaldehit ile tespit edildi.
- TBS ile 3 kere 5 dakika yıkandı.
- Permabilizasyon için hazırlanmış olan 10ml distile su + 10 µl Triton X+ 10 mgr citrate (0.01 gr) ile 10 dakika inkübe edildi.
- TBS ile 3 kere 5 dakika yıkandı.
- Spesifik olmayan işaretleme engellemenin amacı ile serum blokaj 1/200 oranında eşek serumu ve diluent olarak %2,5 BSA içeren TBS kullanılarak 30 dakika süreyle yapıldı.
- Yıkama yapılmadan serum uzaklaştırıldı.

- İlk primer antikor uygun dilusyonda sulandırıldı. Von Willebrand Faktör için uygun dilüsyon oranı 1/200 idi. Diluent olarak %2,5 BSA içeren TBS kullanıldı. Anti-Von Willebrand Factor antibody (mouse Anti-human) ile inkubasyon oda sıcaklığında 2 saat gerçekleştirildi.
- Sonrasında 3 kere 5 dakika TBS ile yıkandı.
- Sekonder antikor olarak donkey anti-mouse Texas red, %2,5 BSA içeren TBS'de 1/500 dilüsyonla, oda sıcaklığında 1 saat süreyle uygulandı.
- TBS ile 3 kere 5 dk yıkandı
- İkinci primer antikorlar uygun dilusyonda sulandırıldı. LDL-R için uygun dilüsyon oranı 1/500, LOX 1 için uygun dilüsyon oranı 1/500 idi. Diluent olarak %2,5 BSA içeren TBS kullanıldı. 12 kuyulu plaklardaki vWB faktör ile işaretlenmiş hücrelerin yarısı Anti-LDL-R antibody (rabbit Anti-human) ile diğer yarısı da Anti-LOX 1 antibody (rabbit Anti-human) ile oda sıcaklığında 2 saat inkube edildi.
- Sonrasında TBS ile 3 kere 5 dakika yıkandı.
- İkinci sekonder antikor için goat anti-rabbit FITC %2,5 BSA içeren TBS'de 1/500 dilüsyonla, oda sıcaklığında 1 saat süreyle uygulandı.
- TBS ile 3 kere 5 dakika yıkandı.
- Çekirdekler DAPI ile işaretlendi.
- Hücrelerin üzeri TBS ile kaplandı.
- Spesifik immün işaretlenmenin varlığı negatif kontrol işaretlemeleri ile karşılaştırmalı olarak yapıldı ve spesifik işaretlenmeler floresan mikroskobu (Olympus IX73 inverted mikroskop) ile fotoğraflandı.

Tablo 3.1 İmmunfloresan işaretlemelerde kullanılan primer ve sekonder antikorlar

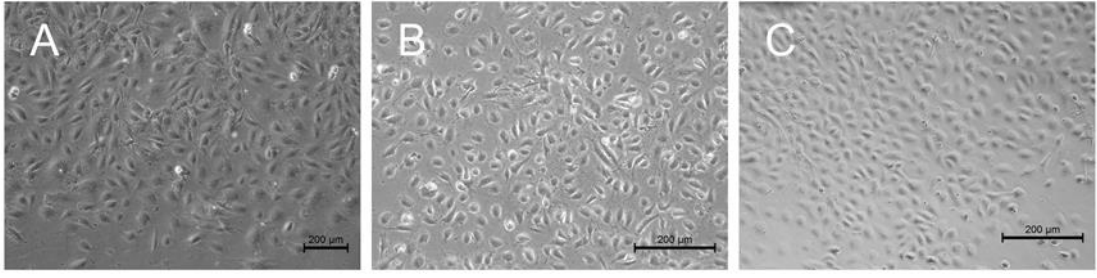
Antikor adı	Company	Catalog No	Clonality	Klonu	Species	İsotip	Dilusyon
Anti-Von Willebrand Faktör (vWB)	Abcam	ab201336	Monoklonal	[3E2D10 + VWF635	Mouse	IgG1	1:200
Anti-LDL Receptor	Abcam	ab52818	Monoklonal	EP1553Y	Rabbit	IgG	1:500
Anti-LOX 1	Abcam	ab60178	Poliklonal	-	Rabbit	IgG	1:500
Goat Anti-Rabbit IgG H&L (Alexa Fluor® 488)	Abcam	ab150077	Poliklonal	-	Rabbit	IgG	1:500
Donkey anti-Mouse IgG H&L (Alexa Fluor® 594)	Abcam	ab150108	Poliklonal	-	Mouse	IgG	1:500

Gelen doku örneklerinden dondurulup saklanan parçalardan kriyomikrotomda 7µm kalınlıkta kesitler alındı. Kesitler kurutulup aseton ile fikse edildikten sonra safen veni, radial arter ve İMA'ya ait doku kesitlerinde vWB/LDL-R ve vWB/LOX1 için çift immünofloresan işaretleme gerçekleştirildi. Bunun için,

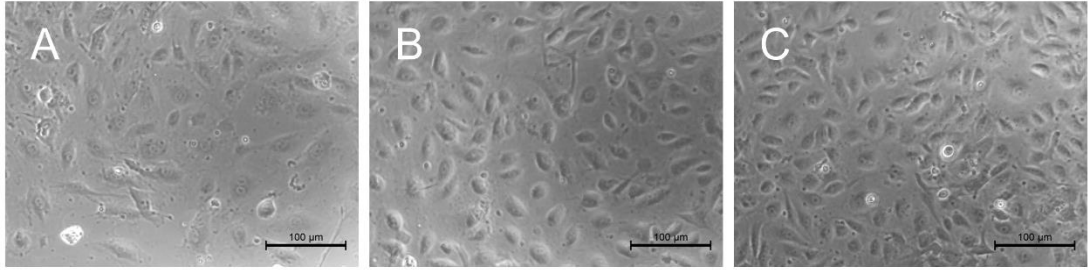
- Dokular, aseton ile ortalama 15 dakika süreyle muamele edilen aseton kuruyana kadar beklenerek tespit edildi.
- TBS ile 3 kere 5 dakika yıkandı.
- Spesifik olmayan işaretleme engellemek amacıyla serum blokaj 1/200 oranında eşek serumu ve diluent olarak %2,5 BSA içeren TBS kullanılarak 30 dakika süreyle yapıldı.
- Yıkama yapılmadan serum uzaklaştırıldı.

- İlk primer antikor olan Von Willebrand Faktör için dilüsyon oranı 1/200 idi. Diluent olarak %2,5 BSA içeren TBS kullanıldı. Anti-Von Willebrand Factor antibody (mouse Anti-human) ile inkubasyon oda sıcaklığında 2 saat gerçekleştirildi.
- Sonrasında 3 kere 5 dakika TBS ile yıkandı.
- Sekonder antikor olarak donkey anti-mouse Texas red, %2,5 BSA içeren TBS'de 1/500 dilüsyonla, oda sıcaklığında 1 saat süreyle uygulandı.
- TBS ile 3 kere 5 dk yıkandı
- İkinci primer antikorlar uygun dilüsyonda sulandırıldı. LDL-R için uygun dilüsyon oranı 1/500, LOX 1 için uygun dilüsyon oranı 1/500 idi. Diluent olarak %2,5 BSA içeren TBS kullanıldı. vWB faktör ile işaretlenmiş dokuların yarısı Anti-LDL-R antibody (rabbit Anti-human) ile diğer yarısı da Anti-LOX 1 antibody (rabbit Anti-human) ile oda sıcaklığında 2 saat inkube edildi.
- Sonrasında TBS ile 3 kere 5 dakika yıkandı.
- İkinci sekonder antikor için goat anti-rabbit FITC %2,5 BSA içeren TBS'de 1/500 dilüsyonla, oda sıcaklığında 1 saat süreyle uygulandı.
- TBS ile 3 kere 5 dakika yıkandı.
- Çekirdekler DAPI ile işaretlendi.
- TBS ile 3 kere 5 dakika yıkandı.
- Dokular anti-fade medium ile kapatılarak, floresan mikroskobu (Leica DM 6B) ile incelendi ve fotoğraflandı.
- Spesifik immün işaretlenmenin varlığı negatif kontrol işaretlemeleri ile karşılaştırmalı olarak yapıldı.

Safen ven, radial arter ve internal mammarian arter doku örneklerinden yapılan eksplant kültür sonrası 5. günde doku parçalarının çevresinde bir kaç tane tutunan hücre izlendi. İzleyen günlerde bu hücrelerin çoğalarak iğsi fibroblastlara göre daha yuvarlak görünümünü monolayer halinde tutunan endotel hücreleri olduğu gözlemlendi (Şekil 3.2 ve 3.3). Endotel ve fibroblast hücrelerinin faz kontrast mikroskobu altında görünüşleri farklı olsa da kesin olarak hücrelerin ayırımı için spesifik işaretleyiciler kullanılmalıdır. Bu nedenle yapılan flow sitometri ve immunfloresan işaretlemelerde endotel hücreleri için spesifik olan CD31 ve von Willebrand faktör kullanılmıştır.



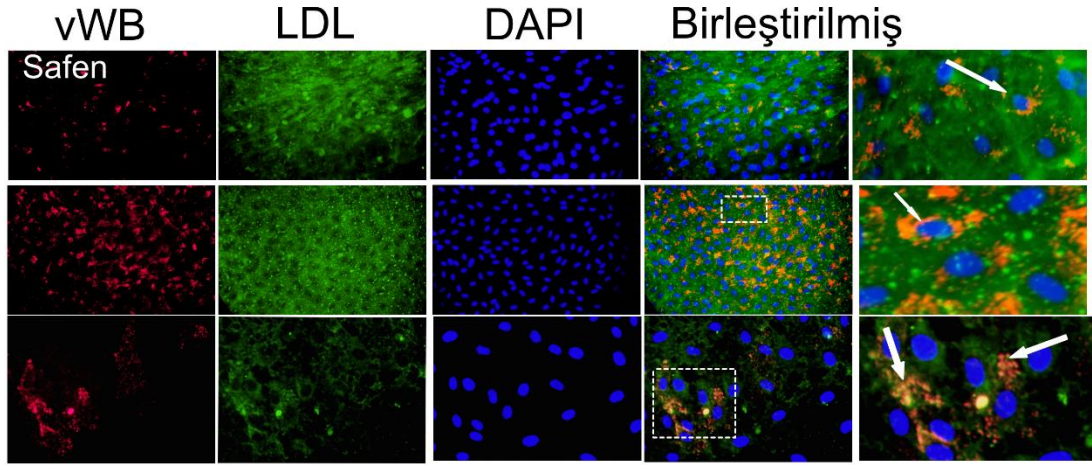
**Şekil 3.2** Damar dokularına ait örneklerden eksplant kültür sonrası tutunan ve çoğalan hücreler (X10 büyütme) A) Safen ven B) Radial arter C) internal mammarian arter



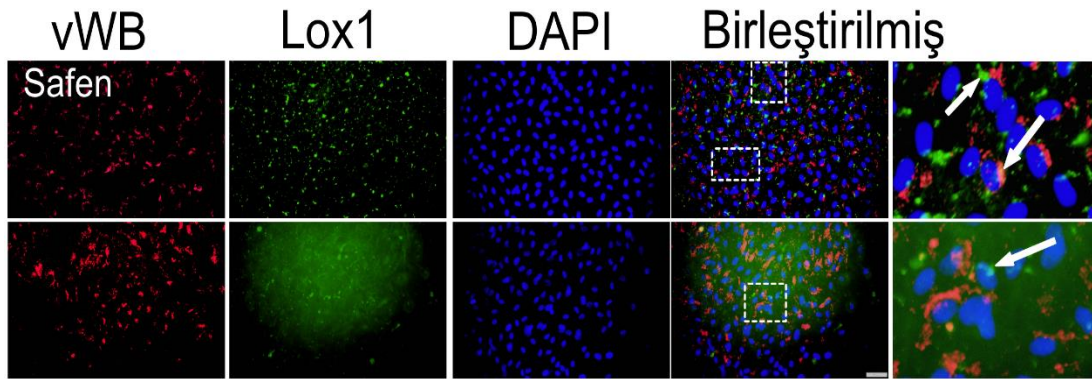
**Şekil 3.3** Damar dokularına ait örneklerden eksplant kültür sonrası tutunan ve çoğalan bu hücreler iğsi fibroblastlara göre daha küçük ve yuvarlak olarak izlenmektedir (X20 büyütme) A) Safen ven B) Radial arter C) Internal mammarian arter

Safen ven, radial arter ve IMA'dan eksplant kültür sonrası monolayer şeklinde üreyen hücrelerde vWB/LDL ve vWB/LOX-1 yapılan immunfloresan işaretlemede tüm örneklerde değişen yoğunlukta pozitif immun işaretlenme izlendi. vWB ile yapılan işaretlemelemler de endotel hücrelerinin sitoplazmasında granüler tarzda pozitif işaretlenme gözlemlendi. Safen veninden elde edilen kültür hücrelerinde vWB ve LDL'nin beraber pozitif olduğu izlendi (Şekil 3.4). LOX-1 immunreaktivitesi sitoplazmada noktasal olarak bazı hücrelerde gözlemlendi (Şekil 3.5).

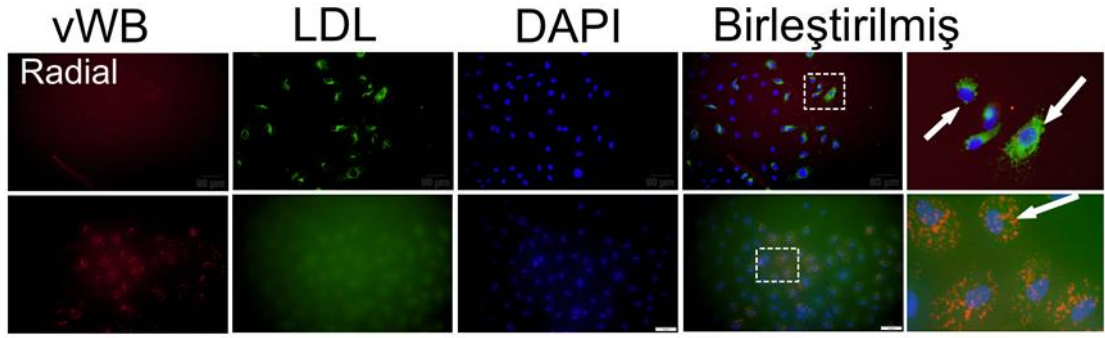




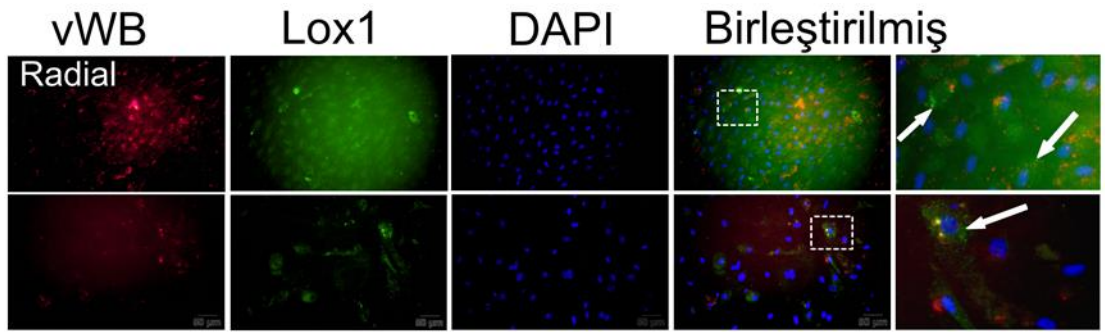
**şekil 3.4** Safen veninden eksplant kultur sonrası üreyen endotel hücrelerinde LDL immunreaktivitesi. Endotel hücreleri vWB pozitif (kırmızı) olarak ayırt edildi. vWB (kırmızı) ve LDL (yeşil) pozitif hücreler (beyaz ok) vWB X40.



**şekil 3.5** Safen veninden eksplant kultur sonrası üreyen endotel hücrelerinde Lox-1 immunreaktivitesi. Bazı vWB pozitif endotel hücrelerinde Lox-1 immunreaktivitesi izlendi. vWB (kırmızı) ve Lox-1 (yeşil) pozitif hücreler (beyaz ok) X40.

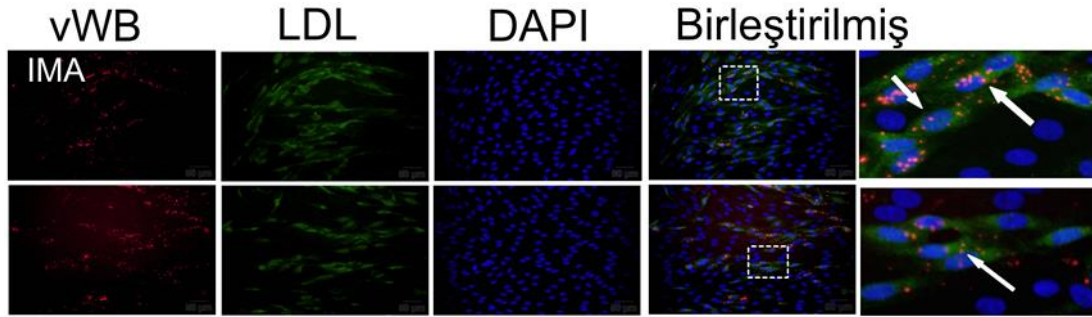


**Şekil 3.6** Radial arterden elde edilen kültür hücrelerinde vWB ve LDL'nin beraber güçlü pozitif olduğu örneklerin yanısıra zayıf immunreaktivite veren örneklerde izlenmektedir. X40

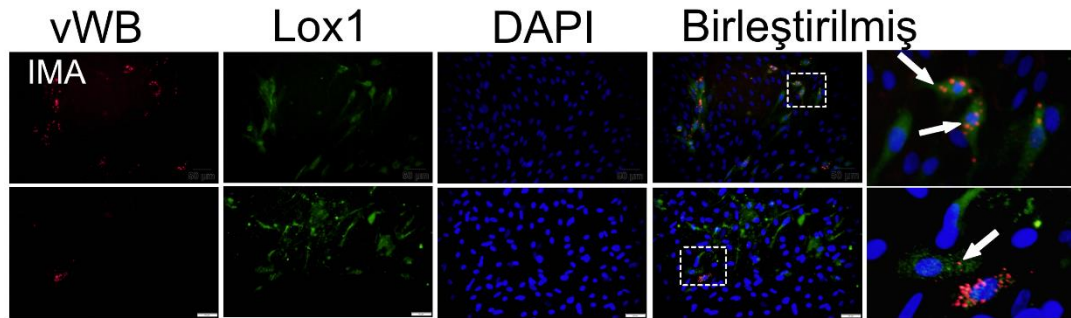


**Şekil 3.7** Radial arterden elde edilen endotel hücrelerinde vWB ile Lox-1 immunreaktivitesi izlenmektedir. vWB pozitif olmayan hücrelerde de pozitif Lox-1 immunreaktivitesi gözlenmektedir. vWB ve Lox-1 pozitif hücreler (beyaz ok) X40.

Radial arterden yapılan eksplant kültür sonrası elde edilen kültür hücrelerinde vWB ve LDL'nin beraber güçlü pozitif olduğu örneklerin yanısıra zayıf LDL immunreaktivite veren örneklerde gözlendi (Şekil 3.6). LOX-1 immunreaktivitesi sitoplazmada noktasal olarak yine bazı hücrelerde gözlendi. vWB immunreaktivitesi gözlenmeyen hücrelerde de pozitif LOX-1 immunreaktivitesi izlendi (Şekil 3.7).



**Şekil 3.8** İMA'dan elde edilen kültür hücrelerinde vWB ve LDL'nin beraber pozitif olduğu örneklerin yanısıra LDL pozitif, vWB negative hücreler veya vWB pozitif LDL negative hücreler izlenmektedir. vWB ve Lox-1 pozitif hücreler (beyaz ok) X40.

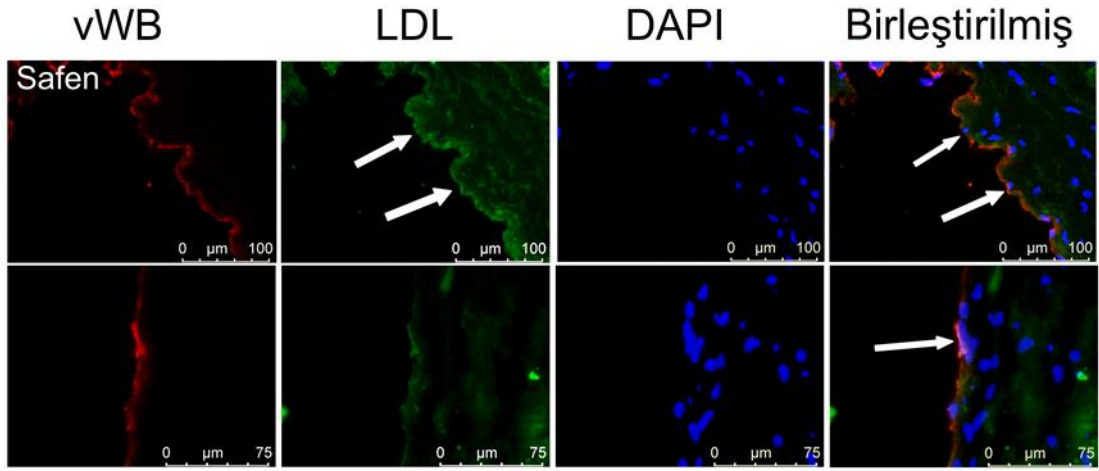


**Şekil 3.9** İMA'dan elde edilen kültür hücrelerinde vWB ve LOX-1'in beraber pozitif olduğu örneklerin yanısıra LOX-1 pozitif, vWB negative hücreler veya vWB pozitif LOX-1 negative hücreler izlenmektedir. vWB ve LOX-1 pozitif hücreler (beyaz ok) X40.

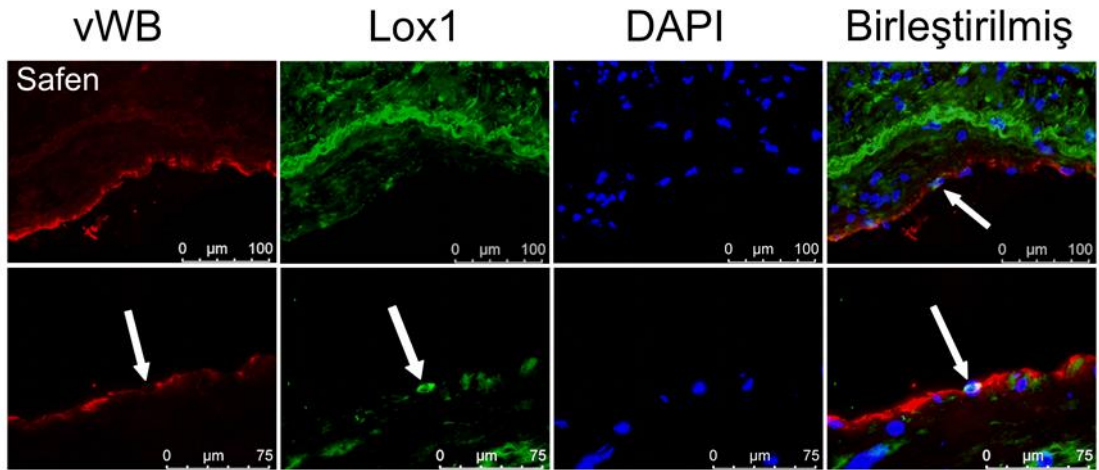
İMA'ya ait doku örneklerinde endotel hücrelerinin lümeneye bakan yüzeyinde membranöz tarzda LDL immunreaktivesi izlendi (Şekil 3.8). İMA'nın lümenini döşeyen bazı endotel hücrelerinde pozitif LOX-1 immunreaktivitesi izlendi (Şekil 3.9). Aynı örnekte damarın kas tabakasında da pozitif LOX-1 immunreaktivitesi izlendi.

Safen ven, Radial arter ve İMA'dan alınan kesitlerde yapılan vWB/LDL ve vWB/Lox-1 ile yapılan immunfloresan işaretlemeye vWB (Alexa flour 594) ile kırmızı işaretli endotel yanında LDL (Alexa flour 488) ve LOX-1 (Alexa flour 488) ile yeşil işaretlenerek kesitlerde endotel de LDL ve LOX-1 ekspresyonu değerlendirildi.

Safen venine ait doku örneklerinde endotel hücrelerinin lümene bakan yüzeyinde membranöz tarzda LDL immunreaktivesi izlendi (Şekil 3.10). Safen veninin lümenini döşeyen bazı endotel hücrelerinde pozitif LOX-1 immunreaktivitesi izlendi (Şekil 3.11). Aynı örnekte damarın kas tabakasında da pozitif LOX-1 immunreaktivitesi izlendi.

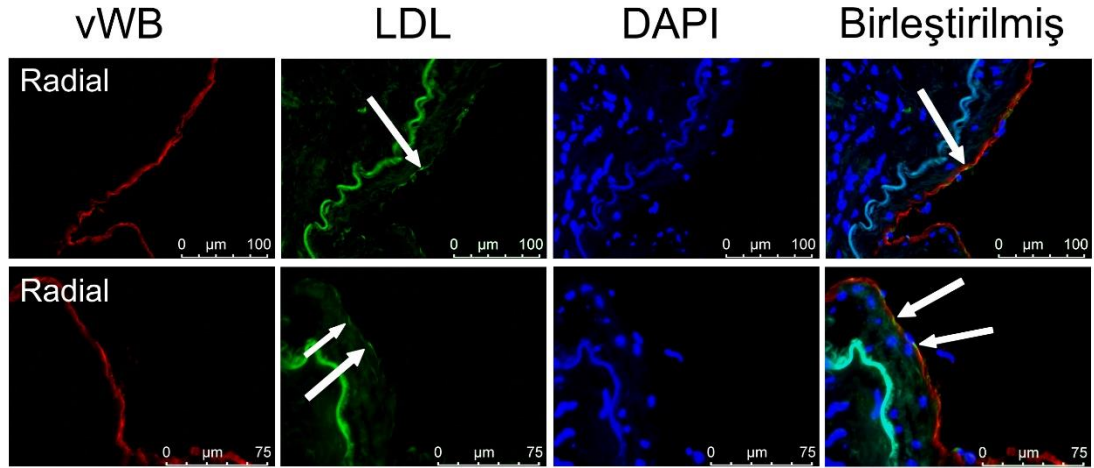


**Şekil 3.10** Safen ven örneğine ait kesitlerde endotelin lümene bakan yüzeyinde membranöz LDL immunreaktivitesi (beyaz ok).

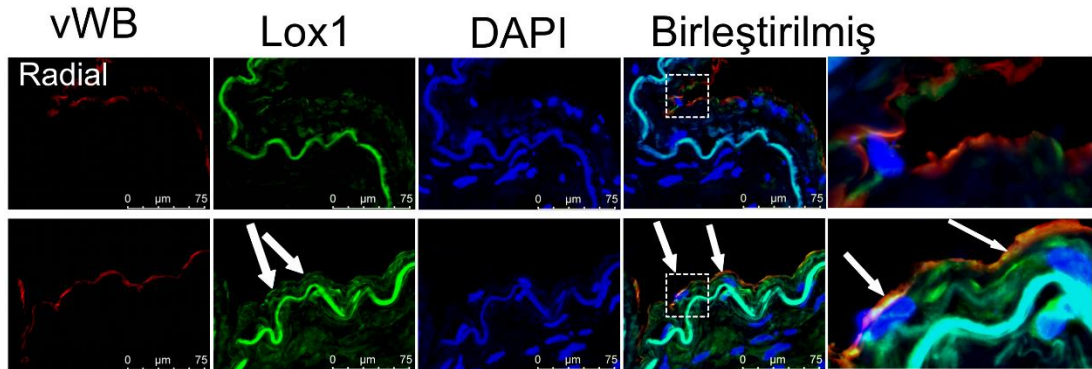


**Şekil 3.11** Safen venine ait kesitte lümenini döşeyen bazı endotel hücrelerinde pozitif LOX-1 immunreaktivitesi (beyaz ok) izlenmektedir. Damarın kas tabakasında da pozitif LOX-1 immunreaktivitesi gözlenmektedir.

Radial artere ait doku örneklerinde yine endotel hücrelerinin lümene bakan yüzeyinde membranöz tarzda LDL immunreaktivesi izlendi (Şekil 3.12). Bazı endotel hücrelerinde pozitif LOX-1 immunreaktivitesi izlendi (Şekil 3.13).

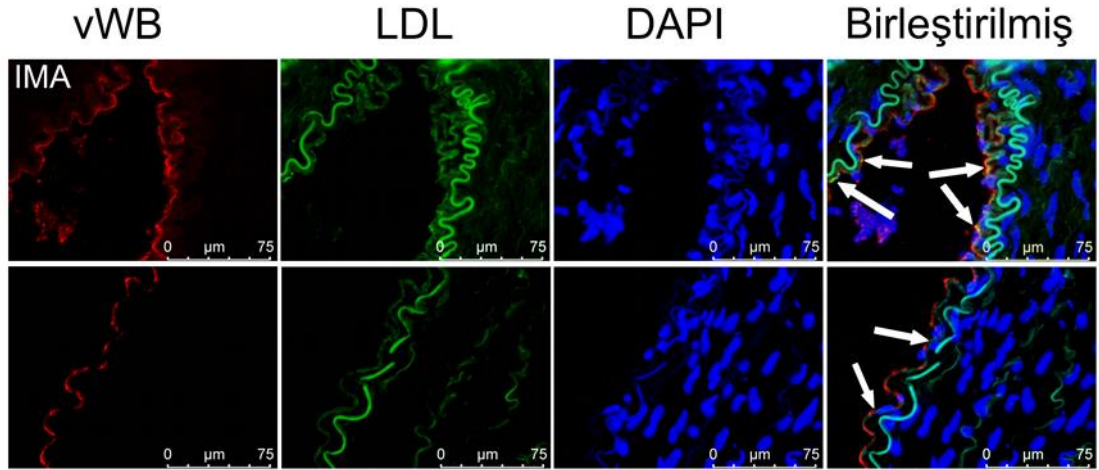


Şekil 3.12 Radial arter örneğine ait kesitlerde endotelin lümene bakan yüzeyinde membranöz LDL immunreaktivitesi (beyaz ok).

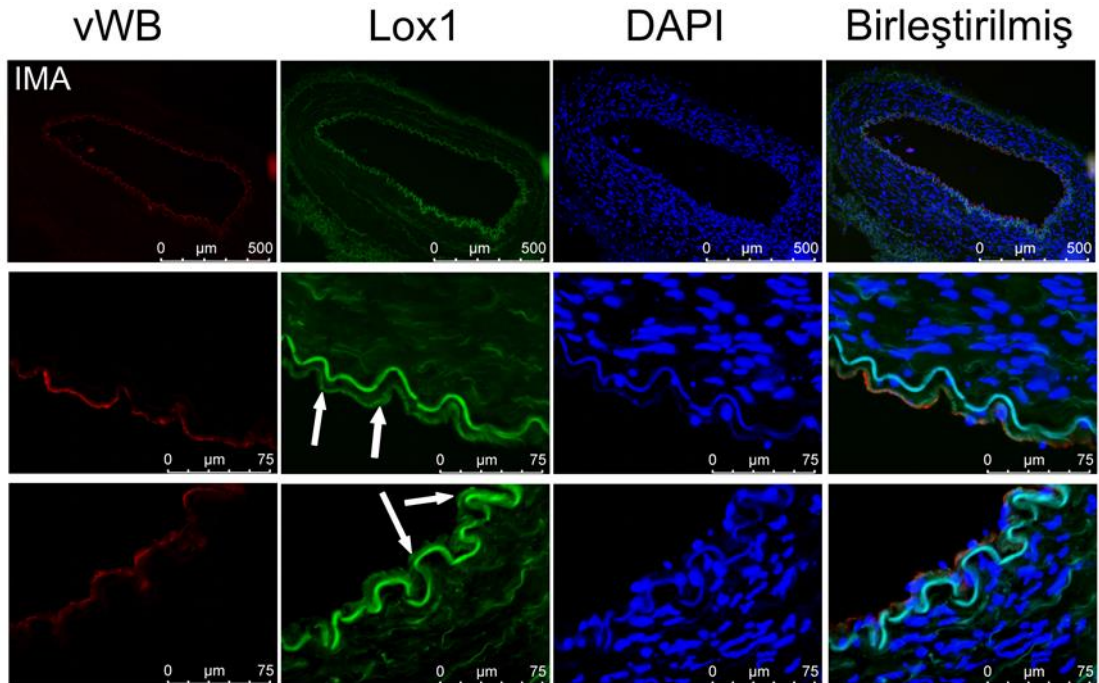


Şekil 3.13 Radial arterde bazı endotel hücrelerinde pozitif LOX-1 (beyaz ok) immunreaktivitesi izlenmektedir.

IMA örneklerinde endotel hücrelerinde lümeneye bakan yüzeyde membranöz tarzda LDL immunreaktivesi (Şekil 3.14) ve bazı endotel hücrelerinde pozitif Lox-1 immunreaktivitesi izlendi (Şekil 3.15).



Şekil 3.14 IMA'dan alınan örneğe ait kesitlerde endotel hücrelerinde pozitif LDL immunreaktivitesi (beyaz oklar) izlenmektedir.



Şekil 3.15 IMA'dan alınan örneğe ait kesitlerde endotel hücrelerinde pozitif LOX-1 immunreaktivitesi (beyaz oklar) izlenmektedir.

### 3.5 İstatiksel Analiz

Araştırmacı tarafından yapılan ön çalışmada üç greft’de ölçülecek parametre sonuçları üzerinden, çalışma öncesi güç analizinde yapılmıştır. Yapılan hesaplamalarda etki büyüklüğü ( $\eta^2$ ) 0.41 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmanın bağımsız üç grupta en az 21 gözlem olmak üzere toplam 63 gözlem üzerinden yürütülmesi gerektiği görüldü. Bu analiz G Power 3.1 programı ile yapılmıştır. Güç % 80, hata düzeyi 0.05 ve hipotez çift yönlü olarak belirlenmiştir.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilks ile test edilmiş, normal dağılıma sahip özelliklerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tekrarlayan zamanlarda normal dağılım gösteren özellikler Repeated ANOVA ve Bonferroni post hoc testi, normal dağılmayan özellikler Friedman testi ve post hoc testi olarak düzeltilmiş wilcoxon testi kullanılmıştır. İki grubun tekrarlı ölçümlerde etkisi İki yönlü tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, min –max ve kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 23.0 paket programı kullanılmış ve  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada, KAH tanılı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi tarafından koroner bypass cerrahisi yapılacak olan, her üç greft türünde kullanılan, 18 yaşını doldurmuş, yapılan bilgilendirme sonrasında çalışmaya katılmayı kabul ederek onam formunu imzalamış, 17 erkek (%81) ve 4 kadın (%19) olmak üzere toplam 21 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel yaş ortalaması 65,71 (minumum: 45 ve maksimum: 83) olarak kaydedildi. Erkek popülasyonun yaş ortalaması 64,94 ve kadın popülasyonun yaş ortalaması 69,00 olarak hesaplandı. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımına ilişkin veriler Tablo 4.1’de sunulmaktadır.

Tablo 4.1 Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

	Sayı (n)	Oran (%)	Yaş (Ortalama)
Kadın	4	19	69,00
Erkek	17	81	64,94
Toplam	21	100	65,71

Hastaların genel özellikleri yaş, cinsiyet, kan grubu, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, antikoagulan/antiagregan kullanım öyküsü, hiperlipidemi için medikal tedavi öyküsü, sigara kullanım öyküsüne Bnp, Total kolesterol, HDL düzeyleri, LDL düzeyleri, Total kolesterol/HDL değerleri, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR), göre değerlendirildi. Hastaların genel özellikleri Tablo 4.2. verilmiştir.



Tablo 4.2 Hastaların genel özelliklerinin dağılımı

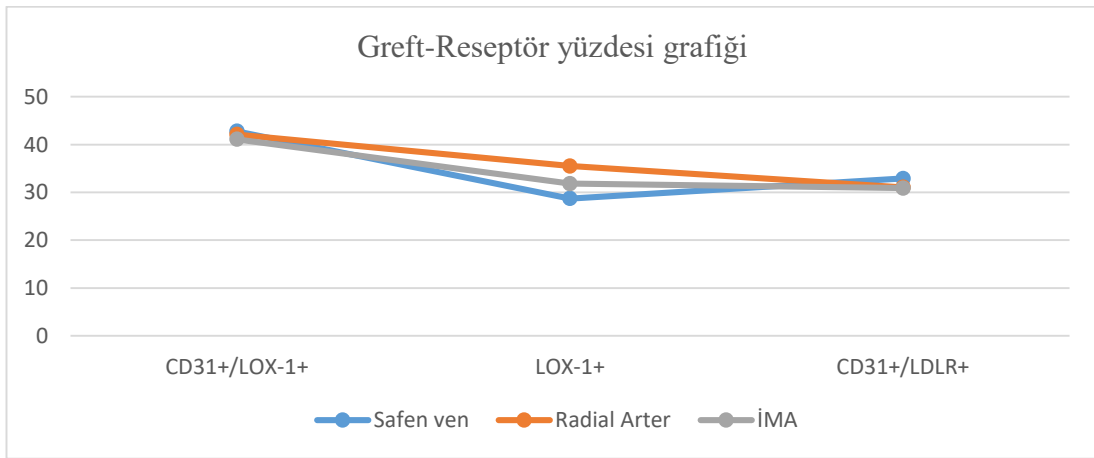
		Min-Max	Ort±SS
<b>Yaş</b>		45-83	65,71±9,63
<b>Bnp(0-100)</b>		12-621	115,32±146,28
<b>Total kolesterol (&lt;200)</b>		95-249	157,63±48,95
<b>HDL (&lt;40)</b>		21-69	36,38±11,20
<b>LDL (&lt;130)</b>		69-165	112,74±36,49
<b>Total/HDL (&lt;4,7)</b>		2,04-7,20	4,38±1,36
<b>NLR (0,8-3,4)</b>		1,20-2,03	4,01±4,78
<b>Cinsiyet n,%</b>	<b>Erkek</b>	17	81,0
	<b>Kadın</b>	4	19,0
<b>Kan grubu n,%</b>	<b>0+</b>	10	47,6
	<b>A-</b>	1	4,8
	<b>A+</b>	6	28,6
	<b>Ab+</b>	2	9,5
	<b>B+</b>	2	9,5
<b>Diyabet n,%</b>	<b>Var</b>	10	47,6
	<b>Yok</b>	11	52,4
<b>Hipertansiyon n,%</b>	<b>Var</b>	15	71,4
	<b>Yok</b>	6	28,6
<b>Hiperlipidemi n,%</b>	<b>Var</b>	13	61,9
	<b>Yok</b>	8	38,1
<b>Antikoagulan/antiagregan kullanımı n,%</b>	<b>Var</b>	16	76,2
	<b>Yok</b>	5	23,8
<b>Hiperlipidemi için ilaç kullanımı n,%</b>	<b>Var</b>	15	71,4
	<b>Yok</b>	6	28,6
<b>Sigara n,%</b>	<b>Var</b>	5	23,8
	<b>Yok</b>	16	76,2

Min: Minimum değer, Max: Maximum değer, SS: Standart sapma, n: sayı

Hastalardan alınan her üç damar greftinde ölçülen CD31+&LOX-1+ (endotelial LOX-1) reseptör yüzdelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde olmadığı gözlemlendi (p=0,550). Benzer olarak safen ven, radial arter ve İMA'da ölçülen LOX-1+ ekspresyonu reseptör yüzdesi ve CD31+&LDLR+ yüzdesi benzer olduğu gözlemlendi (p>0,05). Greftler arasında reseptör yüzdesinin karşılaştırılması Tablo 4.3'te ve grafik olarak Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3 Safen ven/ Radial Arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin karşılaştırılması**

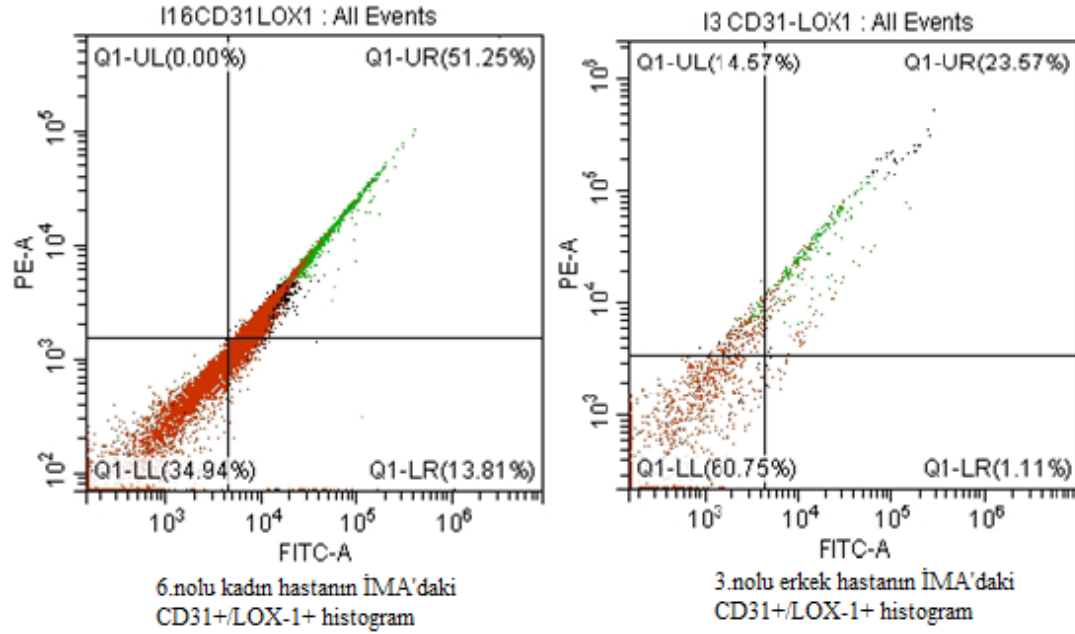
Reseptör türü	Greft türü	Minumum-Maksimum	Ortalama± Standart sapma	Ki kare	P
CD31+&LOX-1+	Safen ven	12-69	42,76±15,65	1,195	0,550
	Radial arter	20-86	42,10±18,04		
	İnternal mammarian arter	21-68	41,10±12,79		
LOX-1+	Safen ven	8-60	28,71±13,32	4,195	0,123
	Radial arter	14-90	35,52±18,68		
	İnternal mammarian arter	12-66	31,81±15,33		
CD31+&LDLR+	Safen ven	15-63	32,90±12,38	0,099	0,952
	Radial arter	12-68	31,05±12,42		
	İnternal mammarian arter	9-56	30,90±11,67		



*Şekil 4.1 Greft-Reseptör yüzdesi Grafiği*

Safen ven ve radial arter’de endotelyal LOX-1+ yüzdelerindeki değişiminin cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,277$ ). Benzer olarak tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX-1+ ve endotelyal LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdelerindeki değişimi erkek ve kadınlarda istatistiksel olarak benzer olduğu gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Ancak İMA’da CD31+&LOX-1+ yüzdesinin değerleri kadınlarda ( $48,75\pm 7,97$ ), erkeklerde gözlenen CD31+&LOX-1+ değerlerine ( $39,29\pm 13,21$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gözlemlendi ( $p=0,019$ ). İMA’da ki

CD31&/LOX-1+ hücrelerdeki reseptör yüzdesinin kadın erkek arasındaki farkın histogram Şekil 4.2’da gösterilmiştir.



*Şekil 4.2 İMA’da CD31+&LOX-1+ hücrelerdeki reseptör yüzdesinin kadın-erkek arasındaki farkın histogramı*

Sadece erkek bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA’da CD31+&LOX-1, LOX-1 ve CD31+&LDLR+ ölçümlerde gözlenen değerlerinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Benzer olarak sadece kadınlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA’da CD31+&LOX1, LOX-1 ve CD31+&LDLR+ ölçümlerde gözlenen değerlerinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Kadın ve erkekler arasında safen ven, radial arter ve İMA’da gözlenen CD31+&LOX-1+ ve LOX-1+ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, Safen ven erkeklerdeki endotelial LDLR+ değerleri ( $35,41\pm 12,41$ ), kadınlarda gözlenen endotelial LDLR+ değerlerine ( $22,25\pm 3,59$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek değerde olduğu gözlemlendi ( $p=0,002$ ). Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin Erkek ve Kadın hastalar arasında karşılaştırılması Tablo 4.4’te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4 Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin Erkek ve Kadın hastalar arasında karşılaştırılması**

Reseptör türü	Greft türü	Erkek	Kadın	*p	‡ p
		Ortalama±SS	Ortalama±SS		
CD31+&LOX-1+	Safen ven	43,59±17,06	39,25±7,80	0,630	0,277
	Radial arter	42,24±19,31	41,50±13,50	0,944	
	İnternal mammarian arter	39,29±13,21	48,75±7,97	<b>0,019</b>	
	†p	0,170	0,368		
LOX-1+	Safen ven	28,59±13,97	29,25±11,87	0,931	0,330
	Radial arter	36,06±20,56	33,25±7,89	0,794	
	İnternal mammarian arter	32,53±15,81	28,75±14,75	0,669	
	†p	0,220	0,478		
CD31+&LDLR+	Safen ven	35,41±12,41	22,25±3,59	<b>0,002</b>	0,825
	Radial arter	31,06±13,45	31,00±8,04	0,993	
	İnternal mammarian arter	31,71±11,78	27,50±12,23	0,531	
	†p	0,575	0,174		

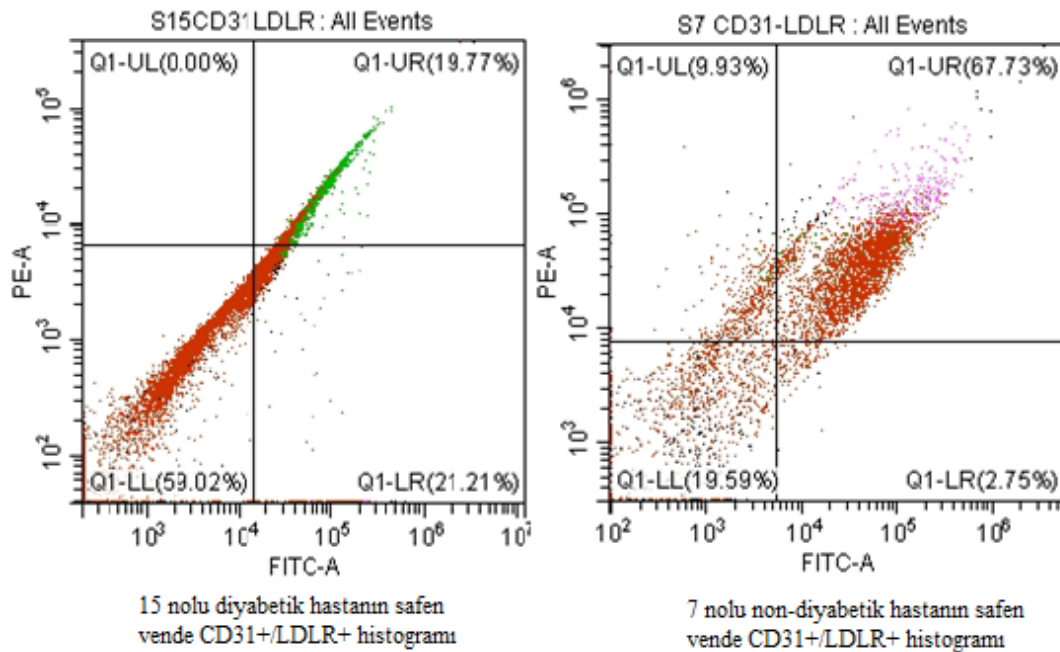
†p değeri Tekrarlı ölçümlerde Anova veya Friedman testinden elde edildi (Grup içi karşılaştırma)

\*p değeri Mann Whitney U veya Student t testinden (Gruplar arası karşılaştırma)

‡p değeri Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA testinden elde edildi.

Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ yüzdelilerindeki değişimin diyabet ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,869$ ). Benzer olarak tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdeleri diyabet olan ve olmayanlarda benzer olduğu gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Sadece diyabeti olan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelilerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Benzer olarak diyabete sahip olmayanlarda da

incelenen Safen ven, Radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Diyabeti olan ve olmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+ ve LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdelerindeki değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Diyabete sahip olmayan bireylerde safen ven'de CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin diyabet hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlendi ( $p=0,010$ ). Histogramı Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



*Şekil 4.3 Diyabetik hastanın non-diyabetik hastaya göre Safen ven'de CD31+&LDLR+ histogramı*

Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin diyabetik/non-diyabetik hastalarda karşılaştırılması Tablo 4.5 gösterilmiştir. CD31+&LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdelerinin diyabeti olan/olmayan hastalardaki grafik olarak Şekil 4.4'de gösterilmiştir.

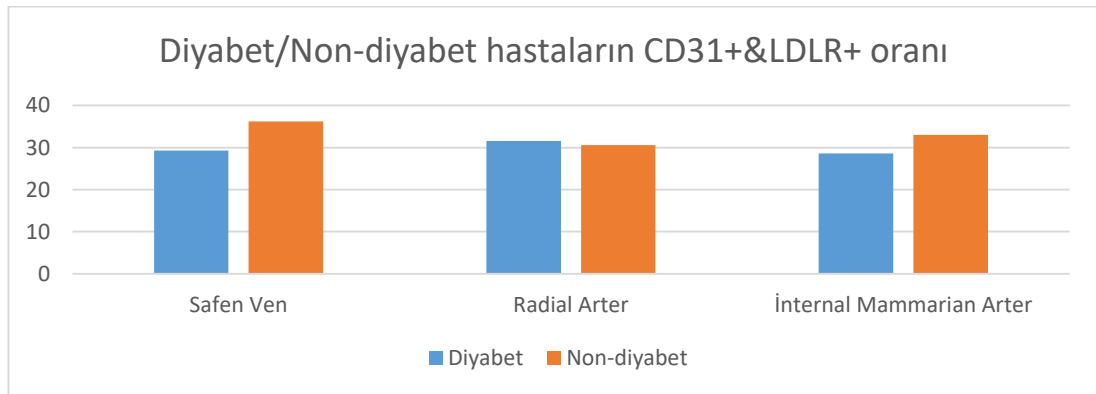
**Tablo 4.5 Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin diyabetik/non-diyabetik hastalarda karşılaştırılması**

Reseptör türü	Greft türü	Diyabet	Non-diyabetik		
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	*p	‡ p
CD31+&LOX-1+	Safen ven	39,00±13,34	46,18±17,39	0,305	0,869
	Radial arter	42,20±19,80	42,00±17,27	0,981	
	İnternal mammarian arter	42,80±12,03	39,55±13,84	0,574	
	†p	0,741	0,359		
LOX-1+	Safen ven	30,70±13,24	26,91±13,77	0,529	0,830
	Radial arter	37,00±21,40	34,18±16,78	0,739	
	İnternal mammarian arter	31,90±15,51	31,73±15,91	0,980	
	†p	0,368	0,320		
CD31+&LDLR+	Safen ven	29,30±11,67	36,18±12,61	<b>0,010</b>	0,381
	Radial arter	31,60±15,36	30,55±9,79	0,852	
	İnternal mammarian arter	28,60±11,50	33,00±11,97	0,401	
	†p	0,714	0,746		

†p değeri Tekrarlı ölçümlerde Anova veya Friedman testinden elde edildi (Grup içi karşılaştırma)

\*p değeri Mann Whitney U veya Student t testinden (Gruplar arası karşılaştırma)

‡p değeri Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA testinden elde edildi.



**Şekil 4.4 Diyabet/Non-diyabet hastaların CD31+&LDLR+ oranı**

Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin değişiminin hipertansiyon ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,763$ ). Benzer olarak Tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX-1+ ve CD31+&LOX-1+ değerlerin de değişimi hipertansiyon ile bir ilişkisi gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Hipertansiyona sahip olan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ ve LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Hipertansiyona sahip olan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+%LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi vardır ( $p=0,048$ ). Hipertansiyona sahip olmayanlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Hipertansiyona sahip olan ve olmayanlar arasında radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Hipertansiyona sahip olan bireylerde safen ven LOX-1+ yüzdesi hipertansiyona sahip olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlendi ( $p=0,040$ ). Ayrıca hipertansiyona sahip olmayan bireylerde Safen ven CD31+&LDLR+ yüzdesi hipertansiyona sahip hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlendi ( $p=0,014$ ). Tekrarlı ölçümlerde gözlenen CD31+&LDLR+ yüzdesindeki değişimin hipertansiyon ile bir ilişkisi olduğu gözlendi ( $p=0,017$ ). Safen ven/Radial arter/İMA hücrelerin reseptör yüzdesinin hipertansiyonu olan/olmayan hastalar arasında karşılaştırması Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6 Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hipertansiyonu olan/olmayan hastalarda karşılaştırılması**

Reseptör türü	Greft türü	Hipertansiyon	Hipertansiyon olmayan		
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	*p	‡ p
CD31+&LOX-1+	Safen ven	41,87±13,46	45,00±21,54	0,689	0,763
	Radial arter	41,87±18,20	42,67±19,35	0,930	
	İnternal mammarian arter	41,80±12,04	39,33±15,59	0,700	
	†p	0,725	0,676		
LOX-1+	Safen ven	31,07±14,08	22,83±9,83	<b>0,040</b>	0,514
	Radial arter	37,93±19,30	29,50±17,07	0,363	
	İnternal mammarian arter	32,27±15,18	30,67±17,11	0,835	
	†p	0,118	0,846		
CD31+&LDLR+	Safen ven	<sup>b</sup> 30,20±10,67	36,18±12,61	<b>0,014</b>	<b>0,017</b>
	Radial arter	<sup>a</sup> 36,13±13,38	28,33±10,17	0,540	
	İnternal mammarian arter	<sup>b</sup> 31,47±11,01	29,50±17,24	0,737	
	†p	<b>0,048</b>	0,260		

†p değeri Tekrarlı ölçümlerde Anova veya Friedman testinden elde edildi (Grup içi karşılaştırma)

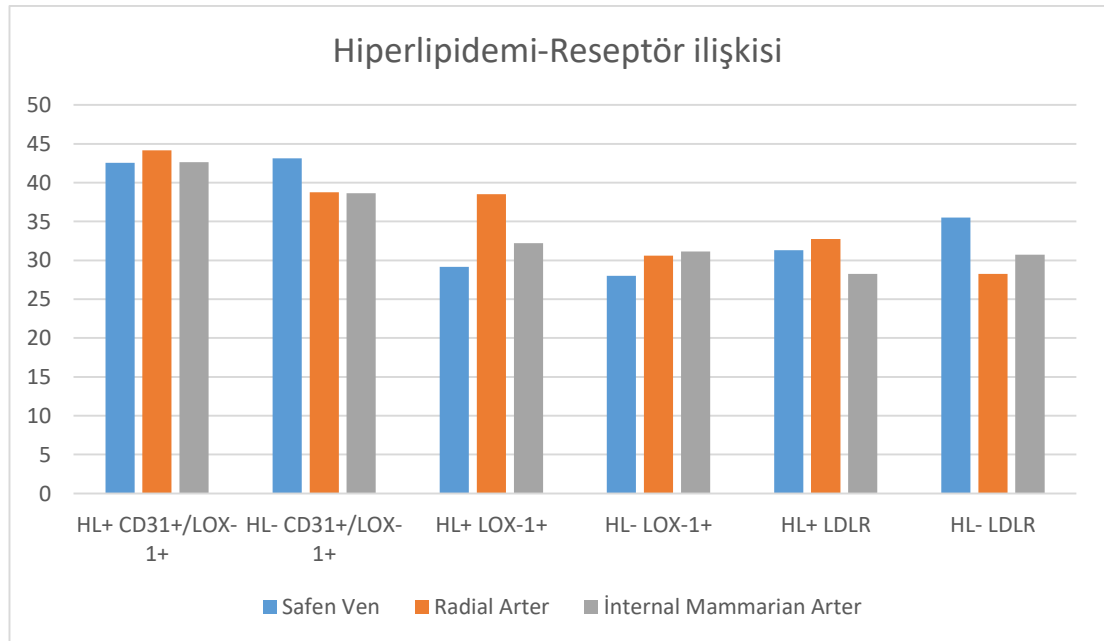
(a,b) İndisle görülen farklı harfler post hoc test sonuçlarıdır.

\*p değeri Mann Whitney U veya Student t testinden (Gruplar arası karşılaştırma)

‡p değeri Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA testinden elde edildi.



Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin hiperlipidemi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,683$ ). Benzer olarak Tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX ve CD31+&LDLR+ yüzdelerindeki değerlerinin hiperlipidemi ile bir ilişkisi gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sadece hiperlipidemiye sahip olan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Benzer olarak hiperlipidemiye sahip olmayanlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Hiperlipidemiye sahip olan ve olmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemisi olan/olmayan hastalarda karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 4.5'te grafiksel dağılımı gösterilmiştir.



**Şekil 4.5** Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemisi olan/olmayan hastalarda karşılaştırılması

**Tablo 4.7 Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemisi olan/olmayan hastalarda karşılaştırılması**

Reseptör türü	Greft türü	Hiperlipidemisi olan	Hiperlipidemisi olmayan		
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	*p	‡ p
CD31+&LOX-1+	Safen ven	42,54±16,51	43,13±15,24	0,936	0,683
	Radial arter	44,15±19,69	38,75±15,65	0,517	
	İnternal mammarian arter	42,62±13,03	38,63±12,85	0,502	
	†p	0,368	0,967		
LOX-1+	Safen ven	29,15±12,78	28,00±15,03	0,853	0,457
	Radial arter	38,54±20,89	30,62±14,29	0,359	
	İnternal mammarian arter	32,23±13,89	31,13±18,43	0,877	
	†p	0,161	0,542		
CD31+&LDLR+	Safen ven	31,31±11,62	35,50±13,92	0,465	0,349
	Radial arter	32,77±14,11	28,25±9,24	0,432	
	İnternal mammarian arter	31,00±11,41	30,75±12,89	0,963	
	†p	0,981	0,762		

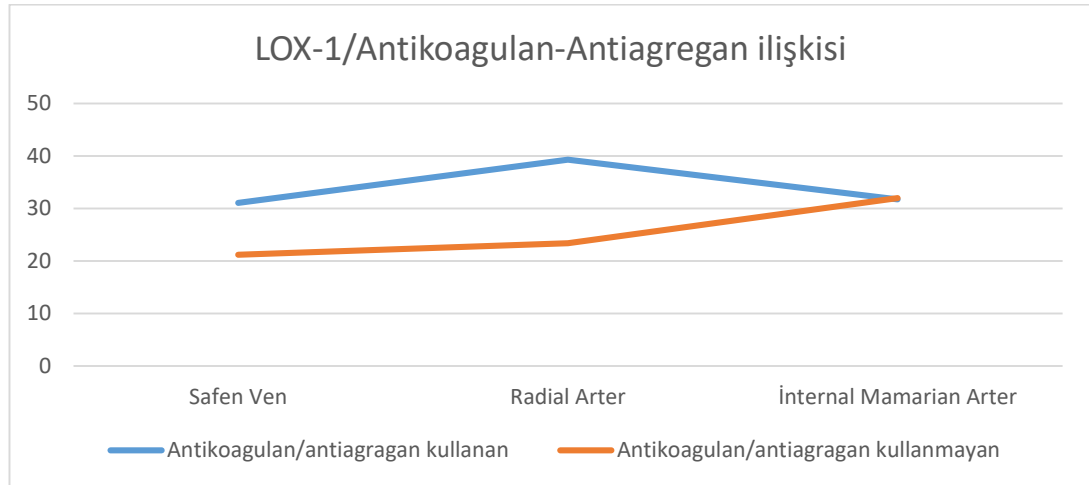
†p değeri Tekrarlı ölçümlerde Anova veya Friedman testinden elde edildi (Grup içi karşılaştırma)

\*p değeri Mann Whitney U veya Student t testinden (Gruplar arası karşılaştırma)

‡p değeri Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA testinden elde edildi.

Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin antikoagulan/antiagregan kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,772$ ). Benzer olarak Tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX ve CD31+&LDLR+ değerlerin de değişimi Antikoagulan/antiagregan kullanımı ile bir ilişkisi gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Antikoagulan/antiagregan kullanan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Antikoagulan/antiagregan kullanmayan da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da LOX-1 ölçümlerde istatistiksel olarak

anlamli bir iliŖi gözlendi ( $p=0,047$ ). Bu sonuca göre Antikoagulan/antiagregan kullanmayan da İMA'da LOX-1 yüzdesi ( $32,00\pm 14,98$ ), safen ven de gözlenen LOX-1 yüzdesinden ( $21,20\pm 11,82$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlendi. Antikoagulan/antiagregan kullanan ve kullanmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+, CD31+&LDLR+ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Fakat Radial arter antikoagulan/antiagregan kullandanda LOX-1 reseptör yüzdelerindeki değerleri ( $39,31\pm 19,67$ ), antikoagulan/antiagregan kullanmayanlarda gözlenen LOX-1 değerlerine ( $23,40\pm 7,23$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek değerde olduğu gözlendi ( $p=0,014$ ). Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin antikoagulan/antiagregan kullanan/kullanmayan hastalarda karŖılaŖtırılması Tablo 4.8'de gsterilmiŖtir. Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki LOX-1+ reseptör yüzdesinin antikoagulan/antiagregan kullanan/kullanmayan hastalarda karŖılaŖtırılması Ŗekil 4.6'te gsterilmiŖtir.



**Ŗekil 4.6** Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki LOX-1+ reseptör yüzdesinin antikoagulan/antiagregan kullanan/kullanmayan hastalarda karŖılaŖtırılması

**Tablo 4.8 Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin antikoagulan/antiagregan kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması**

Reseptör türü	Greft türü	Antikoagulan/ antiagregan kullanan	Antikoagulan/ antiagregan kullanmayanm		
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	*p	‡ p
CD31+&LOX-1	Safen ven	43,50±14,65	40,40±20,27	0,709	0,772
	Radial arter	44,25±18,99	35,20±14,04	0,340	
	İnternal mammarian arter	42,38±12,94	37,00±12,75	0,426	
	†p	0,505	0,854		
LOX-1	Safen ven	31,06±13,21	<sup>ab</sup> 21,20±11,82	0,153	0,064
	Radial arter	39,31±19,67	<sup>b</sup> 23,40±7,23	<b>0,014</b>	
	İnternal mammarian arter	31,75±15,92	<sup>a</sup> 32,00±14,98	0,975	
	†p	0,105	<b>0,047</b>		
CD31+&LDLR+	Safen ven	30,56±11,24	40,40±14,14	0,123	0,111
	Radial arter	32,06±13,72	27,80±6,94	0,517	
	İnternal mammarian arter	30,44±12,59	32,40±9,15	0,752	
	†p	0,810	0,327		

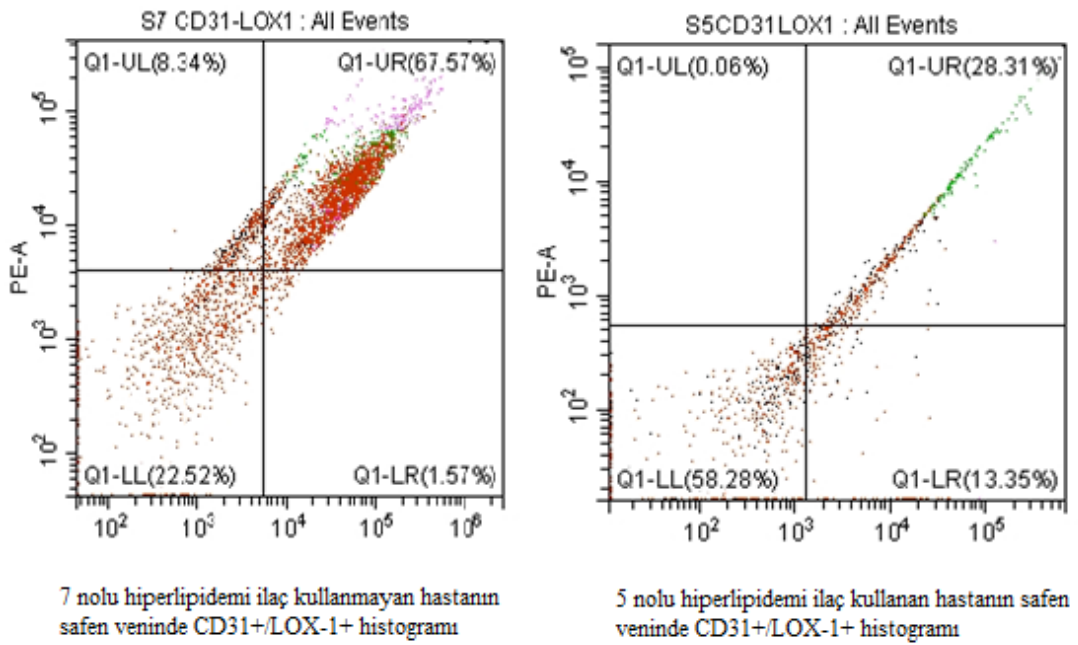
†p değeri Tekrarlı ölçümlerde Anova veya Friedman testinden elde edildi (Grup içi karşılaştırma) (a,b)

İndisle görülen farklı harfler post hoc test sonuçlarıdır

\*p değeri Mann Whitney U veya Student t testinden (Gruplar arası karşılaştırma)

‡p değeri Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA testinden elde edildi.

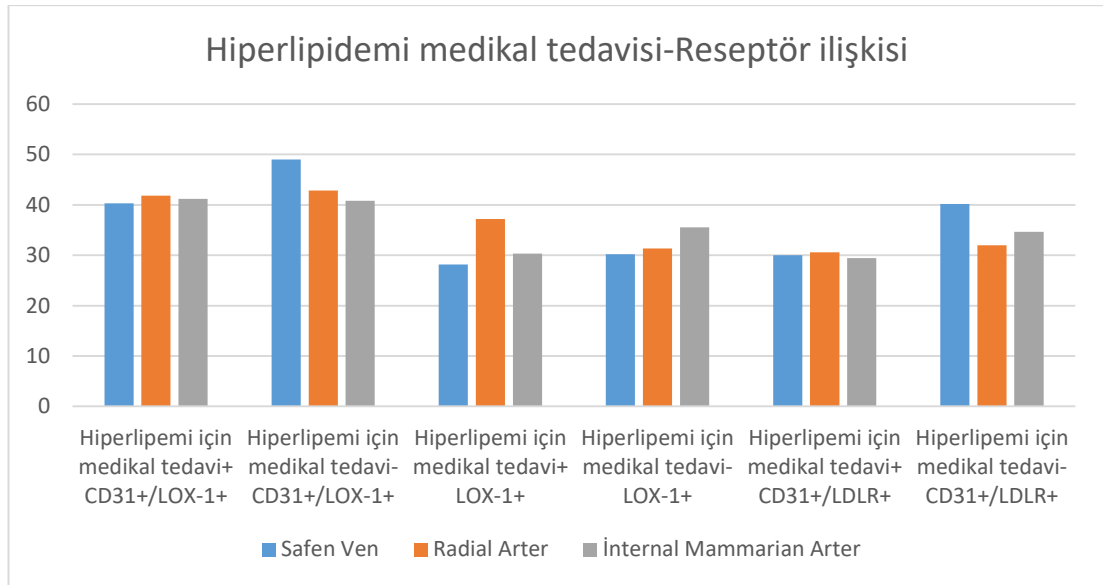
Radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin hiperlipidemi için ilaç kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,455$ ). Hiperlipidemi (HL) için ilaç kullanmayan bireylerde safen ven CD31+&LOX-1 yüzdesi HL için ilaç kullanan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi ( $p=0,048$ ). Histogramı Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.7** Hiperlipidemi için ilaç kullanan-kullanmayanları safen veninde CD31+&LOX-1+ histogramı

Benzer olarak tekrarlı ölçümlerde gözlenen safen ven, radial arter ve İMA'da LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin hiperlipidemi için ilaç kullanımı ile bir ilişkisi olduğu gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Hiperlipidemi için ilaç kullananlarda incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Benzer olarak hiperlipidemi için ilaç kullanmayanlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Hiperlipidemi için ilaç kullanan ve

kullanmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemi için ilaç kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması Tablo 4.9 ve grafik olarak Şekil 4.8'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.8** Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemi için ilaç kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması

**Tablo 4.9 Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin hiperlipidemi için ilaç kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması**

Reseptör türü	Greft türü	Hiperlipidemi için ilaç kullanan	Hiperlipidemi için ilaç kullanmayan		
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	*p	‡ p
CD31+&LOX-1+	Safen ven	40,27±16,45	49,00±12,52	<b>0,048</b>	0,455
	Radial arter	41,80±19,30	42,83±16,07	0,909	
	İnternal mammarian arter	41,20±12,98	40,83±13,50	0,954	
	†p	0,560	0,989		
LOX-1+	Safen ven	28,13±12,15	30,17±17,12	0,761	0,074
	Radial arter	37,20±19,67	31,33±16,81	0,529	
	İnternal mammarian arter	30,33±13,84	35,50±19,50	0,499	
	†p	0,294	0,473		
CD31+&LDLR+	Safen ven	30,00±11,34	40,17±12,81	0,089	0,392
	Radial arter	30,60±14,32	32,00±6,48	0,831	
	İnternal mammarian arter	29,40±11,53	34,67±12,21	0,364	
	†p	0,516	0,545		

Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin sigara kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,226$ ). Benzer olarak tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin sigara kullanımı ile bir ilişkisi gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sigara kullananlarda incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Sigara kullananlarda radial arterin, safen ven ve İMA'da gözlenen LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi ( $p=0,015$ ). Sigara kullanmayanlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin sigara kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması Tablo 4.10'de gösterilmiştir.



**Tablo 4.10 Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki hücrelerin reseptör yüzdesinin sigara kullanan/kullanmayan hastalarda karşılaştırılması**

Reseptör türü	Greft türü	Sigara kullanan	Sigara kullanmayan		
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	*p	‡ p
CD31+&LOX-1+	Safen ven	40,40±15,03	43,50±16,24	0,709	0,226
	Radial arter	16,80±28,12	40,63±14,61	0,658	
	İnternal mammarian arter	35,20±11,67	42,94±12,91	0,247	
	†p	0,372	0,732		
LOX-1+	Safen ven	<sup>b</sup> 27,00±9,67	29,25±14,50	0,751	0,390
	Radial arter	<sup>a</sup> 41,00±27,74	33,81±15,71	0,467	
	İnternal mammarian arter	<sup>b</sup> 32,00±13,08	31,75±16,36	0,976	
	†p	<b>0,015</b>	0,432		
CD31+&LDLR+	Safen ven	31,40±12,62	33,38±12,68	0,764	0,677
	Radial arter	33,60±22,06	30,25±8,55	0,611	
	İnternal mammarian arter	33,40±9,29	30,13±12,49	0,597	
	†p	0,618	0,717		

†p değeri Tekrarlı ölçümlerde Anova veya Friedman testinden elde edildi (Grup içi karşılaştırma) (a,b)

İndisle görülen farklı harfler post hoc test sonuçlarıdır

\*p değeri Mann Whitney U veya Student t testinden (Gruplar arası karşılaştırma)

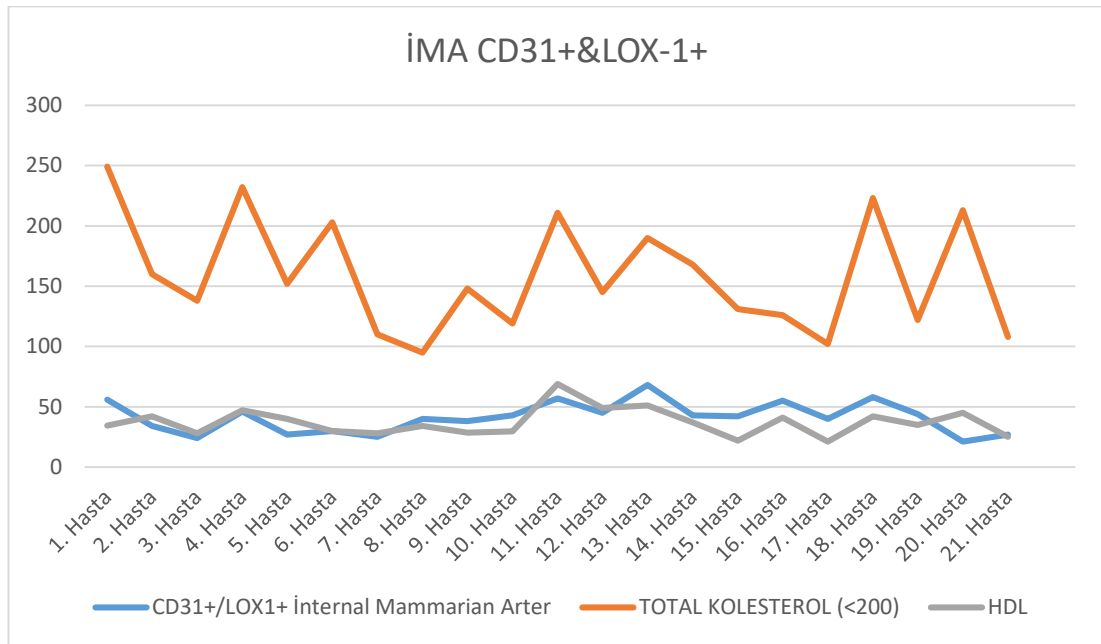
‡p değeri Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA testinden elde edildi.

**Tablo 4.11 Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesinin hastaların Yaş, BNP, Total Kolesterol, HDL, LDL, Total Kolesterol/HDL, NLR düzeyi ile korelasyonu**

		CD31+/LOX-1+ SAFEN VEN	CD31+/LOX1+% RADIAL ARTER	CD31+/LOX-1+ İMA
Yaş	r	-0,404	-0,111	-0,112
	p	<b>0,010</b>	0,633	0,628
Bnp (0-100)	r	-0,198	-0,215	0,030
	p	0,418	0,376	0,903
Total kolesterol (<200)	r	0,155	-0,119	0,332
	p	0,528	0,626	<b>0,015</b>
HDL(>40)	r	0,065	0,155	0,414
	p	0,785	0,513	<b>0,040</b>
LDL(<130)	r	0,139	-0,120	0,258
	p	0,560	0,615	0,272
Total Kolesterol/HDL (<4,7)	r	0,082	0,043	-0,051
	p	0,746	0,866	0,841
NLR (0,8-3,4)	r	-0,032	-0,224	-0,359
	p	0,897	0,357	0,131

*r: Pearson korelasyon*

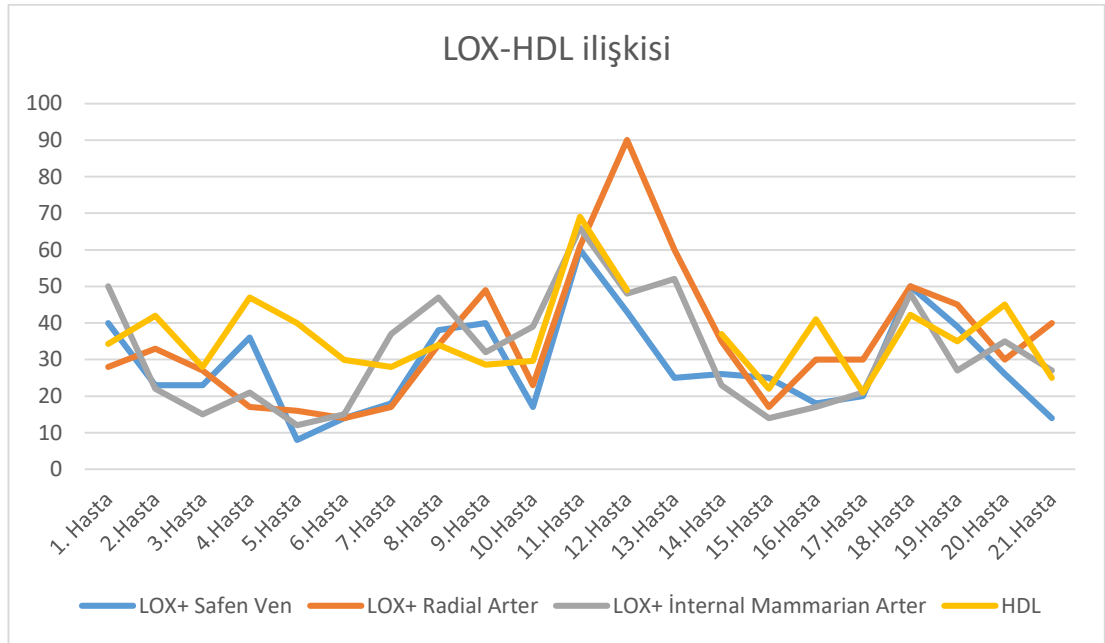
Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesinin hastaların Yaş, BNP, Total Kolesterol, HDL, LDL, Total Kolesterol/HDL NLR düzeyi ile korelasyonu Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Total kolesterol değeri ile İMA’da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,332$ ,  $p=0,015$ ). HDL düzeyi ile İMA’da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,414$ ,  $p=0,040$ ). İMA’da CD31+&LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdesi Şekil 4.9 de gösterilmiştir. Safen ven’de CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesinin hastaların yaş ile pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,404$ ,  $p=0,010$ ).



**Şekil 4.9** İMA'da CD31+&LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdesi ile Total Kolesterol ve HDL korelasyonu

HDL değeri ile Safen ven'de LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,609$ ,  $p=0,005$ ). HDL değeri arttıkça safen ven'de LOX-1+ reseptör yüzdesi artış göstereceği görüldü. Benzer olarak HDL değeri ile radial arter'de LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,488$ ,  $P=0,029$ ). HDL değeri ile İMA'da LOX-1+ arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,530$ ,  $P=0,016$ ). HDL ile safen ven, radial arter ve İMA'da LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında ilişki Şekil 4.25'te gösterilmiştir. LDL değeri ile Safen LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,479$ ,  $P=0,032$ ). LDL değeri ile İMA'da CD31+&LDLR+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,366$ ,  $P=0,013$ ). İncelenen diğer değişkenlerle damar yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyonlara rastlanamadı ( $p>0,05$ ). Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdesinin

hastaların Yaş, BNP, Total Kolesterol, HDL, LDL, Total Kolesterol/HDL, NLR düzeyi ile korelasyonu Tablo 4.13'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.10** LOX-1+ olan hücrelerin reseptör yüzdeleri ile HDL korelasyonu

**Tablo 4.12 Safen ven/ Radial arter/ İnternal mammarian arterdeki LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdesinin hastaların Yaş, BNP, Total Kolesterol, HDL, LDL, Total Kolesterol/HDL, NLR düzeyi ile korelasyonu**

		LOX+ Safen ven	LOX+ Radial arter	LOX+ İMA	CD31+/ LDLR+ Safen ven	CD31+/ LDLR+ Radial arter	CD31+/ LDLR+ İMA
Yaş	r	-0,220	-0,112	-0,041	-0,097	-0,086	-0,123
	p	0,339	0,629	0,861	0,675	0,710	0,594
Bnp (0-100)	r	-0,275	-0,277	-0,411	-0,317	-0,249	-,463
	p	0,255	0,251	0,080	0,187	0,304	0,046
Total kolesterol (<200)	r	0,439	0,018	0,281	0,192	-0,023	0,355
	p	0,060	0,943	0,244	0,431	0,925	0,136
HDL(>40)	r	0,609	0,488	0,530	0,372	0,299	,683
	p	<b>0,005</b>	<b>0,029</b>	<b>0,016</b>	<b>0,006</b>	<b>0,020</b>	<b>0,001</b>
LDL(<130)	r	0,479	-0,030	0,343	0,141	-0,025	0,366
	p	<b>0,032</b>	0,900	0,139	0,554	0,915	<b>0,013</b>
Total Kolesterol/HDL (<4,7)	r	-0,088	-0,161	-0,065	-0,134	0,003	-0,203
	p	0,727	0,524	0,797	0,595	0,989	0,419
NLR (0,8-3,4)	r	-0,134	-0,208	-0,194	0,111	-0,383	-0,282
	p	0,585	0,392	0,425	0,650	0,106	0,242

*r: Pearson korelasyon*

## 5. TARTIŞMA

Dünyada en sık mortalite ve morbidite nedenlerinden biri Koroner Arter Hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1.500.000 miyokard enfarktüsü vakasının ve her yıl meydana gelen akut MI nedeniyle 200.000'den fazla ölümün ana nedeni ateroskleroza bağlı KAH'dır [167]. KAH büyük çoğunlukta aterosklerozdan kaynaklanır [51]. Koroner arter hastalığının tedavisi için mevcut tıbbi tedavinin etkinliğine rağmen, birçok hasta revaskülarizasyona ihtiyaç duyar. Koroner arter bypass greftleme, anjina pektorisin semptomlarını azaltmanın veya ortadan kaldırmanın etkili bir yoludur. Cerrahinin uzun vadeli başarısı, ameliyat sırasında kullanılan greftin türüne (safen ven, radial arter ve internal mammarian arter greftleri) ve doğal koroner damarlarda aterosklerotik hastalığın ilerlemesine bağlıdır. Cerrahi olarak yerleştirilen bypass greftlerinde aterosklerotik hastalık gelişiminin ana prediktörü; hastaların genellikle ameliyattan sonra, sigara içimi, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve obezite olmak üzere aterosklerotik hastalığın gelişmesi için risk faktörlerini kontrol etme becerisidir [126]. Greftler arasında uzun dönem açıklık kalma oranına bakıldığında; bir internal torasik arter kullanımının, diğer damar greftlerine kıyasla yaşam beklentisini iyileştirebileceği kesin olarak belirlenmiştir. 2018 yayınlanan ESC ve EACTS'ın Miyokardiyal Revaskülarizasyon kılavuzdaki greft seçimi önerisine göre uygun hastalarda ek bir arteriyel greft düşünülmelidir, hatta yüksek dereceli koroner arter darlığı olan hastalarda safen venden daha çok radial arter kullanılması önerilmiştir [115].

Literatüre bakıldığında birçok çalışmada en uzun açık kalan greftin İMA olduğu, sonrasında uygun hastalarda radial arter ve en son safen ven olduğu görülmüştür [146, 156-163]. Cleveland Clinic tarafından Loop ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, LİMA grefti ve SVG grefti kullanılan hastaların 10 yıllık sağkalım sonuçlarına bakıldığında, sadece SVG greftleri olan hastaların LİMA grefti kullanılanlara kıyasla 1.61 kat daha fazla ölüm riski bulunduğunu tespit etmişlerdir. LİMA greftinin uzun dönem açık kalma oranınının 10 ve 20 yılda sırasıyla yaklaşık %95 ve % 90 olduğu gösterilmiştir. En iyi açıklık oranlarınının, LİMA'nın pediküllü bir greft olarak kullanıldığında açık olduğunu göstermişlerdir [168].

Çalışmamızın ana sebebi greftlerin birbirlerine olan üstünlüklerinin reseptöre bağlı olup/olmadığını göstermeyi amaçlamaktadır. Bu sebepten dolayı koroner bypass cerrahisi yapılan hastalarda kullanılmayan damarlarda proaterojenik ve patolojik olan LOX-1 reseptörüne baktık. Buna ek olarak fizyolojik olan, ailesel hiperkolesterolemi de eksikliği kanıtlanmış ve Goldstein/Brown'nun keşfedilip Nobel ödülüne layık görülmüş olan LDLR'lerine baktık. Tüm dünyada koroner bypass cerrahisinde en fazla kullanılan 3 greft olan İMA, radial arter ve safen ven'i seçtik.

LDL'nin (oxLDL) oksidatif modifikasyonunun aterojenitesini artırdığı bilinmektedir. LOX-1'in oxLDL'ye bağlanması, süperoksit oluşumunun bir sonucu olarak nitrik oksit katabolizmasını artırır ve zayıflatılmış endotel NO sentaz aktivitesi yoluyla NO salınımını azaltır. Ox-LDL'nin LOX-1'e bağlanmasından kaynaklanan NO dengesizliği ve oksidatif strese neden olur. Ox-LDL'nin neden olduğu endotel disfonksiyonu, ateroskleroza yol açar. LOX-1'in aterojenezin tüm aşamalarına aktif olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir. LOX-1 yalnızca endotel hücrelerinde değil, aynı zamanda makrofajlarda, vasküler düz kas hücrelerinde ve trombositlerde de eksprese edildiği gösterilmiştir [169]. In vitro, LOX-1'in endotel hücrelerinde bazal ekspresyonu sınırlı olduğu, ancak proinflamatuvar, prooksidatif ve mekanik uyarılar ile hızla indüklenbildiği gösterilmiştir [170-173]. In vivo, LOX-1'in bazal ekspresyonu da düşüktür, ancak hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ekspresyonu artar [169]. Mehta ve ark. yaptığı çalışmada LOX-1 eksik fareler oluşturup, fareleri 2 gruba ayırmışlar. İlk grupta hem LOX-1 hem de LDLR eksik olan fareler varken ikinci grupta sadece LDLR eksik fareler bulunmaktaymış. Bu iki grup arasında ateroskleroza bakılmış ve LOX-1&LDLR eksik farelerde daha fazla çıktığını görmüşler [90]. Bir grup LOX-1&LDLR eksik fareler diğer grupta LDLR eksik olan farelerden üretilen diğer bir çalışmada Hu ve ark., LOX-1 delesyonu olan grupta aterosklerotik plakta kollajen birikimini azaldığını göstermişlerdir [174].

Çalışmada, radial arter, internal mammarian arter ve safen vende CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdesinde anlamlı bir fark bulamadık ( $p>0,05$ ). Her ne kadar greftin uzun dönem açıklığını farkını gösterecek bir kanıt görülmesede LOX ve LDLR faktörü etkileyen diğer faktörlerden kaynaklandığını ve çalışmamızın alt gruplarında çıkan sonuçların her

birinin ayrı öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmanın önemli sınırlaması, KAH hastalarının verileriyle karşılaştırmak için KAH olmayan kontrol deneklerinde damar alım deneylerinin yapılmasının imkansızlığıdır. LOX ve LDLR reseptörlerinin birçok faktörlerden değiştiğini biliyoruz ve greftler arasında LOX ve LDLR reseptör yüzdesinin farkını göstermek için homojen gruplarla değerlendirilmesi ve gelecekte randomize kontrollü çalışmalarla daha uygun olabileceği kanaatindeyiz.

Venöz greftlere kıyasla İMA'nın uzun vadeli açıklığını kısmen endotelden üretilmiş NO üretiminin artmasına bağlanmış. NO'nun damar duvarı üzerindeki etkilerinin, tromboz ve ateroskleroza karşı koruma sağladığı düşünülmektedir [175]. Lüscher ve ark. İMA'nın hem reseptör aracılı (asetilkolin kaynaklı) hem de reseptörden bağımsız (kalsiyum iyonoforla indüklenen) endotele bağlı gevşemesinin safenöz venden önemli ölçüde daha fazla olduğunu bulmuşlardır [176]. Nishioka ve ark., KABG sonrası hastalarda safen ven greftlerine kıyasla internal mammarian arter greftlerinde daha fazla asetilkolin kaynaklı NO üretimi (nitrit birikimi olarak) göstermiştir [177]. Shapira ve ark. tarafından yapılan çalışmada radial arterin NO'ya bağlı gevşemesinin, internal mammarian arter veya safen venden daha fazla olduğu göstermiştir [178]. Greft patensisi ile reseptör ilişkisini karşılaştıran bir diğer çalışmada Daneshmand ve ark. radial arterin İTA'lara kıyasla postoperatif olarak daha vazospastik olma eğiliminde olduğunu ve bunu araştırmak için histamin reseptörü-1 (H1) ve histamin reseptörü-2'nin insanda İTA ve RA'larında vazoreaktivite üzerindeki etkisini incelemişler. H1 reseptörlerinin tek başına RA'da kasılmaya neden olduğunu, ancak İTA'da kasılmaya neden olmadığını, bunun açıklık ve vazospazm ile potansiyel bir bağlantısı olabileceğini düşünmüşlerdir [179]. Greftlerin açık kalma oranlarının reseptörlerle ilişkisini araştıran diğer bir çalışmada Ray ve ark. tarafından yapılmış ve purijenik P2X reseptör alt birimlerini incelemişler. Hem radial hem de İMA'da çok düşük seviyelerde P2X4 sergilerken, safen venindeki seviye 14.6 kat daha yüksek bulmuşlar. P2X4'ün endotel hücrelerine kalsiyum akışında rol oynadığı, damarın kasılmasını modüle ettiği ve intima proliferasyonu içeren durumlarda up regüle edildiği göz önüne alındığında, koroner arter bypass greftlerinde kullanılan damarların seçimi için etkileri olduğunu öngörmüşler [180]. Ehara ve ark. tarafından yapılan çalışmada ox-LDL seviyelerinin akut koroner sendromların ciddiyeti ile anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiğini ve daha şiddetli lezyonların da anlamlı olarak daha



yüksek oranda ox-LDL-pozitif makrofajlar içerdiğini göstermektedir[181]. Couto ve ark. tarafından yapılan çalışmada hücreler tarafından LDL reseptörleri tarafından alınan LDL bileşimini taklit eden kolesterolden zengin bir nanoemülsiyonu (LDE) koroner bypass cerrahisi olacak hastalara 24 saat önce verilmiş. Ameliyat sırasında atılan damar parçaları toplanmış ve radyoaktivite için analiz edilmiş. LDL'nin serbest kolesterol ve kolesterol ester bileşenlerinin damarlar tarafından farklı şekilde alınıp alınmadığını doğrulamak için yapılmış olan bu çalışmada tüm damar dokularında LDE serbest kolesterol miktarı kolesterol esterinden daha fazla bulunmuş. Aortta beş kat, internal torasik arterde dört kat, radial arterde üç kat ve safen vende on kat daha fazla ( $p < 0.05$ ) bulunmuş. Arteryel dokular tarafından kolesterol esterlerinin alımları safen veninkiyile karşılaştırıldığında, arterlerde daha büyük olma eğilimli gözükmüş, ancak bu fark sadece aort ve safen ven arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0.05$ ). Safen ven ve arteryel dokular arasında serbest kolesterol alımında hiçbir fark olmadığı bulunmuş [182].

Çalışmamızda İMA'da CD31+&LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdesinde kadınların erkekler göre daha yüksek bulduk ( $p=0.019$ ). Cinsiyetin reseptörler üzerine anlamlı diğer bir farkın da safen vende kadınlarda CD31+/LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdesini daha düşük olduğunu bulduk ( $p=0,002$ ). Çalışmamızdaki kadın hastaların yaş ortalamasının 69 ve post-menapozal olduğu göz önüne alındığında İMA'nın ve SV'nin erkeklerle göre daha kötü olduğunu söylemek için geniş popülasyonlu ve randomize kontrollü çalışmalar yapmak gerektiğini düşünmekteyiz. Nitekim bazı çalışmalarda bunu kanıtlamaya çalışmıştır. Muir ve ark. yaptığı çalışmada kadın hastaların SV'lerinde erkeklerle kıyasla hem endotele bağımlı hem de bağımsız gevşetici yanıtların daha kötü olduğunu göstermiş. Hem İMA hem de SV endotelyuma bağımlı gevşetici yanıtlarının erkeklerde kadın hastalara kıyasla anlamlı derecede daha iyi olduğunu bulmuşlar ( $p < 0.05$ )[183]. Bu veriler, kadın hastalarda KABG'nin daha kötü sonuçlarını açıklayabilecek başka bir mekanizmayı ortaya çıkarmaktadır. 2019'da yapılan "The Radial Artery Database International Alliance" adlı çalışmada 75 yaş ve üstü, kadın cinsiyeti, 0,50'den küçük LVEF ve Y greft tekniğinin kullanımı greft oklüzyonu ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir [184]. Schwann ve ark. tarafından yapılan çalışmada koroner arter bypass greftleme yapılan erkek ve kadın hastalarda safen ven ile radial arterin geç sağkalım etkilerinin karşılaştırmışlardır. Erkek ve kadın

KABG hastalarının, RA'nın ITA ile kombinasyon halinde ikinci bir arteriyel kanal olarak kullanımından önemli ölçüde fayda sağladığını görmüşler. Kadınlarda RA kullanımından elde edilen geç hayatta kalma avantajının daha az olduğunu görmüşler [185]. Avustralya'da yapılan bir çalışmada KABG geçiren hastalardan atılan damar kalıntılarında, menopoz sonrası kadınlarda İMA ve SV greftlerinin erkeklere göre fenilefrine karşı daha fazla duyarlı bulmuşlar. Fenilefrine karşı duyarlılıkta, cinsiyet farkından sorumlu mekanizmanın endotelyuma bağlı olduğunu göstermişlerdir [186]. Lapointe ve ark. yüksek ox-LDL konsantrasyonlarının menopoz sonrası kadınlarda MS ile ilişkili olduğunu bildirdiler [187]. Kesitsel bir çalışmada Brinkley ve ark. plazma LOX-1 düzeylerinin menopoz sonrası kadınlarda vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi ve gövde yağı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir [188]. Bulduğumuz bu sonuç hem cinsiyetler arasındaki damar kalitesi farkının bir kanıtı olabilir hemde gelecek çalışmalar yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda diyabet olan/olmayan hastaların safen veninde CD31+&LDLR+ reseptör yüzdesini non-diyabetik hastalarda anlamlı olarak yüksek bulduk ( $p=0,010$ ). Her ne kadar radial arter ve İMA'da anlamlı bir fark çıkmasada, bu sonuç literatürü destekler nitelikte olduğunu gördük. Radial arter ve İMA'da anlamlı bir farkın olduğunu görmek için daha geniş popülasyonlu çalışılması gerektiğini öngörmekteyiz. Muir ve ark. yaptığı çalışmada SV'nin endotelden bağımsız gevşetici tepkileri, diyabetik olmayanların diyabetik hastalarda kıyasla anlamlı olarak daha iyi olduğunu, ancak İMA segmentlerinde anlamlı bir fark gözlemlenmişlerdir [183]. Singh ve arkadaşları, 1 yıl boyunca takip edilen 440 hastada (115 diyabetli) KABG ameliyatından sonra diyabetin greft açıklığı üzerindeki etkisini yayınladılar. Diyabetin 1 yıllık greft tıkanıklığının bir belirleyicisi olduğunu yayınladılar (% 14.4'e karşı % 9.7;  $P = 0.03$ ). Bu greftlerin büyük çoğunluğu safenöz venleri göstermişler. Radial arter greftlerinin ayrıca diyabetik hastalarda daha fazla spazm ve daha yüksek kısa süreli tıkanma insidansına sahip olduğu göstermişlerdir [189, 190]. Li ve ark. yapılan diğer bir çalışmada yüksek glikoz konsantrasyonlarının insan monosit türevi makrofaj hücrelerinde LOX-1 ekspresyonunu arttırdığını ve bu etkinin köpük hücre oluşumu ile bağlantılı olduğunu göstermiştir [191]. Tüysüz ve ark. tarafından yapılan çalışmada koroner bypass cerrahisi olan hastaları diyabet/non-diyabet şeklinde gruplandırmış. Safen venlerinde ışık mikroskopisinde endotel hücre hasarı, iç elastik

lamina degradasyonu, tunika media vasküler düz kas hücreleri hasarı ve Ürotensin-2 immünoreaktivitesi açısından bakmıştır. Diyabetik hasta grubunda daha fazla hasar ve Ürotensin-2 immünoreaktivitesi tespit etmişlerdir [192]. Birkaç çalışmada, ox-LDL ve Metabolik Sendrom (MS) arasında ki ilişkiyi tanımlamıştır. Holvoet ve ark. MS'li yaşlı bireylerin dolaşımında yüksek ox-LDL seviyelerine sahip olma olasılıklarının olduğunu bildirdiler [193]. Ueba ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada MS'nin, daha yüksek ox-LDL seviyelerine sahip kişiler de iki kat daha olası olduğunu bildirmişlerdir [194]. Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) çalışması, daha yüksek bir ox-LDL'nin MS insidansının artmasıyla ilişkili olduğunu da göstermiştir [195]. Guivernau ve ark. tarafından yapılan greft-diyabet ilişkisi olan diğer bir çalışmada koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda farklı damarların prostasiklini sentezleme kapasitesini değerlendirilmişler. Diyabetiklerin internal mammarian arterleri ve safen venleri, diyabetik olmayanlardan daha düşük miktarda prostasiklin sentezlediğini ve radial arterin her iki grupta da benzer miktarlarda prostasiklin ürettiğini görmüşler. Radial arterin diyabetiklerde koroner cerrahide en iyi yedek damar olduğunu savunmuşlardır [196]. Gür ve ark. tarafından yapılan diyabet-greft ilişkisine yönelik çalışmada, diyabetin RA, İMA ve SV endotel disfonksiyonu derecesini in-vitro etkilerini incelemişler. RA greftlerindeki vazodilatasyon yanıtı, diyabetik olmayan hastalarda SV greftlerine benzer, ancak diyabetik hastalarda önemli ölçüde daha düşük bulunmuş, bu da RA'nın insülinle tedavi edilen diyabetik hastalarda diğer greftlerden daha kötü olduğunu savunmuşlardır [197].

Çalışmamız da hipertansiyonun LOX-1 ve LDLR reseptörünün greftler üzerinde etkisine de bakılmıştır. Safen ven de LOX-1 reseptör yüzdesi hipertansiyonu olanlarda anlamlı yüksek bulduk ( $p=0,040$ ). Buna ek olarak nispeten aynı anlam ifade eden safen vende endotelial LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdesini hipertansiyonu olan hastalarda düşük bulduk ( $p=0,014$ ). Hipertansiyona sahip olan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LDLR+ reseptör yüzdesindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi vardır ( $p=0,048$ ). CD31+&LDLR+ reseptör yüzdesi hipertansiyonla ilişkisi anlamlı bir fark gördük ( $p=0,017$ ). Bulduğumuz sonuçlara göre hipertansiyon safen ven endotelinde LDLR ve LOX-1 etkilemektedir. Bulduğumuz bu sonuç literatüre katkı sağlayacak ve destekler niteliktedir. Atkinson ve ark. yaptığı çalışmada hipertansiyonu olan hastalarda safen

vende fibrointimal proliferasyonun daha sık olduğunu bulmuşlardır [198]. Muir ve ark. yaptığı çalışmada hipertansiyonlu hastalarda SV'de endotel bağımlı gevşetici yanıtlar daha düşük ve İMA'da endotelyuma bağlı yanıtlar üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermişlerdir [183]. Milesi ve ark. tarafından yapılan araştırmada normotansif ve hipertansif hastalardan safen venlerinin mekanik özelliklerini bakmışlar. Hipertansif hastalardan alınan safen ven daha az gerilebilir, daha yavaş gevşediğini ifade etmişler [199]. Yavuzer ve ark. tarafından yapılan çalışmada ox-LDL seviyelerini ve sLOX-1 seviyelerini hipertansiyon ve beyaz önlük hipertansiyonu gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar. Ancak sLOX-1 seviyeleri, hipertansiyonu olan grubun beyaz önlük hipertansiyonu olan grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlar [200]. Morawietz ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada uzun dönem Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanan yada kullanmayan bypass cerrahisi olacak hastalıklarda İMA'daki LOX-1 reseptör sayısını karşılaştırmış. ACE inhibitörü kullanan hastalarda daha düşük bulunmuş [201].

Çalışmamızda hiperlipidemi olan hastaların olmayanlara göre ve hiperlipidemi tedavisi için ilaç kullanan hastaların kullanmayanlara göre LOX-1 ve LDLR üzerinden anlamlı bir fark görmedik ( $p>0,05$ ). Sadece hiperlipidemi için ilaç kullanan hastaların kullanmayana göre safen vende CD31+&LOX-1+ hücrelerin yüzdesin anlamlı bir fark gördük ( $p=0,048$ ). Hiperlipidemi tedavisinin LOX-1 reseptörünün ekspresyonun azalttığı ve LDLR'in ekspresyonunu arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Hiperlipidemi tedavi alan hastalarımızın safen ven endotelde LOX-1 biraz daha fazla düşürdüğünü söylemek için gelecekte geniş homojen gruplarla randomize kontrollü çalışmalar gerektiğini varsaymaktayız. Anlamlı bir farkın olmamasının sebebinin hiperlipidemisi olan bütün hastalarımız statin grubu ilaç kullanmakta olduğundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hiperlipidemi tanısı olupta ilaç kullanmayan hastalarda bakılması, LOX ve LDLR reseptörü göstermek için homojen büyük gruplarla değerlendirilmesi ve gelecekte randomize kontrollü çalışmalarla daha uygun olacaktır. Literatüre bakıldığında, Biocca ve ark. tarafından statinlerin LOX-1 inhibe ettiği gösterilmiş [202]. Puccetti ve ark. ise atorvastatinin hiperkolesterolemik hastalarda LOX-1 ekspresyonunu önemli derecede azalttığını göstermiştir [203]. Yu ve ark. ise Fluvastatinin LOX-1 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir [204]. Li ve ark. ise statinlerin LOX-1 ekspresyonunu azalttığını ve oksitlenmiş LDL alımını

azalttığını göstermişlerdir [205]. Mehta ve ark. ise statinlerin ox-LDL'nin eNOS ekspresyonu üzerindeki etkisini zayıflattığını ve MAP (Mitogen Activates Protein) kinaz aktivitesi ile LOX-1 üzerindeki inhibe edici etkisini göstermişlerdir [206]. Gouni-Berthold yaptığı çalışmada Ezetimib ve simvastatinin birlikte uygulanması, ezetimib ile indüklenen kolesterol sentezindeki artışı ortadan kaldırır ve LDLR'nin ekspresyonunu artırdığını göstermiştir [207]. Huang ve ark. yaptığı çalışmada hiperkolesterolemi tavşanlarda ven greft aterosklerozunda LOX-1 ekspresyonunun arttığını gözlemlemişler [208].

Çalışmamızda, antikoagulan/antiagregan kullanımının LOX-1 ve LDLR reseptörü üzerine etkisine baktık. Radial arterin LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdelerinde antikoagulan/antiagregan kullanan hastalarda daha yüksek bulduk ( $p=0,014$ ). Kullanmayan hasta grubunda İMA'nın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük ( $p=0,047$ ). Çalışmamızda yer alan antikoagulan/antiagregan hasta grubunda koroner stent öyküsü, periferik arter hastalığı, kah gibi damar yapısının kötü olduğundan pre-operatif antikoagulan yada antiagregan başlanmış. Endikasyonları doğru konulup tedavi başlayan hastaların altta yatan hastalıktan dolayı damar duvarını kötü olmasından kaynaklı antikoagulan/antiagregan başlandığını ve o yüzden sonuçlarının bu şekilde çıktığını öngörüyoruz. Literatüre bakıldığında Kakutani ve ark. tarafından yapılan çalışmadan trombositlerin yüzeyinde aktivasyon üzerine maruz kalan negatif fosfolipidlerin LOX-1 epitopları olduğunu göstermektedir. Özellikle trombositlerin LOX-1'e bağlanması, endotelial hücrelerden endotelin-1 salınımını artırmış, endotel disfonksiyonunun indüksiyonunu desteklemiş ve bu da aterojenik süreci teşvik ettiği göstermişlerdir. LOX-1, sadece OxLDL'yi değil aynı zamanda trombositleri de bağlayarak ateroskleroza başlatabileceğini ve teşvik edebileceğini öngörmüşlerdir [24]. Mehta ve ark. tarafından yapılan çalışmada aspirinin ox-LDL aracılı LOX-1 ekspresyonunu inhibe ettiğini ve hücre içi sinyallemede (p38MAPK aktivasyonu) ve sonraki MMP-1 (Matriks metalloproteinazlar) aktivitesinde ox-LDL'nin etkilerine müdahale ettiğini göstermiştir [209]. LOX-1 ve LDLR ekspresyonlarının antikoagulan/antiagregan tarafından artış yada azalışını in vivo gerçekleştiğini göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sigara kullanımının LOX-1 ve LDLR reseptörü üzerine baktığımızda sigara kullanan grupta LOX-1+ hücrelerinin reseptör yüzdesinin greftler arası farkı anlamlı

bulduk ( $p=0,015$ ). Sigara kullananlarda radial arterdeki LOX-1 anlamlı derecede yüksek bulduk. Muir ve ark. yaptığı çalışmada İMA bölümlerindeki gevşetici tepkiler sigara içenlerde zayıflarken, SV bölümlerinde ters etki kaydedildi. sigara içenlerin SV segmentlerindeki yanıtlar sigara içmeyenlere göre daha iyi bulmuşlar. SV'nin endotelden bağımsız gevşetici tepkileri, halen sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre önemli ölçüde daha iyi, ancak İMA segmentlerinde önemli bir fark gözlenmemişler [183]. Mori ve ark. yaptığı çalışmada sLOX-1 düzeyinin hem sigara ile ilişkili hem de inflamatuvar belirteç hsCRP ile yakın ilişki içinde arttığı bulmuşlar. Bu bulguların, LOX-1'in insanlarda sigaranın neden olduğu iltihaplanma ve aterosklerozun başlangıcında önemli bir rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir [210]. Müller-Scweinitzer ve ark. sigara içmenin vasküler ROS üretimini artırarak endotel disfonksiyonunu indüklediğini göstermiştir. Asetilkoline karşı zayıflatılmış tepkiler ve İMA'ya kıyasla radial arterlerde artan reaktif oksijen türlerinin üretimi, sigara içmenin vasküler reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak endotel disfonksiyonunu indüklediğini ortaya koymuştur ve özellikle aktif sigara içicilerde İTA kanallarına kıyasla RA'nın greft açıklığının azalmasından sorumlu olabileceğini savunmuşlardır [211]. Giannattasio ve ark. sigara ve radial arter ilişkisini araştırmış ve sigara içmenin radial arter kompliyansında belirgin bir azalmaya neden olduğunu ve etkisi kan basıncındaki artıştan bağımsız olduğunu belirtmişlerdir [212]. Yaptığımız çalışmada, literatürü destekleyen radial arter-sigara ilişkisini gösterdi.

Çalışmamızda safen ven'de CD31+&LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdesinin hastaların yaş ile pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,404$ ,  $p=0,010$ ). Çoğu çalışma yaşlılarda arteriyel revaskülarizasyonun sağkalım yararını desteklemiştir [213-215]. Zachrisson ve ark. yaş ile safen ven çapını ve uyumunu araştırmış, safen venin çapı ve uyumu, genç hastalara kıyasla yaşlı erkeklerde azaldığını belirtmiştir [216]. Safen venin yaşla birlikte damar kalitesinin bozulmasının sebeplerinden bir tanesinde endoteldeki LOX-1 reseptör sayısındaki artması olarak düşünmekteyiz. Literatürde böyle bir çalışma olmaması gelecek çalışmalar yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda İMA'da CD31+&LDLR+ hücrelerindeki reseptör yüzdesinin serum LDL düzeyi arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,366$ ,  $P=0,013$ ). Literatürde, LDL düzeyi ile İMA'daki LDLR

reseptörü karşılaştıran herhangi bir çalışma yoktur. Bu sonucun yeni çalışmalara yol göstericek nitelikte olduğu kanaatindeyiz. Kun Ling Ma ve ark. tarafından yapılan çalışmada end-stage böbrek yetmezliği olan hastaların fistül cerrahisi sırasında alınan radial arterin fazla parçasında LDLR bakmışlar. Lipoprotein seviyesi fazla olan hastaların LDLR sayısı da fazla çıktığını ve pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir [217]. Yaptığı diğer çalışmalarda LDLR düzensizlikler end-stage böbrek yetmezliği hastaların radial arterinde ateroskleroz geliştirdiğini belirtmiştir [218, 219].

Çalışmamız da LDL değeri ile Safen LOX-1+ ekspresyonu arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,479$ ,  $P=0,032$ ). Bir başka bulgumuzda total kolesterol değeri ile İMA'da CD31+/LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon gördük ( $r=0,332$ ,  $p=0,015$ ). Nitekim bulgularımız literatürle benzer çıkmış ve LOX-1 reseptörünün LDL yada total kolesterolle ilişkisine yol göstereceğini kanaatindeyiz. Uchida ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı erkeklerde LOX-1'in LDL kolesterol ile pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon oluşturduğunu belirtmiştir [220]. Van der Zwan ve ark. yaptığı çalışmada oxLDL konsantrasyonları artması ile apoB100, LDL, trigliseridler, total kolesterol, HbA1c, açlık glikozu, insülin, CRP, vücut kitle indeksi ve bel çevresi yüzdesi önemli ölçüde arttığını, HDL için azalma eğilimi gözlemlemişler sigara içmenin oxLDL ile anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdiğini gözlemişler. Ox-LDL'nin yaş, serum albümin, kan basıncı, alkol tüketimi, mikroalbuminüri ile doğrusal korelasyon olmadığını belirtmişlerdir [221]. Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada anti-LOX-1 tedavisi verilmiş farelerde, plazma LDL ve HDL seviyelerini etkilemeden plazma toplam kolesterol seviyelerini düşürdüğünü belirtmişlerdir [222].

Çalışmamızda çarpıcı bir sonuç ise HDL düzeyi ile reseptörler arasında bulduk. HDL düzeyi ile İMA'da CD31+/LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,414$ ,  $p=0,040$ ). HDL değeri ile safen ven'de LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde güçlü bir anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,609$ ,  $p=0,005$ ). HDL değeri arttıkça Safen ven'de LOX-1+ hücrelerdeki reseptör yüzdesi artış göstereceği görüldü. Benzer olarak HDL değeri ile Radial arter'de LOX-1+ hücrelerindeki reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,488$ ,  $P=0,029$ ). HDL değeri ile

İMA'da LOX-1+ arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,530$ ,  $P=0,016$ ). İncelenen diğer değişkenlerle damar reseptör yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyonlara rastlanmadı. Jerzewski ve ark. yaptığı çalışmada safen ven greft yetmezliği ile HDL düzeyini karşılaştırdığı randomize kontrollü çalışmada daha düşük HDL seviyelerinin daha fazla greft tıkanması ve daha fazla ven intimal hiperplazisine yönelik eğilimi olduğunu belirtmiştir [223]. Literatüre baktığımızda önceleri, HDL kolesterol konsantrasyonu ile koroner arter hastalığı arasında ters bir korelasyon kabul edilmişti. Ancak, son epidemiyolojik çalışmaların sonuçları HDL kolesterol çok yüksek konsantrasyonlarda KAH riskini artırabileceğini ileri sürmüşlerdir[224-228]. Hatta yapılan bir randomize kontrollü çalışmada genetik olarak yüksek plazma HDL konsantrasyonlarının miyokard enfarktüsü riskini azaltmadığı gösterilmiştir [229]. Besler ve ark. yaptığı çalışmada KAH olan hastalardan alınan HDL'nin endotelial NO üretimini uyarmadaki yetersizliğini, HDL'nin bu potansiyel antiaterojenik özelliğinin kaybolduğunu belirtmiştir [230]. Çalışmalarda modifiye HDL'nin LOX-1 bağlandığı gösterilmiştir [231, 232]. Çalışmamız da yer alan hastaların tamamını koroner arter hastalığı tanısı alan grup oluşturmaktadır. Bu hastaların fonksiyonel olmayan HDL'ye sahip olduğunu düşünmekteyiz. Greft türlerinin tamamının hücre kültüründeki bütün hücrelerinde LOX-1+ reseptör yüzdesinde korelasyon sağladığını görmekteyiz. Literatürde safen ven, radial arter ve İMA'daki LOX-1 reseptör sayısını HDL ile korelasyon gösteren çalışma yoktur. Çalışmamız bu konuda öncü olacağı kanaatindeyiz.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada bir numaralı ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Bunlarında en başında koroner arter hastalığı gelmektedir. Oluşum mekanizmasını daha iyi anlamayıp ve tedavisini geliştirmedığımız sürece gelecekte de ölüm sebeplerinin en başında gelecektir. Koroner arter hastalığının en etkili tedavi yöntemlerinden biride koroner arter bypass cerrahisidir. KABG için tüm dünyada en fazla kullanılan 3 greft İMA, radial arter ve safen vendir. En uzun greft patensisin İMA olduğu kanıtlanmıştır. Greftlerin birbirine üstünlükleri ve greft patensi yıllardır süre gelen araştırma konusudur. KABG planlanan hastalardan kullanılmayan damar kalıntılarında aterosklerozda öncü ox-LDL'in reseptörü olan LOX-1 hem endotelde hem de total hücrelerde ekspresyonuna bakmak istedik. Ayrıca ailesel hiperkolesterolemide eksikliği olan fizyolojik olan LDL reseptörünü greftlerde inceledik.

- Bu prospektif gözlemsel çalışmaya 17 erkek (% 81) ve 4 kadın (% 19) olmak üzere toplam 21 hasta dahil edildi.
- Hastalardan alınan her üç damar greftinde ölçülen CD31+&LOX-1+ (endotelyal LOX-1) reseptör yüzdelерinin istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde olmadığı gözlemlendi (p=0,550).
- Benzer olarak safen ven, radial arter ve İMA'da ölçülen LOX-1+ ekspresyonu reseptör yüzdesi ve CD31+&LDLR+ yüzdesi benzer olduğu gözlemlendi (p>0,05).
- Safen ven ve radial arter'de endotelyal LOX-1+ yüzdelерindeki değişiminin cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır (p=0,277).
- Benzer olarak Tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX-1+ ve endotelyal LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdelерindeki değişimi erkek ve kadınlarda istatistiksel olarak benzer olduğu gözlemlendi (p>0,05).
- Ancak İMA'da CD31+&LOX-1+ yüzdesinin değerleri kadınlarda (48,75±7,97), erkeklerde gözlenen CD31+&LOX-1+ değerlerine (39,29±13,21) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gözlemlendi (p=0,019).

- Sadece erkek bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1, LOX-1 ve CD31+&LDLR+ ölçümlerde gözlenen değerlerinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Sadece kadınlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31&/LOX1, LOX-1 ve CD31+&LDLR+ ölçümlerde gözlenen değerlerinin değişiminin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Kadın ve erkekler arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+ ve LOX-1+ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ).
- Safen ven erkeklerdeki endotelyal LDLR+ değerleri ( $35,41\pm 12,41$ ), kadınlarda gözlenen emdotelyal LDLR+ değerlerine ( $22,25\pm 3,59$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek değerde olduğu gözlemlendi ( $p=0,002$ ).
- Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ yüzdelerindeki değişimin diyabet ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,869$ ).
- Tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdeleri diyabet olan ve olmayanlarda benzer olduğu gözlemlendi ( $p>0,05$ ).
- Sadece diyabeti olan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Diyabete sahip olmayanlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Diyabeti olan ve olmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+ ve LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdelerindeki değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Diyabete sahip olmayan bireylerde safen ven'de CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin diyabet hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi ( $p=0,010$ ).
- Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin değişiminin hipertansiyon ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,763$ ).

- Tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX-1+ ve CD31+&LOX-1+ değerlerin de değişimi hipertansiyon ile bir ilişkisi gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Hipertansiyona sahip olan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ ve LOX-1+ hücrelerin reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Hipertansiyona sahip olan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+%LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi vardır ( $p=0,048$ ).
- Hipertansiyona sahip olmayanlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Hipertansiyona sahip olan ve olmayanlar arasında radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Hipertansiyona sahip olan bireylerde safen ven LOX-1+ yüzdesi hipertansiyona sahip olmayan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlendi ( $p=0,040$ ).
- Hipertansiyona sahip olmayan bireylerde safen ven CD31+&LDLR+ yüzdesi hipertansiyona sahip hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlendi ( $p=0,014$ ).
- Tekrarlı ölçümlerde gözlenen CD31+&LDLR+ yüzdesindeki değişimin hipertansiyon ile bir ilişkisi olduğu gözlendi ( $p=0,017$ ).
- Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin hiperlipidemi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,683$ ).
- Tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX ve CD31+&LDLR+ yüzdelerindeki değerlerinin hiperlipidemi ile bir ilişkisi gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Sadece hiperlipidemiye sahip olan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ hücrelerin reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

- Hiperlipidemiye sahip olmayanlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Hiperlipidemiye sahip olan ve olmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin antikoagulan/antiagregan kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,772$ ).
- Tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX ve CD31+&LDLR+ değerlerin de değişimi Antikoagulan/antiagregan kullanımı ile bir ilişkisi gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Antikoagulan/antiagregan kullanan bireylerde incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Antikoagulan/antiagregan kullanmayan da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da LOX-1 ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlendi ( $p=0,047$ ). Bu sonuca göre Antikoagulan/antiagregan kullanmayan da İMA'da LOX-1 yüzdesi ( $32,00\pm 14,98$ ), safen ven de gözlenen LOX-1 yüzdesinden ( $21,20\pm 11,82$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlendi.
- Antikoagulan/antiagregan kullanan ve kullanmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+, CD31+&LDLR+ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Radial arter antikoagulan/antiagregan kullananda LOX-1 reseptör yüzdelerindeki değerleri ( $39,31\pm 19,67$ ), antikoagulan/antiagregan kullanmayanlarda gözlenen LOX-1 değerlerine ( $23,40\pm 7,23$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek değerde olduğu gözlendi ( $p=0,014$ ).

- Radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin hiperlipidemi için ilaç kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,455$ ).
- Hiperlipidemi (HL) için ilaç kullanmayan bireylerde safen ven CD31+&LOX-1 yüzdesi HL için ilaç kullanan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi ( $p=0,048$ ).
- Benzer olarak tekrarlı ölçümlerde gözlenen safen ven, radial arter ve İMA'da LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin hiperlipidemi için ilaç kullanımı ile bir ilişkisi gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Hiperlipidemi için ilaç kullananlarda incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Hiperlipidemi için ilaç kullanmayanlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Hiperlipidemi için ilaç kullanan ve kullanmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin sigara kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p=0,226$ ).
- Tekrarlı ölçümlerde gözlenen LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin sigara kullanımı ile bir ilişkisi gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Sigara kullananlarda incelenen Safen ven, Radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Sigara kullananlarda radial arterin safen ven ve İMA'da gözlenen LOX-1+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı gözlemlendi ( $p=0,015$ ).

- Sigara kullanmayanlarda da incelenen safen ven, radial arter ve İMA'da CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ reseptör yüzdelerindeki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).
- Sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında safen ven, radial arter ve İMA'da gözlenen CD31+&LOX-1+, LOX-1+ ve CD31+&LDLR+ yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
- Total kolesterol değeri ile İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,332$ ,  $p=0,015$ ).
- HDL düzeyi ile İMA'da CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,414$ ,  $p=0,040$ ).
- Safen ven'de CD31+&LOX-1+ reseptör yüzdesinin hastaların yaş ile pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,404$ ,  $p=0,010$ ).
- HDL değeri ile Safen ven'de LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde güçlü bir anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,609$ ,  $p=0,005$ ).
- HDL değeri ile radial arter'de LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,488$ ,  $P=0,029$ ).
- HDL değeri ile İMA'da LOX-1+ arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,530$ ,  $P=0,016$ ).
- LDL değeri ile Safen LOX-1+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,479$ ,  $P=0,032$ ).
- LDL değeri ile İMA'da CD31+&LDLR+ reseptör yüzdesi arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r=0,366$ ,  $P=0,013$ ).
- İncelenen diğer değişkenlerle damar yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyonlara rastlanamadı ( $p>0,05$ ).

Koroner bypass cerrahisinin başarısını greft patensi, hastanın yaşam süresi ve kalitesi belirler. Koroner bypass cerrahisinde greftlerinin birbirine üstünlükleri uzun yıllardır tartışma konusu olmakta ve devam edecek gibi gözüküyor. Çalışmamızla koroner bypass cerrahisinde kullanılan greftlere farklı bir bakış gösterdiğimizize ve gelecekteki yeni çalışmalara yol gösterici olduğuna inanıyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Virani, S.S., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2020: p. Cir0000000000000757.
2. Weintraub, W.S., et al., *Historical Milestones in the Management of Stable Coronary Artery Disease over the Last Half Century*. Am J Med, 2018. 131(11): p. 1285-1292.
3. Cobb, L.A., et al., *An Evaluation of Internal-Mammary-Artery Ligation by a Double-Blind Technic*. New England Journal of Medicine, 1959. 260(22): p. 1115-1118.
4. Carpentier, A., et al., *The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts*. Ann Thorac Surg, 1973. 16(2): p. 111-21.
5. Acar, C., et al., *Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg, 1992. 54(4): p. 652-9; discussion 659-60.
6. Martinez-Gonzalez, B., et al., *Conduits Used in Coronary Artery Bypass Grafting: A Review of Morphological Studies*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2017. 23(2): p. 55-65.
7. Athanasiou, T., et al., *Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition — which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis* ☆. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2011. 40(1): p. 208-220.
8. Leavitt, B.J., et al., *Use of the internal mammary artery graft and in-hospital mortality and other adverse outcomes associated with coronary artery bypass surgery*. Circulation, 2001. 103(4): p. 507-512.
9. Anyanwu, A.C. and D.H. Adams, *Total Arterial Revascularization for Coronary Artery Bypass: A Gold Standard Searching for Evidence and Application*. J Am Coll Cardiol, 2018. 72(12): p. 1341-1345.
10. Yanagawa, B., et al., *Impact of total arterial revascularization on long term survival: A systematic review and meta-analysis of 130,305 patients*. Int J Cardiol, 2017. 233: p. 29-36.
11. Zhu, Y.Y., et al., *Bilateral Versus Single Internal Mammary Artery Use in Coronary Artery Bypass Grafting: A Propensity Matched Analysis*. Heart Lung Circ, 2019. 28(5): p. 807-813.
12. Grieshaber, P., et al., *Total arterial revascularization in patients with acute myocardial infarction - feasibility and outcomes*. J Cardiothorac Surg, 2018. 13(1): p. 2.
13. Ferguson, T.B., Jr., *Physiology of in-situ arterial revascularization in coronary artery bypass grafting: Preoperative, intraoperative and postoperative factors and influences*. World J Cardiol, 2016. 8(11): p. 623-637.
14. Tatoulis, J., B.F. Buxton, and J.A. Fuller, *Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years*. Ann Thorac Surg, 2004. 77(1): p. 93-101.
15. Margaritis, M., K.M. Channon, and C. Antoniades, *Statins and vein graft failure in coronary bypass surgery*. Curr Opin Pharmacol, 2012. 12(2): p. 172-80.
16. Fan, T., et al., *A comparison of postoperative morphometric and hemodynamic changes between saphenous vein and left internal mammary artery grafts*. Physiol Rep, 2017. 5(21).
17. Oc, B., et al., *The effects of dexmedetomidine on human internal mammary artery and saphenous vein grafts under hypothermia and normothermia*. Bratisl Lek Listy, 2019. 120(5): p. 380-385.

18. Chen, M., T. Masaki, and T. Sawamura, *LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis*. *Pharmacology & therapeutics*, 2002. 95(1): p. 89-100.
19. Yamanaka, S., et al., *The human gene encoding the lectin-type oxidized LDL receptor (OLR1) is a novel member of the natural killer gene complex with a unique expression profile*. *Genomics*, 1998. 54(2): p. 191-199.
20. Cominacini, L., et al., *Oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) binding to ox-LDL receptor-1 in endothelial cells induces the activation of NF- $\kappa$ B through an increased production of intracellular reactive oxygen species*. *Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275(17): p. 12633-12638.
21. Kataoka, H., et al., *Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions*. *Circulation*, 1999. 99(24): p. 3110-3117.
22. Jono, T., et al., *Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) serves as an endothelial receptor for advanced glycation end products (AGE)*. *FEBS letters*, 2002. 511(1-3): p. 170-174.
23. Oka, K., et al., *Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 mediates phagocytosis of aged/apoptotic cells in endothelial cells*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998. 95(16): p. 9535-9540.
24. Kakutani, M., T. Masaki, and T. Sawamura, *A platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000. 97(1): p. 360-364.
25. Murphy, J.E., et al., *LOX-1 scavenger receptor mediates calcium-dependent recognition of phosphatidylserine and apoptotic cells*. *Biochemical Journal*, 2006. 393(1): p. 107-115.
26. Shimaoka, T., et al., *Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) supports cell adhesion to fibronectin*. *FEBS letters*, 2001. 504(1-2): p. 65-68.
27. Plüddemann, A., C. Neyen, and S. Gordon, *Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands*. *Methods*, 2007. 43(3): p. 207-217.
28. Balzan, S. and V. Lubrano, *LOX-1 receptor: A potential link in atherosclerosis and cancer*. *Life Sciences*, 2018. 198: p. 79-86.
29. Mabuchi, H., et al., *Serum lipids and coronary heart disease in heterozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku District of Japan*. *Atherosclerosis*, 1977. 28(4): p. 417-23.
30. Mabuchi, H., et al., *Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia*. *Circulation*, 1989. 79(2): p. 225-32.
31. Plump, A.S., et al., *Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells*. *Cell*, 1992. 71(2): p. 343-53.
32. Ishibashi, S., et al., *Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery*. *J Clin Invest*, 1993. 92(2): p. 883-93.
33. Ishibashi, S., et al., *The two-receptor model of lipoprotein clearance: tests of the hypothesis in "knockout" mice lacking the low density lipoprotein receptor, apolipoprotein E, or both proteins*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(10): p. 4431-5.
34. Michael A. Seidman MD, P., Richard N. Mitchell MD, PhD and James R. Stone MD, PhD, *Pathophysiology of Atherosclerosis, in Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*. 2014. p. 221-237.
35. Hofmann, S.L., et al., *Overexpression of human low density lipoprotein receptors leads to accelerated catabolism of Lp(a) lipoprotein in transgenic mice*. *J Clin Invest*, 1990. 85(5): p. 1542-7.



36. Tam, S.P., X. Zhang, and M.L. Koschinsky, *Interaction of a recombinant form of apolipoprotein[a] with human fibroblasts and with the human hepatoma cell line HepG2*. *J Lipid Res*, 1996. 37(3): p. 518-33.
37. Floren, C.H., J.J. Albers, and E.L. Bierman, *Uptake of Lp (a) lipoprotein by cultured fibroblasts*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1981. 102(2): p. 636-9.
38. Havekes, L., et al., *Binding of LP(a) to the low density lipoprotein receptor of human fibroblasts*. *FEBS Lett*, 1981. 132(2): p. 169-73.
39. Krempler, F., et al., *Lipoprotein binding to cultured human hepatoma cells*. *J Clin Invest*, 1987. 80(2): p. 401-8.
40. Reblin, T., et al., *Cellular uptake of lipoprotein[a] by mouse embryonic fibroblasts via the LDL receptor and the LDL receptor-related protein*. *J Lipid Res*, 1997. 38(10): p. 2103-10.
41. Zhong, S., et al., *Acetaldehyde dehydrogenase 2 interactions with LDLR and AMPK regulate foam cell formation*. *J Clin Invest*, 2019. 129(1): p. 252-267.
42. Hansson, G.K. and A. Hermansson, *The immune system in atherosclerosis*. *Nature immunology*, 2011. 12(3): p. 204-212.
43. Emini Veseli, B., et al., *Animal models of atherosclerosis*. *Eur J Pharmacol*, 2017. 816: p. 3-13.
44. Dominiczak, M.H., *Lipoprotein Metabolism and Atherogenesis in Medical Biochemistry*, J.W.B.P.a.M.H.D. MD, Editor. 2019. p. 489-506.
45. Tabas, I., *Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis*. *Nature Reviews Immunology*, 2010. 10(1): p. 36-46.
46. Glass, C.K. and J.L. Witztum, *Atherosclerosis: the road ahead*. *Cell*, 2001. 104(4): p. 503-516.
47. Falk, E., *Pathogenesis of atherosclerosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(8 Suppl): p. C7-12.
48. Sicard, G.A., *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. *Journal of vascular surgery*, 2018. 68(5): p. 1611-1612.
49. Stary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. *Circulation*, 1995. 92(5): p. 1355-1374.
50. Hetterich, H., et al., *AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography*. *European Radiology*, 2016. 26(9): p. 3223-3233.
51. Grubb, D.N.a.N., *Cardiology*, in *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, F. Stuart H Ralston MD, FMedSci, FRSE, FFPM(Hon), Ian D Penman BSc(Hons), MD, FRCPE, Mark WJ Strachan BSc(Hons), MD, FRCPE and Richard P Hobson LL.M, PhD, MRCP(UK), FRCPath, Editor. 2018. p. 441-544.
52. Steinberg, D., *In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis*. *J Lipid Res*, 2013. 54(11): p. 2946-9.
53. Konstantinov, I.E., N. Mejevoi, and N.M. Anichkov, *Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis*. *Texas Heart Institute Journal*, 2006. 33(4): p. 417.
54. Gofman, J.W., F.T. Lindgren, and H. Elliott, *Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum*. *J Biol Chem*, 1949. 179(2): p. 973-979.
55. Brown, M.S., S.E. Dana, and J.L. Goldstein, *Regulation of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity in Cultured Human Fibroblasts comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia*. *Journal of Biological Chemistry*, 1974. 249(3): p. 789-796.

56. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1974. 71(3): p. 788-792.
57. HO, C.D.O.a.K.J., *Atherosclerosis*, in *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, M.a.B.A.P.M. Anton N. Sidawy MD, MBA, Editor. 2018, Elsevier. p. 44-53.
58. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis*. Science, 1986. 232(4746): p. 34-47.
59. Anderson, J.L., et al., *Atherosclerosis-susceptible and atherosclerosis-resistant pigeon aortic cells express different genes in vivo*. Poultry science, 2013. 92(10): p. 2668-2680.
60. Ross, R. and J.A. Glomset, *Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis*. Science, 1973. 180(4093): p. 1332-9.
61. Ross, R., et al., *A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1974. 71(4): p. 1207-10.
62. Britannica, T.E.o.E., *Atherosclerosis*. 2020, Encyclopedia Britannica, Inc.
63. Benditt, E.P. and J.M. Benditt, *Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1973. 70(6): p. 1753-6.
64. Linder, D. and S.M. Gartler, *Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas*. Science, 1965. 150(3692): p. 67-9.
65. Fialkow, P.J., *Use of genetic markers to study cellular origin and development of tumors in human females*. Adv Cancer Res, 1972. 15: p. 191-226.
66. Fialkow, P.J., *The origin and development of human tumors studied with cell markers*. N Engl J Med, 1974. 291(1): p. 26-35.
67. Hansson, G.K. and P. Libby, *The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword*. Nature reviews immunology, 2006. 6(7): p. 508-519.
68. Rong, J.X., et al., *Cholesterol oxidation products induce vascular foam cell lesion formation in hypercholesterolemic New Zealand white rabbits*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1999. 19(9): p. 2179-2188.
69. Anderson, J., S. Smith, and R. Taylor Jr, *Atherosclerosis-susceptible and atherosclerosis-resistant pigeon aortic smooth muscle cells express different genes and proteins in vitro*. Current Trends in Atherogenesis. R. Rezzani, ed. InTech Inc., Rijeka, Croatia. Accessed Feb, 2013. 27(2013): p. 165-186.
70. Rong, J.X., et al., *Transdifferentiation of mouse aortic smooth muscle cells to a macrophage-like state after cholesterol loading*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. 100(23): p. 13531-13536.
71. Wissler, R., L. Hiltcher, and T. Oinuma, *PDAY Research Group The lesion of atherosclerosis in the young from fatty streaks to intermediate lesions*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp475-489, 1996.
72. Nabel, E.G. and E. Braunwald, *A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction*. New England Journal of Medicine, 2012. 366(1): p. 54-63.
73. Steinberg, D., *Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime*. Nat Med, 2002. 8(11): p. 1211-7.
74. Tabas, I. and K.E. Bornfeldt, *Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis*. Circ Res, 2016. 118(4): p. 653-67.
75. Bennett, M.R., S. Sinha, and G.K. Owens, *Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis*. Circ Res, 2016. 118(4): p. 692-702.

76. Mansour, M.A., *Atherosclerotic Risk Factors: Hyperlipidemia*, in *RUTHERFORD'S VASCULAR SURGERY AND ENDOVASCULAR THERAPY, NINTH EDITION*, R. Ali F. AbuRahma MD, RPVI, Jan D. Blankensteijn MD, PhD, John F. Eidt MD, Thomas L. Forbes MD, FRCSC, FACS, Peter K. Henke MD, Jamal J. Hoballah MD, Lois A. Killewich MD, PhD, Glenn M. LaMuraglia MD, Joseph L. Mills MD, Caron B. Rockman MD, FACS, RVT, Gilbert R. Upchurch MD and Fred A. Weaver MD, MMM, Editor. 2019: 2019. p. 138-152.
77. Goldstein, J.L. and M.S. Brown, *A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins*. *Cell*, 2015. 161(1): p. 161-172.
78. Joshua Carson, A.A.-M., Noe A. Rodriguez, Celeste C. Finnerty and David N. Herndon, *Metabolism in Surgical Patients*, in *Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, M. Courtney M. Townsend JR., R. Daniel Beauchamp MD, B. Mark Evers MD and Kenneth L. Mattox MD, Editor. 2017. p. 98-129.
79. Goldberg, C.F.S.a.I.J., *Disorders of Lipid Metabolism*, in *Williams Textbook of Endocrinology*, M. Shlomo Melmed MB ChB, Richard J. Auchus MD, PhD, Allison B. Goldfine MD, Ronald J. Koenig MD, PhD and Clifford J. Rosen MD, Editor. 2020. p. 1581-1620.
80. PhD, G.M.P.a.W.H.S., *Lipid Transport*, G.M.P.a.W.H.S. PhD, Editor. 2017. p. 445-462.
81. Xueying Chen, L.Z.a.M.M.H., *Lipids and Dyslipoproteinemia*, in *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, P. Martin H. Bluth MD, Jay L. Bock MD, PhD, Wilbur B. Bowne MD, Robert E. Hutchison MD, Donald S. Karcher MD, Mark S. Lifshitz MD, H. Davis Massey DDS, MD, PhD, A. Koneti Rao MBBS, Elizabeth R. Unger MD, PhD and Gail L. Woods MD, Editor. 2017. p. 221-243.
82. Brown, M.S., P.T. Kovanen, and J.L. Goldstein, *Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors*. *Science*, 1981. 212(4495): p. 628-635.
83. Asahina, M., et al., *Hypercholesterolemia and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor mutant rats*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012. 418(3): p. 553-8.
84. Kzhyshkowska, J., C. Neyen, and S. Gordon, *Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis*. *Immunobiology*, 2012. 217(5): p. 492-502.
85. BÖREKÇİ, G., D. YOLAL, and A. Nurcan, *Çöpçü Reseptörler ve Hepatit C ile İlişkisi*. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2012. 5(3): p. 9-17.
86. Goldstein, J.L., et al., *Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979. 76(1): p. 333-7.
87. Zani, I.A., et al., *Scavenger receptor structure and function in health and disease*. *Cells*, 2015. 4(2): p. 178-201.
88. Sawamura, T., et al., *An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein*. *Nature*, 1997. 386(6620): p. 73-7.
89. Pirillo, A., G.D. Norata, and A.L. Catapano, *LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis*. *Mediators of inflammation*, 2013. 2013.
90. Mehta, J.L., et al., *Deletion of LOX-1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet*. *Circulation research*, 2007. 100(11): p. 1634-1642.
91. Kuge, Y., et al., *Prominent lectin-like oxidized low density lipoprotein (LDL) receptor-1 (LOX-1) expression in atherosclerotic lesions is associated with tissue factor expression and apoptosis in hypercholesterolemic rabbits*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2008. 31(8): p. 1475-1482.
92. Chen, H., et al., *Upregulation of LOX-1 expression in aorta of hypercholesterolemic rabbits: modulation by losartan*. *Biochemical and biophysical research communications*, 2000. 276(3): p. 1100-1104.

93. Chen, M., et al., *Increased expression of lectinlike oxidized low density lipoprotein receptor-1 in initial atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2000. 20(4): p. 1107-1115.
94. Nagase, M., et al., *Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats*. *Biochemical and biophysical research communications*, 1997. 237(3): p. 496-498.
95. Xu, S., et al., *LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2013. 70(16): p. 2859-2872.
96. Zeya, B., A. Arjuman, and N.C. Chandra, *Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor (LOX-1): a chameleon receptor for oxidized LDL*. *Biochemistry*, 2016. 55(32): p. 4437-4444.
97. Kita, T., et al., *Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules*. *Diabetes research and clinical practice*, 1999. 45(2-3): p. 123-126.
98. Chui, P.C., et al., *PPAR $\gamma$  regulates adipocyte cholesterol metabolism via oxidized LDL receptor 1*. *The Journal of clinical investigation*, 2005. 115(8): p. 2244-2256.
99. Lu, J., et al., *Oxidative stress and lectin-like ox-LDL-receptor LOX-1 in atherogenesis and tumorigenesis*. *Antioxidants & redox signaling*, 2011. 15(8): p. 2301-2333.
100. Pettersson, A., et al., *Modification of the association between obesity and lethal prostate cancer by TMPRSS2: ERG*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2013. 105(24): p. 1881-1890.
101. Moulton, K.S., *Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation*. *Current opinion in lipidology*, 2006. 17(5): p. 548-555.
102. Jin, P. and S. Cong, *LOX-1 and atherosclerotic-related diseases*. *Clinica Chimica Acta*, 2019. 491: p. 24-29.
103. Singh, S. and A.S. Gautam, *Upregulated LOX-1 Receptor: Key Player of the Pathogenesis of Atherosclerosis*. *Curr Atheroscler Rep*, 2019. 21(10): p. 38.
104. Li, S., et al., *Role of Ox-LDL/LOX-1/NF- $\kappa$ B signaling pathway in regulation of atherosclerotic plaque growth by testosterone in male rabbits*. *Vascul Pharmacol*, 2013. 59(5-6): p. 131-7.
105. Hayashida, K., et al., *Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis*. *Circulation*, 2005. 112(6): p. 812-8.
106. Kattoor, A.J., A. Goel, and J.L. Mehta, *LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis*. *Antioxidants (Basel)*, 2019. 8(7).
107. M.D., N.R., *Coronary Artery Disease*, in *Ferri's Clinical Advisor 2020*, F.A.C.P. Fred F. Ferri M.D., Editor. 2020. p. 392-400.
108. Organization), W.W.H. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. 2020 17 May 2017 [cited 2020 13/07/2020]; Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
109. Steg, P.G. and G. Ducrocq, *Future of the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease*. *Circ J*, 2016. 80(5): p. 1067-72.
110. Canty, D.J.D.a.J.M., *Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia*, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, P.L.M. Douglas P. Zipes MD, Robert O. Bonow MD, Douglas L. Mann MD, Gordon F. Tomaselli MD and Eugene Braunwald MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP, Editor. 2019. p. 1069-1094.
111. Timothy Brand, A.K., Kristen A. Sell-Dotin, Thomas G. Caranasos, Michael E. Bowdish, Sharon Ben-Or, Michael R. Mill and Brett C. Sheridan, *Coronary Artery Bypass Surgery*, in *Netter's Cardiology*, M.S.R.M. George A. Stouffer MD, PhD, Cam Patterson MD, MBA and Joseph S. Rossi MD, Editor. 2019. p. 155-159.

112. Shuab Omer, L.D.C.a.F.G.B., *Acquired Heart Disease: Coronary Insufficiency*, in *Sabiston Textbook of Surgery*, M. Courtney M. Townsend JR., R. Daniel Beauchamp MD, B. Mark Evers MD and Kenneth L. Mattox MD, Editor. 2017. p. 1658-1690.
113. John E. Hall PhD and Michael E. Hall MD, M., *Muscle Blood Flow and Cardiac Output During Exercise; the Coronary Circulation and Ischemic Heart Disease*, in *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, M. John E. Hall PhD and Michael E. Hall MD, Editor. 2021. p. 259-269.
114. Interventions, D.w.t.s.c.o.t.E.A.f.P.C., et al., *Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *European Heart Journal*, 2010. 31(20): p. 2501-2555.
115. Neumann, F.-J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. *European Heart Journal*, 2018. 40(2): p. 87-165.
116. Nashef, S.A., et al., *Euroscore ii*. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2012. 41(4): p. 734-745.
117. Shahian, D.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1—coronary artery bypass grafting surgery*. *The Annals of thoracic surgery*, 2009. 88(1): p. S2-S22.
118. Shahian, D.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3—valve plus coronary artery bypass grafting surgery*. *The Annals of thoracic surgery*, 2009. 88(1): p. S43-S62.
119. MD, K.T.D.a.K.E., *Angina Pectoris*, in *Conn's Current Therapy 2020*, R.D.K.M.a.D.P.R. MD, Editor. 2020. p. 94-101.
120. Gregory W. Barsness, D.E.K.a.E.P.N., *Elective Intervention for Stable Angina or Silent Ischemia*, in *Textbook of Interventional Cardiology*, E.J.T.M.a.P.S.T. MD, Editor. 2020. p. 305-322.
121. Sarno, G., et al., *Impact of completeness of revascularization on the five-year outcome in percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft patients (from the ARTS-II study)*. *Am J Cardiol*, 2010. 106(10): p. 1369-75.
122. Steinberg, B.A., et al., *Comparisons of guideline-recommended therapies in patients with documented coronary artery disease having percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting versus medical therapy only (from the REACH International Registry)*. *The American journal of cardiology*, 2007. 99(9): p. 1212-1215.
123. Hannan, E.L., et al., *Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era*. *Circulation*, 2006. 113(20): p. 2406-12.
124. Taggart, D., *Off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG): the beginning of the end?* *Glob Cardiol Sci Pract*, 2013. 2013(3): p. 203-6.
125. Nicholas H. Bunce, R.R.a.H.P., *Cardiology*, in *Kumar and Clark's Clinical Medicine*, F. Adam Feather MBBS, FAcadMEd, David Randall MA, MRCP and Mona Waterhouse MA (Oxon), MRCP, Editor. 2021. p. 1019-1132.
126. Mohamed F. Algahim, R.B.L.a.I.J.B., *Other Cardiac Topics*, in *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*, F. Ivor J. Benjamin MD, FAHA, Robert C. Griggs MD, FACP, FAAN, Edward J. Wing MD, FACP, FIDSA and J. Gregory Fitz MD, Editor. 2016. p. 145-158.
127. Henriquez-Pino, J.A., et al., *Surgical anatomy of the internal thoracic artery*. *Ann Thorac Surg*, 1997. 64(4): p. 1041-5.
128. Kopsch, F., *Nomina anatomica*. *Vergleichende Übersicht Basler, Jenaerund Pariser Nomenklatur*, 1957: p. 1-155.

129. Lemos, D.A.M.a.J.A.d., *Stable Ischemic Heart Disease*, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, P.L.M. Douglas P. Zipes MD, Robert O. Bonow MD, Douglas L. Mann MD, Gordon F. Tomaselli MD and Eugene Braunwald MD, MD(Hon), ScD(Hon), FRCP, Editor. 2019. p. 1209-1270.
130. Patel, D.R.V.a.S., *Coronary Artery Bypass Grafts*, in *Problem Solving in Cardiovascular Imaging*, F.a.S.P.K.M. Suhny Abbara MD, FSIR, Editor. 2013. p. 632-642.
131. Jean Jeudy, S.W.a.J.J.-S.C., *Imaging of Coronary Revascularization: Coronary Stents and Bypass Grafts*, in *Cardiovascular Imaging*, M. Vincent B. Ho MD, FAHA and Gautham P. Reddy MD, MPH, Editor. 2011. p. 515-532.
132. Cox, J.L., D.A. Chiasson, and A.I. Gotlieb, *Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries*. *Prog Cardiovasc Dis*, 1991. 34(1): p. 45-68.
133. Richens, A.S.a.D., *Ventricles, coronary vessels and access to conduits for grafting in Gray's Surgical Anatomy*, P. Peter A Brennan MD, FRCS (Eng), FRCSI, Hon FRCS, FFST RCS (Ed), FDSRCS, Susan M Standing MBE, PhD, DSc, FKC, Hon FAS, Hon FRCS and Sam M Wiseman BSc, MD, FRCSC, FACS, Editor. 2020. p. 375-384.
134. Dai, C., et al., *Bilateral internal mammary artery grafting and risk of sternal wound infection: evidence from observational studies*. *Ann Thorac Surg*, 2013. 95(6): p. 1938-45.
135. Pevni, D., et al., *Routine use of bilateral skeletonized internal thoracic artery grafting: long-term results*. *Circulation*, 2008. 118(7): p. 705-12.
136. Athanasiou, T., et al., *Should the internal thoracic artery be skeletonized?* *The Annals of Thoracic Surgery*, 2004. 77(6): p. 2238-2246.
137. Talal Al-Atassi, H.D.T., Vincent Chan and Marc Ruel, *Coronary Artery Bypass Grafting*, in *Sabiston and Spencer Surgery of the Chest*, P.J.d.N.M.a.S.J.S.M. Frank W. Sellke MD, Editor. 2016. p. 1551-1588.
138. Ronald, A., A. Patel, and J. Dunning, *Is the Allen's test adequate to safely confirm that a radial artery may be harvested for coronary arterial bypass grafting?* *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2005. 4(4): p. 332-40.
139. Jarvis, M.A., et al., *Reliability of Allen's test in selection of patients for radial artery harvest*. *Ann Thorac Surg*, 2000. 70(4): p. 1362-5.
140. Blitz, A., R. Osterday, and R. Brodman, *Harvesting the radial artery*. *Annals of cardiothoracic surgery*, 2013. 2: p. 533-42.
141. Mark E. Lockhart, H.R.U., Therese M. Weber and Michelle L. Robbin, *Peripheral Vessels*, in *Diagnostic Ultrasound*, F.a.D.L.M. Carol M. Rumack MD, FACR, Editor. 2018. p. 964-1013.
142. Nicholas T. Kouchoukos MD, E.H.B.M., Frank L. Hanley MD and James K. Kirklin MD, *Stenotic Arteriosclerotic Coronary Artery Disease*, in *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery*, E.H.B.M. Nicholas T. Kouchoukos MD, Frank L. Hanley MD and James K. Kirklin MD, Editor. 2013. p. 353-428.
143. Aziz, O., T. Athanasiou, and A. Darzi, *Minimally invasive conduit harvesting: a systematic review*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. 29(3): p. 324-33.
144. Rao, C., et al., *Is minimally invasive harvesting of the great saphenous vein for coronary artery bypass surgery a cost-effective technique?* *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2008. 135(4): p. 809-815.
145. Krishnamoorthy, B., et al., *A randomized study comparing three groups of vein harvesting methods for coronary artery bypass grafting: endoscopic harvest versus standard bridging and open techniques*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012. 15(2): p. 224-8.

146. Gaudino, M., et al., *Mechanisms, consequences, and prevention of coronary graft failure*. *Circulation*, 2017. 136(18): p. 1749-1764.
147. Lytle, B.W., *Re-Do Coronary Artery Bypass Surgery*, in *Sabiston and Spencer Surgery of the Chest*, P.J.d.N.M.a.S.J.S.M. Frank W. Sellke MD, Editor. 2016. p. 1616-1623.
148. Zhao, D.X., et al., *Routine Intraoperative Completion Angiography After Coronary Artery Bypass Grafting and 1-Stop Hybrid Revascularization: Results From a Fully Integrated Hybrid Catheterization Laboratory/Operating Room*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009. 53(3): p. 232-241.
149. Taggart, D.P., et al., *Randomized Trial of Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts*. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(26): p. 2540-2549.
150. Taggart, D.P., et al., *Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years*. *New England Journal of Medicine*, 2019. 380(5): p. 437-446.
151. Gray, A.M., et al., *One-year costs of bilateral or single internal mammary grafts in the Arterial Revascularisation Trial*. *Heart*, 2017. 103(21): p. 1719-1726.
152. Collins, P., et al., *Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up*. *Circulation*, 2008. 117(22): p. 2859-64.
153. Nasso, G., et al., *Arterial revascularization in primary coronary artery bypass grafting: Direct comparison of 4 strategies--results of the Stand-in-Y Mammary Study*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009. 137(5): p. 1093-100.
154. Muneretto, C., et al., *Left internal thoracic artery-radial artery composite grafts as the technique of choice for myocardial revascularization in elderly patients: a prospective randomized evaluation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. 127(1): p. 179-84.
155. Hayward, P.A. and B.F. Buxton, *Mid-term results of the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes randomized trial*. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013. 2(4): p. 458-66.
156. Gaudino, M.F.L., J.R. Leonard, and D.P. Taggart, *Lessons learned from Radial Artery Database International Alliance (RADIAL)*. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2018. 7(5): p. 598-603.
157. Deb, S., et al., *Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study)*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(1): p. 28-35.
158. Desai, N.D., et al., *A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts*. *N Engl J Med*, 2004. 351(22): p. 2302-9.
159. Fremes, S.E., *Multicenter radial artery patency study (RAPS). Study design*. *Control Clin Trials*, 2000. 21(4): p. 397-413.
160. Gaudino, M., et al., *Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery*. *New England Journal of Medicine*, 2018. 378(22): p. 2069-2077.
161. Gaudino, M., et al., *The Choice of Conduits in Coronary Artery Bypass Surgery*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015. 66(15): p. 1729-1737.
162. Gaudino, M., et al., *Radial Artery Versus Right Internal Thoracic Artery Versus Saphenous Vein as the Second Conduit for Coronary Artery Bypass Surgery: A Network Meta-Analysis of Clinical Outcomes*. *J Am Heart Assoc*, 2019. 8(2): p. e010839.
163. Gaudino, M., et al., *Association of Radial Artery Graft vs Saphenous Vein Graft With Long-term Cardiovascular Outcomes Among Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA*, 2020. 324(2): p. 179-187.
164. Nwasokwa, O.N., *Coronary artery bypass graft disease*. *Ann Intern Med*, 1995. 123(7): p. 528-45.

165. Vlodaver, Z. and J.E. EDWARDS, *Pathologic changes in aortic-coronary arterial saphenous vein grafts*. *Circulation*, 1971. 44(4): p. 719-728.
166. Schoen, L.M.B.a.F.J., *The Pathology of Cardiovascular Interventions and Devices for Coronary Artery Disease, Vascular Disease, Heart Failure, and Arrhythmias*, in *Cardiovascular Pathology*, M. L. Maximilian Buja MD, FCAP, FACC and Jagdish Butany MBBS, MS, FRCPC, Editor. 2016. p. 577-610.
167. Robert L. Nussbaum MD, F., FACMG, Roderick R. McInnes CM, MD, PhD, FRS(C), FCAHS, FCCMG and Huntington F. Willard PhD, *Complex Inheritance of Common Multifactorial Disorders*, in *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, . 2016. p. 133-153.
168. Loop, F.D., et al., *Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events*. *N Engl J Med*, 1986. 314(1): p. 1-6.
169. Ogura, S., et al., *Lox-1: the multifunctional receptor underlying cardiovascular dysfunction*. *Circ J*, 2009. 73(11): p. 1993-9.
170. Sugano, M., K. Tsuchida, and N. Makino, *Effects of soluble TNF-alpha receptor 1 on apoptosis induced by oxidized LDL in endothelial cells*. *Mol Cell Biochem*, 2004. 258(1-2): p. 57-63.
171. Li, L., et al., *C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction*. *Circ Res*, 2004. 95(9): p. 877-83.
172. Kume, N., et al., *Inducible expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells*. *Circ Res*, 1998. 83(3): p. 322-7.
173. Li, D., et al., *Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensin converting enzyme in human coronary artery endothelial cells*. *Cardiovasc Res*, 2003. 57(1): p. 238-43.
174. Hu, C., et al., *LOX-1 deletion decreases collagen accumulation in atherosclerotic plaque in low-density lipoprotein receptor knockout mice fed a high-cholesterol diet*. *Cardiovascular Research*, 2008. 79(2): p. 287-293.
175. Keaney Jr, J.F. and J.A. Vita, *Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action*. *Progress in cardiovascular diseases*, 1995. 38(2): p. 129-154.
176. Lüscher, T.F., et al., *Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts*. *New England Journal of Medicine*, 1988. 319(8): p. 462-467.
177. Nishioka, H., et al., *Difference in acetylcholine-induced nitric oxide release of arterial and venous grafts in patients after coronary bypass operations*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1998. 116(3): p. 454-459.
178. Shapira, O.M., et al., *Enhanced nitric oxide-mediated vascular relaxation in radial artery compared with internal mammary artery or saphenous vein*. *Circulation*, 1999. 100(19 Suppl): p. li322-7.
179. Daneshmand, M.A., et al., *Histamine H1 and H2 receptor-mediated vasoreactivity of human internal thoracic and radial arteries*. *Surgery*, 2004. 136(2): p. 458-463.
180. Ray, F.R., et al., *Purinergic receptor distribution in endothelial cells in blood vessels: a basis for selection of coronary artery grafts*. *Atherosclerosis*, 2002. 162(1): p. 55-61.
181. Ehara, S., et al., *Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes*. *Circulation*, 2001. 103(15): p. 1955-1960.
182. Couto, R.D., et al., *Deposition of free cholesterol in the blood vessels of patients with coronary artery disease: a possible novel mechanism for atherogenesis*. *Lipids*, 2007. 42(5): p. 411-8.



183. Muir, A.D., P.P. McKeown, and U. Bayraktutan, *Role of gender, smoking profile, hypertension, and diabetes on saphenous vein and internal mammary artery endothelial relaxation in patients with coronary artery bypass grafting*. *Oxid Med Cell Longev*, 2010. 3(3): p. 199-205.
184. Gaudino, M., et al., *Angiographic Outcome of Coronary Artery Bypass Grafts: The Radial Artery Database International Alliance*. *Ann Thorac Surg*, 2020. 109(3): p. 688-694.
185. Schwann, T.A., et al., *Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery versus saphenous vein grafting in male and female patients*. *Ann Thorac Surg*, 2012. 94(5): p. 1485-91.
186. Jaghoori, A., et al., *Sex differences in vascular reactivity of coronary artery bypass graft conduits*. *Heart Vessels*, 2020. 35(3): p. 422-431.
187. Lapointe, A., et al., *Circulating oxidized LDL is associated with parameters of the metabolic syndrome in postmenopausal women*. *Atherosclerosis*, 2007. 191(2): p. 362-368.
188. Brinkley, T.E., et al., *Elevated soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) levels in obese postmenopausal women*. *Obesity*, 2008. 16(6): p. 1454-1456.
189. Singh, S.K., et al., *The impact of diabetic status on coronary artery bypass graft patency: insights from the radial artery patency study*. *Circulation*, 2008. 118(14\_suppl\_1): p. S222-S225.
190. Choudhary, B.P., et al., *Diabetes mellitus as a predictor for radial artery vasoreactivity in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007. 50(11): p. 1047-1053.
191. Li, L., T. Sawamura, and G. Renier, *Glucose enhances human macrophage LOX-1 expression: role for LOX-1 in glucose-induced macrophage foam cell formation*. *Circulation research*, 2004. 94(7): p. 892-901.
192. Tüysüz, M.E. and L. Bahar, *Role of Urotensin-II in Saphenous Vein Graft Disease*. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020. 35(5): p. 675-682.
193. Holvoet, P., et al., *The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort*. *Diabetes*, 2004. 53(4): p. 1068-73.
194. Ueba, T., et al., *Circulating oxidized LDL, measured with FOH1a/DLH3 antibody, is associated with metabolic syndrome and the coronary heart disease risk score in healthy Japanese*. *Atherosclerosis*, 2009. 203(1): p. 243-248.
195. Holvoet, P., et al., *Association Between Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein and Incidence of the Metabolic Syndrome*. *JAMA*, 2008. 299(19): p. 2287-2293.
196. Guivernau, M. and M. Berr, *[Prostacyclin production in internal mammary and radial arteries and saphenous veins of diabetic and non diabetic subjects]*. *Rev Med Chil*, 2008. 136(7): p. 823-30.
197. Özkaramanlı Gür, D., et al., *Comparison of endothelial function of coronary artery bypass grafts in diabetic and nondiabetic patients: Which graft offers the best?* *Anatol J Cardiol*, 2015. 15(8): p. 657-662.
198. Atkinson, J.B., et al., *Morphologic Changes in Long-term Saphenous Vein Bypass Grafts*. *Chest*, 1985. 88(3): p. 341-348.
199. Milesi, V., et al., *Mechanical properties of human saphenous veins from normotensive and hypertensive patients*. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1998. 66(2): p. 455-461.
200. Yavuzer, S., et al., *Endothelial damage in white coat hypertension: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1*. *J Hum Hypertens*, 2015. 29(2): p. 92-8.
201. Morawietz, H., et al., *Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein*. *Circulation*, 1999. 100(9): p. 899-902.

202. Biocca, S., et al., *Molecular mechanism of statin-mediated LOX-1 inhibition*. Cell Cycle, 2015. 14(10): p. 1583-95.
203. Puccetti, L., et al., *Atorvastatin reduces platelet-oxidized-LDL receptor expression in hypercholesterolaemic patients*. Eur J Clin Invest, 2005. 35(1): p. 47-51.
204. Yu, Y.H., et al., *Fluvastatin prevents renal injury and expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in rabbits with hypercholesterolemia*. Chin Med J (Engl), 2005. 118(8): p. 621-6.
205. Li, D.Y., H.J. Chen, and J.L. Mehta, *Statins inhibit oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized-LDL and reduction in PKB phosphorylation*. Cardiovasc Res, 2001. 52(1): p. 130-5.
206. Mehta, J.L., et al., *Inhibition of LOX-1 by statins may relate to upregulation of eNOS*. Biochem Biophys Res Commun, 2001. 289(4): p. 857-61.
207. Gouni-Berthold, I., et al., *Effects of ezetimibe and/or simvastatin on LDL receptor protein expression and on LDL receptor and HMG-CoA reductase gene expression: a randomized trial in healthy men*. Atherosclerosis, 2008. 198(1): p. 198-207.
208. Huang, D., et al., *[Increased lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 expression in the autologous vein grafts and vein graft atherosclerosis]*. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2006. 34(2): p. 148-52.
209. Mehta, J.L., et al., *Aspirin inhibits ox-LDL-mediated LOX-1 expression and metalloproteinase-1 in human coronary endothelial cells*. Cardiovasc Res, 2004. 64(2): p. 243-9.
210. Takanabe-Mori, R., et al., *Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 plays an important role in vascular inflammation in current smokers*. J Atheroscler Thromb, 2013. 20(6): p. 585-90.
211. Müller-Schweinitzer, E., et al., *Reactive oxygen species mediate functional differences in human radial and internal thoracic arteries from smokers*. Journal of Vascular Surgery, 2010. 51(2): p. 438-444.
212. Giannattasio, C., et al., *Acute effects of smoking on radial artery compliance in humans*. J Hypertens, 1994. 12(6): p. 691-6.
213. Onorati, F., et al., *Intraoperative behavior of arterial grafts in the elderly and the young: a flowmetric systematic analysis*. Heart Vessels, 2008. 23(5): p. 316-24.
214. Santarpino, G., et al., *Radial artery achieves better flowmetric results than saphenous vein in the elderly*. Heart Vessels, 2009. 24(2): p. 108-15.
215. Medalion, B., et al., *Arterial coronary artery bypass grafting is safe and effective in elderly patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. 150(3): p. 607-12.
216. Zachrisson, H., et al., *Diameter and compliance of the greater saphenous vein - effect of age and nitroglycerine*. Clin Physiol Funct Imaging, 2011. 31(4): p. 300-6.
217. Ma, K.L., et al., *Lipoprotein(a) accelerated the progression of atherosclerosis in patients with end-stage renal disease*. BMC Nephrol, 2018. 19(1): p. 192.
218. Ma, K.L., et al., *Activation of mTOR contributes to foam cell formation in the radial arteries of patients with end-stage renal disease*. Clin Nephrol, 2014. 81(6): p. 396-404.
219. Ma, K.L., et al., *[The effects of failure of low density lipoprotein receptor expression induced by inflammation on radial artery foam cell formation in patients with end-stage renal disease]*. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2013. 52(6): p. 464-8.
220. Uchida, K., et al., *Associations of atherosclerotic risk factors with oxidized low-density lipoprotein evaluated by LOX-1 ligand activity in healthy men*. Clinica Chimica Acta, 2011. 412(17): p. 1643-1647.
221. van der Zwan, L.P., et al., *Circulating oxidized LDL: determinants and association with brachial flow-mediated dilation*. J Lipid Res, 2009. 50(2): p. 342-9.

222. Chen, X., et al., *The reciprocal relationship between adiponectin and LOX-1 in the regulation of endothelial dysfunction in ApoE knockout mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010. 299(3): p. H605-12.
223. Jerzewski, K., et al., *Does high-density lipoprotein influence the development of saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery?: exploratory analysis from the CASCADE trial*. J Cardiothorac Surg, 2013. 8: p. 172.
224. Wilkins, J.T., et al., *Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol*. Journal of the American Heart Association, 2014. 3(2): p. e000519-e000519.
225. Hirata, A., et al., *NIPPON DATA90 Research Group The Relationship between Very High Levels of Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in a 20-Year Follow-Up Study of Japanese General Population*. J Atheroscler Thromb, 2016. 23(7): p. 800.
226. Ko, D.T., et al., *High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study*. J Am Coll Cardiol, 2016. 68(19): p. 2073-2083.
227. Hirata, A., et al., *Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in a pooled analysis of 9 cohort studies including 43,407 individuals: The EPOCH-JAPAN study*. J Clin Lipidol, 2018. 12(3): p. 674-684.e5.
228. Madsen, C.M., et al., *U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies*. Eur Heart J, 2018. 39(14): p. 1181-1190.
229. Voight, B.F., et al., *Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study*. Lancet (London, England), 2012. 380(9841): p. 572-580.
230. Besler, C., et al., *Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease*. The Journal of clinical investigation, 2011. 121(7): p. 2693-2708.
231. Besler, C., et al., *Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease*. J Clin Invest, 2011. 121(7): p. 2693-708.
232. Marsche, G., et al., *Identification of the human analog of SR-BI and LOX-1 as receptors for hypochlorite-modified high density lipoprotein on human umbilical venous endothelial cells*. Faseb j, 2001. 15(6): p. 1095-7.