

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Suat CANBAZ

**KORONER ARTER BYPASS OPERASYONLARINDA
GREFT OLARAK KULLANILAN İNTERNAL
TORASİK ARTER ÜZERİNE PROSTAGLANDİN E1,
PROSTAGLANDİN I2 VE PAPAVERİN ETKİLERİNİN
İN VİTRO KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ganime MISIRLIOĞLU

EDİRNE - 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm, bana cerrahi sanatını öğreten değerli hocam Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Suat CANBAZ'a, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerimi arttırmama yardımcı olan öğretim üyelerim sayın Prof. Dr. Hasan SUNAR, Prof. Dr. Turan EGE, Yrd. Doç. Dr. Serhat HÜSEYİN ve Yrd. Doç. Dr. Volkan YÜKSEL'e, çalışmalarına katkıda bulunan ve yardımlarını esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Hakan KARADAĞ'a, zorlukları birlikte göğüslediğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, teknisyenlere ve personele teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TARİHÇE	3
KALP-AKCIĞER MAKİNESİ.....	4
GREFTLER	4
PROSTAGLANDİN E1, I2 ve PAPAVERİN ETKİLERİ.....	12
İLAÇLARIN DOZ YANIT İLİŞKİLERİ	14
GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	21
SONUÇLAR.....	27
ÖZET	29
SUMMARY	31
KAYNAKLAR.....	33
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

APZ	: Aktive protrombin zamanı
AT	: Anjiotensin
BKİ	: Beden kitle indeksi
DAB	: Diyastolik arter basıncı
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
EF	: Ejeksiyon fraksiyon
ET	: Endotelin
GEA	: Gastroepiploik arter
GTN	: Gliseril trinitat
İEA	: İnferio epigastrik arter
İTA	: İnternal torasik arter
KABG	: Koroner arter baypas greft
KPB	: Kardio-pulmoner baypass
LAD	: Sol ön inen arter
MFA	: Muskulofrenik arter
NE	: Norepinefrin
NO	: Nitrik oksit
PBZ	: Parsiyel baypas zamanı
PG E1	: Prostaglandin E1
PG I2	: Prostaglandin I2
PG	: Prostaglandin
PGF2_α	: Prostaglandin F2 _α

RA	: Radial arter
SEA	: Süperior epigastrik arter
SPA	: Süperior palmar ark
SV	: Safen ven
TBZ	: Total baypas zamanı
TxA₂	: Tromboksen A ₂

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı tanısı alan olgularda, Koroner Arter Bypass Graft (KABG) operasyonu günümüzde etkili bir yöntem olarak uygulanmaktadır. Kalp cerrahisinin zamanla daha da gelişmesi ile bu operasyonların tüm dünyada yaygın olarak gerçekleştirilmesini sağlamıştır. İskemi ile sonuçlanan koroner arterlerdeki darlık nedeniyle uygulanan bu operasyon sonrasında, darlık distaline yeterli kan akışı sağlanmakta ve böylece myokardın kasılması iyileştirilmektedir. Bu sayede hastanın fonksiyonel kapasitesi ile birlikte göğüs ağrısı da ortadan kalkacaktır. KABG operasyonu sırasında çeşitli arter ve venler greft olarak kullanılmaktadır. Safen ven (SV), internal torasik arter (İTA), radyal arter (RA), gastroepiploik arter (GEA), inferior epigastrik arter (İEA), lateral kostal arter, torakodorsal arterden biri veya birkaçı otojen greft olarak tercih edilmektedir. İlk kullanılan greft SV grefti olmakla birlikte, zamanla İTA greftinin uzun dönem açık kalma oranlarının üstün bulunmasıyla İTA grefti günümüzde en sık kullanılan otojen greft olmuştur. İTA greftindeki açık kalma oranının başarısı anlaşıldıktan sonra diğer arteriyel greftler de araştırılmaya başlanmıştır. 1973 yılında Carpentier ilk kez RA greftini kullanmıştır (1).

Operasyon esnasında hazırlanan otojen greftler daha önceden bypass yapılması düşünülmüş hedef damar ya da damarlara anastomoz edilir. Graft seçiminde; hastanın yaşı, öyküsü, hastanın koroner arterlerindeki tutulumun yeri ve yaygınlığı, hastadaki greft olarak kullanılabilecek damar durumu, operasyonun yapıldığı merkez ve cerrahın görüşü göz önünde bulundurulur (2). İleriki dönemlerde, safen ven greftlerinden arteriyel greftlere geçerken yeni sorunlarla karşılaşmıştır. Bunların içinde en önemlisi İTA greftinin çıkarıldığı sırada veya anastomoz edildikten sonra spazm gelişmesidir. Green İTA-LAD anastomozunu ilk kez 1965

yılında uyguladı. İTA kullanımına öncülük eden Green daha sonraki zamanlarda spazmın önlenmesinde papaverin enjeksiyonunu önermiştir (3).

Koroner arter bypass greft cerrahisinin ilk zamanlarında papaverinin etkinliği ve uygun dozajı tam olarak bilinmiyordu. Bu amaçla cerrahlar bilimsel çalışmalarını organ banyosu eşliğinde sürdürdüler (4). İzole organ banyosu çalışmaları bilim adamlarına ilaç etkilerinin mekanizmalarının açıklanmasında, kontraksiyon-relaksasyon cevaplarının analizinde ve etkinlikte çalışmalarında in vivo deneylere göre daha gerçekçi sonuçlar elde edilmesine yardımcı olmuştur.

Koroner arter bypass greft operasyonunda kullanılan greftlerin yapısal ve fizyolojik özelliklerinin bilinmesi operasyonun kısa ve uzun dönem başarısına katkı sağlar. Operasyon sırasında mekanik veya farmakolojik nedenlerle oluşabilecek olan greft spazmı erken çözülmez ise kısa ve uzun dönem greft açıklığını olumsuz etkileyebilir. Bu sebeple operasyon sırasında ve sonrasında kullanılan farmakolojik ajanların etkilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Gerektiğinde uygun damar gevşetici ajanları en uygun yolla kullanarak greft kan akımını iyileştirebilir ve greftte yapısal hasarlar en aza indirilerek uzun dönem açık kalma oranları artırılabilir (5).

Kronik Periferik Arter Hastalığı tanılı olgularda Prostaglandin' ler etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Özellikle Prostaglandin E1 ve I2' nin ileri Periferik Arter Hastalığı' nda faydalı olduğu görülmüştür. Günümüzde periferik arter hastalarında kullanılan Prostaglandin E1 ve I2' nin, KABG operasyonunda kullanımı ve İTA grefti üzerine olan etkileri ile ilgili çalışma yok denecek kadar azdır.

Bu çalışmadaki amacımız, KABG operasyonu geçiren hastalarda kullanılabilecek olan Prostaglandin E1 ve I2' nin Papaverin kullanımı ile karşılaştırılıp otojen greftler üzerine olan doza bağlı etkilerinin incelenmesidir.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavi günümüzde tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. İlk bypass girişimi 1910 yılında Alexis Carrel'in köpek inen aortası ile sol koroner arter arasına karotid arter grefti koyması ile başlar. Kanadalı cerrah Vineberg 1946 yılında İTA'yı miyokard içinde açtığı tünele anastomoz etti (6). Gibbon' un kalp akciğer makinesini 1937 yılında icat etmesi ile birlikte kardiyopulmoner bypass, kalp cerrahisinde kullanılmaya başlanmıştır (7). Gibbon 1953 yılında atrial septal defekti kalp akciğer makinesi kullanarak başarılı bir şekilde opere etti. Longmire 1958 yılında sağ koroner arter endarterektomi sırasında koroner arterin onarılamayacak kadar hasar görmesi üzerine bu bölgeye "bypass" yapmak amacıyla İTA'yı kullandı. Goetz 1961 yılında sağ İTA-sağ koroner arter anastomozunu yaptı. Daha sonra Kolessov sol torakotomi ile sol İTA'yı, sol ön inen artere (LAD) anastomoz etti. Koroner arteriyografinin ilk kez 1962 yılında Cleveland Klinik' de Sones ve Shirley tarafından geliştirilmesi ile KABG operasyonları üzerine olan çalışmalar hızlanmıştır. Koroner endarterektomi yapılan 42 yaşındaki bir hastaya operasyon esnasında zorunluluktan dolayı SV ile "bypass" yapılmış ve Johnson'ın yaptığı bu anastomoz 1964 yılında ilk başarılı koroner "bypass" sayılmıştır. Green, 1965 yılında İTA-LAD anastomozunu uyguladı ve bu çalışma ile bu tip anastomozun insanlarda uygulanabileceğini ve uzun dönem açıklığın mümkün olduğunu gösterdi (1). İnternal torasik arter greftinin SV greftlerine olan üstünlüğünün gösterilmesiyle beraber ilerleyen yıllarda arteriyel greftlere olan ilgi artmış ve alternatif arteriyel greftler gündeme gelmiştir. Diğer arteriyel greftlerin İTA ile birlikte kullanıldığı ve tam arteriyel revaskülarizasyonun sağlandığı bypass operasyonları

uygulanmıştır. Günümüzde çok sayıda merkezde, cerrahın tercihine göre farklı greft seçimleriyle revaskülarizasyon teknikleri uygulanmaktadır.

KALP - AKCİĞER MAKİNESİ

Kardiyopulmoner bypass'da ana prensip hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, ısıtılıp-soğutulması ve oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek hastaya geri verilmesidir. Operasyon sahasının kansız ve hareketsiz olması kalp cerrahisi sırasındaki cerrahi tekniklerin başarıyla uygulanabilmesini sağlar. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonunu geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinası denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinasıyla sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner bypass (KPB) denir. KPB ve ekstrakorporeal dolaşım, açık kalp cerrahisinin yanı sıra bazı intrakranial ameliyatlarda, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organ transplantasyonlarında, kan değişimi uygulamalarında (eritroblastosis fetalis), pulmoner embolektomide, vena kavanın rezeksiyonu sırasında, donma nedeniyle hastanın ısıtılmasında ve kemoterapötiklerin verilmesi sırasında izole ekstremité perfüzyonunda da kullanılabilen bir yöntemdir (8).

Kalp akciğer makinası, bu ana yapı ve parçaları dışında birçok yardımcı sistemleri de kapsar. Sistemde kan örnekleri alınabilmesi ve bazı ilaçların verilebilmesini sağlayan çeşitli hatlar mevcuttur. Birçok merkezde kardiyopleji uygulamalarında, yani kalbin durdurulmasını sağlayan solüsyonun hazırlanması ve verilmesinde kalp akciğer makinasından yararlanılmaktadır.

GREFTLER

Arteriyel Greftler

Koroner arter bypass greft operasyonlarında en çok kullanılan greft safen ven olmakla birlikte İTA'nın uzun dönem açık kalma sonuçları ile karşılaştırıldığında İTA'nın üstün olması cerrahları İTA kullanmaya yöneltmiştir (9). Yapılan çalışmalar ven ve arteriyel greftler arasında bazı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu farklılıklar: Venin yapısı düşük basınca duyarlı iken arter yapısı daha yüksek basınca duyarlıdır. Arter endotelyumu EDRF'i daha fazla salgılayabilir (10). Ven duvarları vazo vazorumlarla beslenirken, arteriyel duvarlar vazo vazorumların yanında arteriyel lümeninde beslenebilirler (11). Venler arterlere göre vazoaktif maddelere daha duyarlıdır (12).

Koroner arter bypass greft operasyonlarında kullanılabilecek olan arteriyel greftler Tablo 1’de görülmektedir. Koroner arter bypass greft operasyonlarında greft olarak kullanılan bu arterler aynı zamanda özelliklerine göre de üç tipe ayrılır (Tablo 2). Koroner arter bypass greft operasyonlarında kullanılan arteriyel greftler ve venöz greftler arasında uzun dönem açıklık oranlarını etkileyebilecek temel histolojik farklılıklar bulunmaktadır. Her iki tip greftin temel histolojik özellikleri Tablo 3’de gösterilmiştir (13,14).

Tablo 1. Arteriyel Greftler (14)

İnternal Torasik Arter (Sol ve Sağ)
Radial Arter
Sağ Gastroepiploik Arter
İnferior Epigastrik Arter
Splenik Arter
Subskapular Arter
İnferior Mezenterik Arter
Lateral Femoral Sirkumfleks Arter’in İnen Dalı
Ulnar Arter
İnterkostal Arter

Tablo 2. Arteriyel greftlerin fonksiyonel sınıflaması (14)

Tip 1	Tip 2	Tip 3
Somatik Arterler	Splanknik Arterler	Ekstremitte Arterleri
Az Spastik	Spastik	Spastik
İnternal torasik arter	Gastroepiploik arter	Radial arter
İnferior epigastik arter	Splenik arter	Ulnar arter
Subskapular arter	İnferior mezenterik arter	Lateral sirkumfleks arter

Tablo 3. Arteriyel ve venöz greftlerin temel histolojik özellikleri (14)

	Ven	Arter
Endotel hücreleri	Daha büyük, daha ince, subendotelyal yapı ile zayıf bağlantı	Daha küçük, daha kalın, subendotelyal yapı ile güçlü bağlantı
Tunica intima	Permeabilite artmış	Permeabilite azalmış
Membrana elastica interna	Gelişmemiş	İyi gelişmiş
Medya	İnce	Kalın
Lamina elastica	Yok	Var
Medial düz kas hücreleri	Az sirküler ve longitudinal yerleşim, kollagenle geniş olarak ayrılmış dizilim	Sirküler yerleşim, kollagen, elastik lifler ve matriksle düzenli dizilim
Vazovazorum	Çok anastomozlu	Daha az anastomozlu
Kapaklar	Var	Yok
Vazoaktif bileşenlere cevap	Az duyarlı	Fazla duyarlı
Beslenme	Vazovazorumlardan	Vazovazorum ve lümeninden
EDRF salgılama	Yok	Var
Maruz kalınan basınç	Düşük (venöz)	Yüksek (sistemik)

EDRF: Endotel kaynaklı gevşetici faktör.

İnternal torasik arter: Her iki İTA, subklavyan arterin ikinci dalı olan tiro-servikal trunkusun (1. dal vertebral arterdir) hemen karşısından çıkar. İnternal torasik arterler her iki tarafta sternal sınırın 1-2 cm lateralinde ve sternuma paralel olarak aşağı doğru seyrederek. İTA'ya eşlik eden iki yandaş ven proksimalde birleşerek İTA'nın medial kısmında seyredip, sonuçta kendi tarafındaki brakioyosefalik vene dökülen tek bir ven oluşturur. İTA kostaların kıkırdak kısımlarının hemen altında seyrederek ve parietal plevra ile örtülüdür. Arter ve plevra arasında 3. kostal kıkırdağa dek derin bir fasya tabakası vardır. Her iki arter arasındaki tek fark, sol İTA'nın proksimal kısmının göğüs duvarına çok yakın seyretmesine karşılık sağ İTA'nın proksimal kısmı ile kostalar arasında kalınlığı 1 cm'ye kadar ulaşabilen bağ dokusunun bulunmasıdır. Bu farklılığın nedeninin her iki taraftaki subklavyan arterlerin anatomik yapısının değişik olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sol subklavyan arter direkt olarak arkus aortadan çıkarken, sağ subklavyan arter innominate arterden çıkmaktadır.

Mediyan sternotomi sonrası sternum retraktörü ile İTA'nın alınacağı sternal kısım yukarı kaldırılır. Bu sırada sternumun aşırı yukarı kaldırılması kosta fraktürlerine veya brakial plexus hasarına yol açabilmektedir. Düşük akımlı elektrokoter veya makas yardımı ile

endotorasik fasya ve sternokostal kaslar sternum kenarı boyunca yandaş venin medial tarafından kesilir. Disseksiyona orta 1/3 kısımdan başlanır. Muskülofrenik ve superior epigastrik arterlerin başladığı bifürkasyonun distaline 6. interkostal aralığa kadar ilerlenir. İnterkostal kas fasyasından ve kostal kartilajdan pediküllü olacak şekilde ayrılır (15). Proksimalde ise subklavyan venin ön yüzüne kadar disseksiyon gerçekleştirilir. Bu şekilde ortalama 15-16 cm uzunluğunda İTA segmenti elde edilir (1). Özellikle alt ucun bifürkasyondan hemen önce kesilmesi, kollateral dolaşım ile göğüs duvarı beslenmesine önemli katkı sağlamaktadır. Ayrıca bifürkasyonun hemen öncesinin spazma en yatkın bölge olduğu bilinmektedir (16,17). Sistemik heparinizasyonu takiben internal torasik arterin kesilmesi iki orta ölçekli klips yardımıyla genellikle bifurkasyonun distalinden yapılır. Sağ tarafta çalışıldığında sol taraftan farklı olarak frenik sinire dikkat edilir.

Günümüzde İTA, operasyonun yapıldığı merkeze ve cerraha göre skeletonize veya pediküllü olarak kullanılır. Eğer pediküllü çıkarılacaksa beraberinde bulunan venler, lenfatikler, sempatik plexus ve internal torasik fasya ile birlikte çıkarılır (18). Bununla birlikte skeletonize (tek başına) halde de çıkarılabilir (19). Hazırlanan İTA'nın tamamen veya kısmen skeletonize çıkartılması, lamina elastika internanın hasarlanmasına ve intimal hiperplazi oluşumuna neden olacağından önerilmemektedir (1). İnternal torasik arter, kalbin anatomisi ve anastomoz yeri uygun olduğu sürece kısa kullanılmalıdır.

İnternal torasik arterin histolojik yapısı kendi içinde ve kişiler arasında farklılıklar göstermektedir. İnternal torasik arterin subklavyan arterden çıktığı kısım subklavyan arter ve İTA arasında geçiş alanı olup, bu kısımda media elastik yapıdadır. İnternal ve eksternal elastik lamina da dahil olmak üzere, 8-18 (ortalama 10) elastik lamel içermektedir. Total uzunluğunun ilk % 20-30'luk kısmında elastikomuskuler yapı söz konusudur ve düz kas içeriği elastik lamel (lamel sayısı 5-7) içeriğinden daha baskındır. Toplam uzunluğun % 40-60'luk orta kısmında elastik yapıya doğru geçiş gözlenir. Bu elastikomuskuler kısmın epigastrik bifurkasyona kadar devam ettiği gözlenmekle beraber, bazen bu kısım olmadan da İTA yapısının aniden musküler bir yapıya dönüştüğü de gözlenmiştir. Bu kısımdan sonraki distal % 20-30'luk kısım boyunca proksimaldekine benzer şekilde ikinci bir elastikomuskuler segment bulunur. Bu elastikomuskuler kısmın epigastrik bifurkasyona kadar devam ettiği görülmekle beraber, bazen bu kısım olmadan İTA yapısının aniden musküler bir yapıya dönüştüğü gözlenmiştir. Hem proksimal elastikomuskuler ve hem de elastik kısımlarda İTA'nın ortalama lümen alanı $1,9 \text{ mm}^2$ olup, $1,2 \text{ mm}^2$ olan distal elastikomuskuler segmentteki çapından belirgin olarak daha geniştir. Distal elastikomuskuler segmentteki çap

ise, muskulofrenik (0,9 mm²) ve superior epigastrik (0,7mm²) arterlerin tamamen muskuler olan distal kısımlardaki çaplarından daha geniştir. İnternal torasik arterin lümen çapı proksimalden distale doğru daralsa da, bu daralma ancak % 90'lık distal kısımda istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmaktadır.

Adventisya tabakası dens kollajen fibriller, eksternal elastik laminaya yakın kısım ince elastin fibriller içerir ve bu bölgede medya tabakasına penetre olmayan vazo vazorumları içerir (20). Endotelden itibaren eksternal elastik laminaya kadar olan duvar kalınlığı yaklaşık 200 µm'dir ve 350 µm altında olan kalınlığa sahip internal torasik arterlerin lümeninden difüzyon ile beslenebildiği ortaya konmuştur (21). İnternal elastik laminanın arteriyel duvar yapısında çok önemli bir rolü vardır (22). İnternal elastik laminadaki fenestrasyonların varlığı erken ve ilerleyici özellikteki intimal hiperplaziyi uyarmaktadır. Düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyaran etkenlerden bazıları kan içeriğinin mediaya sızması ve kas hücre metabolizmasını bozan etmenler gibi kompleks faktörlerdir. Histolojik incelemeler sonucunda intimal kalınlaşmanın ilk aşamasının, düz kas hücrelerinin internal elastik laminadaki fenestrasyonlar yoluyla medyadan intimaya geçmesi olduğu gösterilmiştir. İnternal elastik laminaya gelebilecek herhangi bir hasar, medyadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve sonuçta intimal kalınlaşmanın başlamasında önemli rol oynamaktadır. Bu durumda elastik arterlerin intimal hiperplaziye muskuler arterlerden daha az yatkın olduğu söylenebilir (23).

İnternal torasik arter greftinin akımı parabolik laminar akım şeklindedir. Bu akım karakteristiğinden dolayı İTA'daki duvar "shear stres" düzeyi venlere göre daha yüksektir. Bu durum intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişimini azaltır (24). Ateroskleroz gelişimi 15-21 yıl boyunca görülmemiştir (25). Sol ve sağ İTA greftlerinin LAD anastomozunda birbirlerine üstünlükleri tespit edilememiştir (26). İTA greftine olan bu ilginin artması ile İTA greftinin bilateral, ardışık ve serbest greft olarak kullanımı gündeme gelmiştir (27). Yapılan çalışmalar İTA'nın açıklık oranındaki bu farklılığın damarın endotel özelliğine bağlı olduğunu göstermiştir. İTA endotelinin NO ve prostasiklin salınımı özelliğinin bulunması greftte trombüs oluşumuna, intimal kalınlaşmaya ve vazokonstriksiyona engel olmaktadır (28,29). İTA greftlerinin serbest olarak kullanılma sebepleri arasında hazırlama aşamasında İTA akım miktarının yetersiz olarak tespit edilmesi, İTA'nın hasar görmesi sonucu proksimal veya distal bir bölümünün kullanılamaması, planlanan hedef koroner artere boyunun yetişmemesi veya anastomoz gerçekleştirildikten sonra in situ İTA greftinin gergin olarak tespit edilmesi sonrası serbest hale dönüştürülmesi, hastada preoperatif tanı konmuş subklavyan arter hastalığı bulunması sayılabilir. Yapılan çalışmalarda, serbest olarak

kullanılan İTA greftlerinin SV greftlerine göre uzun dönem açık kalma oranları daha iyi olsa da, in situ İTA greftlerinin uzun dönem açık kalma oranları serbest olarak kullanılan İTA greftlerine göre daha üstündür (30, 31). NO üretimi ve salınımı, safen ven greftlerine göre İTA'da daha fazladır (32). Yapılan çalışmalarda LAD'e anastomoz edilen İTA'da erken dönem açıklık oranlarının %95, 10 yıllık açıklık oranlarının ise %80-90 arasındayken (32), SV greftlerinde bu oranın % 35-40 (33) olduğu gösterilmiştir. Bu özellikler İTA greftinin uzun süre açık kalmasını sağlamaktadır. İTA'da asetilkolin vazodilatasyona, norepinefrin, fenilefrin ve KCl vazokonstrüksiyona yol açan farmakolojik ajanlardır (33, 34).

Radial arter (RA): Birkaç deneyimden sonra erken dönem sonuçlarının kötü olması nedeni ile 1970' li yılların başında kullanımı terk edilen radial arter grefti, 1990 yılı başlarında yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Radyal arterin medial tabakasının spazma olan aşırı cevabı vardır ve yeniden kullanılması vazospazm sorunun çözülmesi ile mümkün olmuştur (35). Günümüzde İTA'dan sonra en sık kullanılan arteriyel grefttir (36).

Radial arter, brakiyal arterin distal iki uç dalından biridir. Ortalama 20 cm uzunluğunda ve 1.5-3 mm çapında olan muskuler bir arterdir. *Fossa cubiti*'de *collum radii* düzeyinde başlayarak m. brakioradialis ve ön kolun derin kasları arasında kalarak aşağı ve dış yana doğru ilerler. El bileğinin distalinde ulnar arter ile birlikte süperior ve inferior palmar ark'ı oluştururlar. Süperior palmar ark parmakların ana kan akımı desteğini sağlar ve asıl olarak ulnar arterden beslenir. Birçok olguda RA güvenli bir şekilde çıkarılabilir çünkü ulnar arter yeterli kan akımını sağlar. Ancak ulnar arterin yokluğu, inkomplet SPA yada SPA'nın dominant olarak RA'dan kanlanması gibi anomaliler bulunabilir. Bu nedenle RA greftinin kullanımı öncesi kollateral dolaşım varlığı değerlendirilmesi gerekmektedir. Pratikte bu Allen testi ile gerçekleştirilmektedir (37). Allen testi uygulanırken radyal ve ulnar arter üzerine ortalama 1 dakika boyunca kompresyon uygulanarak elin kanlanması engellenir ardından ulnar arter üzerindeki kompresyon kaldırılır ve elin kanlanımına bakılır. Elin renk değişimi 5 saniye içinde normale dönmesi beklenir. Bu süre 10 saniye ve üzerinde ise anormal kanlanımdan bahsedilir. Aynı uygulama radial arter için de uygulanarak değerlendirilir. Radial ve ulnar arterin değerlendirilmesi amacıyla modifiye allen testi, doppler ultrasonografi, pulse oksimetri kullanılabilecek noninvaziv tanı yöntemleri arasında yerini almıştır.

Radial arterin media tabakası yoğun olarak vasküler düz kas içerdiğinden hazırlanması esnasında vazospazm olabilir. Bu vazospazm çok şiddetli ve vazodilatasyona dirençlidir (38,39). Buna rağmen radial arter kullanılan hastalarda uzun dönem greft açıklığı ve yaşam

sağlandığı görülmüştür (40). İlk kullanıldığı dönemdeki kötü sonuçlar muhtemelen çıkarma tekniği ve yetersiz vazospazm profilaksisine bağlıdır. 1990'lı yılların başında, özellikle yeni nesil farmakolojik antispazmolitik ajanların kullanıma girmesi ve daha az travmatik çıkartma yöntemlerinin gelişmesi ile RA tekrar greft olarak kullanılmaya başlanmıştır. Raynauld hastalığı veya fenomeni olan veya ileride hemodiyaliz gereksinimi olabilecek kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda radial arter çıkarılmamalıdır (41).

Gastroepiploik arter (GEA): Hepatik arterden köken alan sağ GEA arter, gastroduodenal arterin en büyük dalıdır. İTA ve radial arterden sonra en sık kullanılan arteriyel grefttir. Bunun nedeni safen vene göre daha fazla prostasiklin ve nitrik oksit salgılaması, histolojik yapı ve endotel fonksiyonları açısından İTA ile benzerlik göstermesidir (42). Sağ GEA histolojik olarak mediası nadir elastik lifler içeren muskuler bir yapıya sahiptir. Genellikle pediküllü olarak çıkarılıp, kalbin inferior ve lateral duvarlarını revaskülarize etmek için kullanılır. Bununla birlikte çıkartılırken laparotomiye ihtiyaç olması, insizyonel herni riski, obez hastalarda teknik problemler, gastrik operasyon geçirmiş hastalarda greftin kullanılmaması, daha sonraki abdominal operasyonlarda greftin zarar görmesi ve spazma çok müsait olması en büyük dezavantajlarıdır (43). Sınırlı sayıdaki serilerde açık kalma oranları 2 ile 5 yıl için % 70-90 arasındadır (44,45).

Inferior epigastrik arter (İEA): Inferior epigastrik arter, bilateral olarak inguinal ligamentin hemen proksimalinde eksternal iliak arterin medial kısmından çıkar ve başlangıçta inguinal kanalın posterior duvarı ile yakın ilişki içinde, abdominal inguinal halkanın medial kısmındaki ekstrapéritoneal doku arasında yer alır. Inferior epigastrik arter yandaş venleri ile birlikte yukarı ve mediale, umbilikusa doğru yükselişini sürdürür. Transvers fasyayı deldikten sonra linea semisirkularis önünden rektus kompartmanına girer ve daha sonra vertikal olarak yükselir. Superior epigastrik arter ile çok sayıda anastomoz yaparak sonlanır (46). Yapılan histolojik çalışmalarda inferior epigastrik arterin mediası muskuler olup, nadir dağınık elastik lifler içerdiği ortaya konmuştur. İlk olarak 1990 yılında Puig tarafından koroner revaskülarizasyonda kullanılmaya başlanmıştır (47). Schroeder ve arkadaşları erken dönemde % 97,4, 12 ayda % 91 açıklık oranı bildirmişlerdir (48).

Inferior epigastrik arterin mediası muskuler yapıdadır ve nadir dağınık elastik lifler içerir. İEA günümüzde koroner bypass cerrahisinde greft olarak nadiren kullanılmaktadır.

Diğer arteriyel greftler: Koroner arter bypass greft operasyonlarında greft olarak kullanılabilecek olan diğer arterler; ulnar arter, lateral femoral sirkumfleks arter, inferior mezenterik arter, splenik arter ve subskapular arterdir (15,49). Bu arterler nadiren kullanılmış olup bunların kullanımı sonrası açık kalma oranları hakkında henüz yeterli oranda veri elde edilmemiştir.

Ven Greftleri

Büyük safen ven (*Vena saphena magna*): Günümüzde koroner arter bypass cerrahisinde İTA ile birlikte en sık kullanılan grefttir (50). SV' nin kolay ulaşılabilir olması, çıkarılma kolaylığı ve spazma karşı dirençli olması SV' nin avantajları arasında sayılabilir. Buna karşın dezavantajları arasında; patens oranlarının düşük olması, distal ve proksimal uçlar arasında çap uyumsuzluğu, varikozite, skleroz gelişimi, özellikle periferik arter hastalığı olan olgularda yara yeri iyileşmesi ile ilgili sorunların gelişebilmesi sayılabilir (51, 52). Venöz bir greft olması sebebiyle arteryalizasyon sonrası zayıf kompliyans ve ilerleyen ateroskleroz eğilimi sorun oluşturmaktadır. Çoğu safen ven greftinde diffüz intimal kalınlaşma görüldüğü halde geç oklüzyon nedeninin daha çok greft aterosklerozundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak greftin hazırlanma esnasındaki ve operasyon sonrasında maruz kaldığı yüksek kan basıncına bağlı intimal hasarlanma olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle koroner bypass için hazırlanan safen ven greftlerinin bütünlüğünün korunması, özellikle de endotelin korunması büyük önem taşımaktadır (53). Safen çıkarılma sırasında endotel, damar düz kas tonusunun ayarlanması ve damar duvarında hemostazın sağlanmasının yanı sıra antikoagulan, antitrombotik ve fibrinolitik özellikler gösterir. Yapılan çalışmalarda endotelin hasarlanması ile bazal membranın açığa çıktığı, eritrositlerin kollajen doku üzerine yağıştığı, mural trombus oluştuğu ve salınan faktörlerle de myointimal hiperplazi meydana geldiği ve bunların da greft tıkanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle koroner bypass için hazırlanan safen ven greftlerinin bütünlüğünün korunması, özellikle de endotelin korunması çok önemlidir. Venöz greftlerin %13-14' ünde postoperatif ilk ayda trombozis nedeniyle oklüzyon meydana gelir. Postop 1. yıl ven duvarının intimasında düz kas hücrelerinde proliferasyon başlar (54). Bu durum angiografik olarak greft çapının %25-30 daralması olarak görünür. Her takip eden yıl intimal hiperplazi gelişir ve yıl başına %2 greft oklüzyonu meydana gelir (55).

Büyük SV, ayak bileğinden inguinal bölgeye kadar uzanır. Safen sinir büyük SV'e yandaş seyrettiğinden çıkartılma esnasında hasarlanırsa postoperatif dönemde uyuşukluk veya hiperestezi gözlenir. Büyük SV çıkartılma işlemi genellikle ayak bileğinde medial malleolün

üzerinden başlanır. Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda diseksiyona dizüstünden veya kasıktan başlanır ve genellikle uyluktaki SV kısmı greft olarak hazırlanır (56). SV çıkartılması esnasında yan dallar ince ipek veya klips ile bağlanır. Proksimal ve distal uçlar bağlanarak SV serbestleştirilir. Serbestleştirme sonrası SV kanüle edilir. Hafif basınç ile safen ven şişirilir.

Normal ven iç yüzeyi bazal membran üzerine aralıklı dizilmiş poligonal tek sıra büyük endotel hücreleri ile kaplıdır. Ven duvarının az gelişmiş internal elastik membranı mevcuttur. Orta tabakası dairesel tarzda 2-3 kat düz kas hücreleri ve arada kollajen ve elastik fibrilleri içerir. Adventisya tabakası ise gevşek kollajen lifler ve vazovazorumları içerir (57).

Küçük safen ven (*Vena safena parva*): Koroner bypass operasyonu uygulanacak olan hastanın büyük safen veninde varis mevcudiyeti veya önceden geçirilmiş bypass ameliyatı nedeniyle her iki bacakta büyük safen venler çıkartılmış ise küçük safen venlerden genellikle yeterli miktarda konduit elde edilmektedir. Bu alternatif ven grefti yüz üstü pozisyonda kalça fleksiyonda, uyluk ve diz iç rotasyonda iken (lateral yaklaşım) veya kalça fleksiyonda iken uyluğu yukarı kaldırmak suretiyle (aşağı yaklaşım) ile çıkarılabilir. Cilt insizyonuna Aşil tendonu ile lateral malleol arasından başlanır. Diseksiyona proksimale doğru ilerlenir (58). Bu esnada sural sinirin hasarlanmamasına dikkat edilmelidir. Daha sonra greft olarak safen ven gibi hazırlanır.

Sefalik ven: Sefalik ven KABG operasyonlarında kullanılan diğer bir grefttir. Buna karşın greft olarak kullanımında patensi, diğer ven ve arteriyel konduitlerden düşük olduğundan son seçenek olarak düşünülmektedir. Kol ve ön koldaki ven kısmı kullanılabilir. İnsizyona kol ve ön kolun lateral kenarından başlanır (26). Çıkarılma ve hazırlama büyük SV greftinin hazırlanması gibidir.

PROSTAGLANDİN E1, PROSTAGLANDİN I2 VE PAPAVERİN ETKİLERİ

Prostaglandinler (PG), karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikozanoidlerdir. Halka üzerinde ve ona bağlı iki yan zincir üzerinde keto veya hidroksil grubu içerirler.

Prostaglandin I' ler diğer prostaglandinlerin aksine bütün hücrelerde değil, esas olarak damar çeperindeki hücrelerde (endotelde ve az miktarda olmak üzere damar düz kas hücrelerinde) yapılmaları ile de prostaglandinlerden ayrılırlar. Vücuttaki ana prostaglandin I, prostasiklin adı verilen prostaglandin I2 (PG I2)' dir; bunun büyük kısmı damar endotel

hücrelerinde yapılır. Araşidonik asidden endotel hücrelerinde prostasiklin oluşumu esas olarak COX-2 enzimi tarafından katalize edilir. PG I2 önemli ölçüde akciğer damar yatağından kana salıverilir. Prostasiklinler, damar içinde trombus oluşmasını engelleyen en önemli etkenlerdir. Stabil olmayan çok kısa etkili birleşiklerdir (59). Kardiyovasküler hastalıklarda vasküler endotelial fonksiyon önemli bulunmuş ve klinik olarak kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde hedef olarak görülmüştür (60).

Prostaglandinler sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın salıverilirler. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması, salıverilmenin artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise salıverilmeyi azaltır. Aspirin ve diğer antiinflamatuar analjezik ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe etmek suretiyle dokulardan prostaglandin salıverilmesini azaltırlar.

Prostaglandin I2 akciğerdeki prostaglandin uptake sistemi tarafından alınmaz ve bu organdan parçalanmaz; fakat karaciğer ve böbrek gibi yapılardaki hücreler tarafından alınır.

Kardiyovasküler sistemde PG E' ler ve PG I2 güçlü vazodilatör etkinlik gösterirler; etki güçleri plazma kininlerinkine yakın derecededir. PG I2' ler bütün damar yataklarında vazodilatasyon yaparlar ve kan basıncını düşürürler. PG E1 burun mukozasında vazokonstriksiyon yapar; fakat bu maddenin memelilerde damarlarda olduğu kanıtlanmamıştır (59). PG E1, periferik arter hastalığında ve transplantasyon bekleyen son dönem kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde intravenöz veya intraarteriyel olarak kullanılmıştır (61). Bununla birlikte PG E1' in intraarteriyel infüzyonunun istirahat göğüs ağrısı olan hastalarda da büyük ölçüde vazodilasyona yol açarak hastayı rahatlatığı görülmüştür (62).

Yapılan bir çalışmada yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL), PG I2 sentezini indüklediğini ortaya koymuştur (63).

Prostaglandin I2 pulmoner kan basıncını düşürür. Bu madde kan basıncını etkilemeyen ufak dozlarda intravenöz infüze edildiğinde, böbreklerde kan akımını artırır ve su, Na, K ve Cl itirahını fazlaştırır. Böbreklerde renin salıverilmesinde rol oynayan fizyolojik faktörün renal prostaglandinlerden ziyade, prostasiklin olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir (59).

Damar endotel disfonksiyonu olan hastaların saptanması aynı zamanda birçok ciddi vasküler hastalığın tanısında da yol gösterici olmaktadır (64,66). PG I2 trombosit agregasyonunu yani kümelenmesini önleyen maddelerin en güçlüsüdür; PG E1 ve PG E2 bu yönden 2-40 kez daha az güçlüdür. PG I2' nin agregasyon (trombosit-trombosit etkileşmesi) üzerindeki inhibitör etkinliği, adezyon (trombosit-damar çeperi veya trombosit-kolajen

etkileşmesi) üzerindekiinden daha güçlüdür. PG I2' nin aterosklerotik etkinliğinde, bu maddenin trombositlerin etkinliğini azaltması sonucu onların intima proliferasyonuna yol açan mitojenleri salıvermelerini inhibe etmesi ve damar düz kaslarında kolesterol esterlerini metabolize eden enzimlerin etkinliğini artırarak bu hücrelerde ve makrofajlarda kolesterol birikmesini engellemesi rol oynar. Damar çeperinin prostasiklin üretme kapasitesi yaşlanma ve ateroskleroz sonucu veya diabetes mellitus veya hiperkolesterolemi olgularında azalır (59). Aynı şekilde, C-reaktif protein denilen maddenin de endotel hücrelerinden prostasiklin salınımını azalttığı gösterilmiş (65).

Prostaglandin E1' in ilaç olarak adı alprostadil' dir. Konjenital kalp hastalığı ile doğan ve hastalığı ductus arteriosus kapandığı takdirde daha kötüleşecek nitelikte olan bebeklerde (Fallot tetralojisi olanlar gibi) cerrahi düzeltme yapılana kadar geçecek süre içinde kullanılır. Ductus arteriosus' un kapanmasını önler (59).

Alprostadil, Raynaud sendromu ve tromboangitis obliterans gibi periferik vasküler hastalıkların tedavisi için de yararlı bulunmuştur. Alprostadil' in damar endotelinde inflamasyonu azalttığı da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (59,67). Koroner arter stent kullanımında restenoza önlemek amaçlı stent içinin prostasiklin veya analoglarıyla çevrelenmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir (68). Endotel disfonksiyonu tüm iskemi hastalıklarında görülebilen en önemli durumlardan biri olarak görülmektedir (69).

İLAÇLARIN DOZ YANIT İLİŞKİLERİ

Bir ilacın etkisi, uygulanan doz miktarına dolayısı ile plazma ya da doku konsantrasyonuna bağlıdır. Uygulanan dozlar absise ve elde edilen yanıt yüzdeleri ordinata yerleştirilerek elde edilen eğriye doz yanıt eğrisi denir. Bu eğri kullanılan ilacın doz-yanıt ilişkisini gösterir. İlgili spesifik moleküle bağlanıp biyolojik aktivite oluşturabilen ilaca agonist, buna karşın başka bir moleküle birlikte aynı reseptörle etkileşerek biyolojik aktiviteyi önleyen ilaca antagonist ilaç denir (70). Antagonist ilaçlar kendilerine duyarlı reseptörleri işgal ederek buraya afinitesi olan ilaçların bağlanmasını dolayısı ile ortaya çıkacak etkiyi önler. Antagonist ilaç, agonist ilacın doz yanıt eğrisinin maksimum gücü aynı kalacak şekilde sağa kaymasına neden olur. Yani antagonist ilacın ilgili reseptörle etkileşim sonrası agonist ilacın aynı etkiyi ortaya çıkarması için daha yüksek dozlarda verilmesine gerek vardır (71). Bu tip antagonizmaya kompetitif antagonizma denir. Kompetitif olmayan antagonizmada ise agonistin dozu ne kadar artarsa artsın agonistin maksimal etki gücü azalmıştır (72,73).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Koroner arter bypass greft operasyonu geçiren hastalarda operasyon sırasında kullanılmayan artmış İTA greft materyalleri izole organ banyosu düzeneğinde in vitro olarak çalışıldı.

Bu çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1). Organ banyosu düzeneğinde çalışılacak olan iliomedin ve alprostadil çalışmadan sorumlu ekip tarafından alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Mart - Eylül 2013 tarihleri arasında TÜTF Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği'nde opere olan 1 Kadın, 9 Erkek, toplam 10 hasta çalışmaya rızaları alınarak dahil edildiler (EK 2).

Çalışmaya alınan hastalardan 6 tanesi diabetik, 7 tanesi hipertansif idi. Bu hastaların perioperatif verileri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm hastalara sadece Koroner Arter Bypass (KABG) operasyonu uygulanmıştır. Hastaların 9 tanesinde hem İTA, hem de safen ven, 1 tanesinde yalnızca İTA greft olarak kullanılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 53.7 yıl idi (46-68 yaşlar arası) idi.

İnternal torasik arter elektrokoter ve makas yardımı ile pediküllü olarak çıkarıldı. Titanyum hemoklip yan dalların bağlanmasında kullanıldı. İTA bifürkasyon sonrasında kesildi. Distaldeki superior epigastrik arter ve muskulofrenik arter dalları klipslendi. İTA üzerine papaverin tatbik edilmeden İTA parçası alındı. Tüm greftlerin operasyon sırasında ölçüldükten sonra artan ve bir daha kullanılmayacak olan parçaları kesilerek alındı.

Tablo 4. Hastaların peroperatif verileri

No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	EF (%)	Greft Sayısı	Sol İTA	Sağ İTA	SV	PBZ (dakika)	TBZ (dakika)
1	46	E	61	3	+	-	+	42	81
2	54	E	35	4	+	-	+	47	98
3	46	K	43	1	+	-	-	25	48
4	58	E	62	4	+	-	+	52	97
5	68	E	52	4	+	-	+	50	105
6	51	E	60	2	+	-	+	27	68
7	47	E	48	4	+	-	+	52	100
8	62	E	65	4	+	-	+	50	113
9	52	E	60	3	+	-	+	42	80
10	53	E	60	3	+	-	+	55	92

TBZ: Total bypass zamanı, **PBZ:** Parsiyel bypass zamanı, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **İTA:** İnternal torasik arter, **SV:** Safen ven, **KABG:** Koroner arter bypass greft operasyonu, (+): kullanıldı, (-): kullanılmadı.

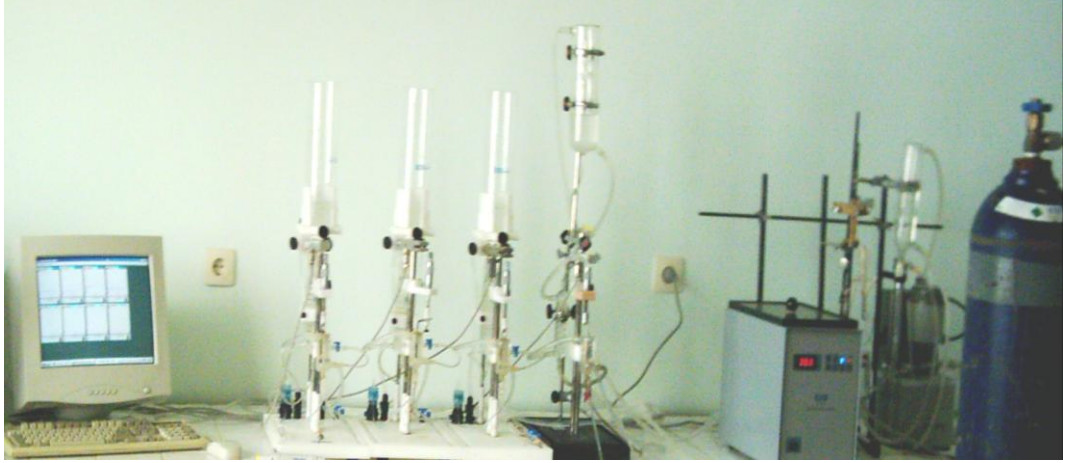
CERRAHİ TEKNİK

Hastalara premedikasyonda 10 mg morfin hidroklorür (Galen, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg diazepam (Deva, İstanbul, Türkiye) intramusküler olarak verildi. Daha sonra anestezinin devamı tedavide fentanyl citrate (Fentanyl, Abbot, North Chicago, Amerika Birleşik Devletleri: ABD) saatte 0,5 mg ve rocuronium (Esmeron, Organon, İstanbul, Türkiye) 50 mg dozlarında intravenöz yoldan verilerek elde edildi. Sağ internal juguler ven yoluyla termodilüsyon kateteri yerleştirildi (7.5 F Opticath, Abbot, North Chicago, IL, ABD). Kardiyopulmoner "bypass" (KPB)'ta roller pompa (Terumo Sarns 9000, Bloomfield, NJ ABD), membran oksijenatör (Edwards Lifesciences, Nipro, Brezilya), normotermi kullanıldı. Antikoagülasyon, 300 IU/kg dozunda kullanılan heparin (Nevparin Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye) ile elde edildi. APZ ile antikoagülasyon takip edildi. Antikoagülasyonun devamı, APZ değeri 480 saniyenin üzerinde olacak şekilde gerekli olduğunda ek dozlarda heparin verilerek sağlandı. KPB sırasında perfüzyon hızı dakikada 2.4 L/m²/dk ve üzerinde olacak şekilde ayarlandı. Bütün operasyonlar asendan aorta ve sağ atriyum (two-stage) kanülasyonu ile kurulan KPB altında yapıldı. Kanülasyonlar sonrası parsiyel "bypass'a" geçildi. Daha

sonra asendan aortanın klempelenmesi sonrası ılık hiperkalemik kan kardiyoplejisinin (% 20'si hiperkalemik kristaloid kardiyopleji solüsyonu (Plegisol, Abbot Laboratories, Chicago, IL, ABD), 10 ml KCl (Potasyum klorür %7.5, Biosel, İstanbul, Türkiye), 20 ml glutamat- aspartat (Glutamate Aspartate solution; L-monosodic monohydrate Glutamate 30 mM, L-monohydrate Aspartate 30 mM, volume q.s.p 30 mM-total 40ml, Braile Biomedicale, Sao Paulo, Brezilya), 1 amp MgSO₄ (Magnezyum sulfat %15 Biosel, İstanbul, TÜRKİYE) ve KPB cihazının arteriyel hattından alınan kanın (10 ml/kg) antegrad verilmesiyle kardiyak arrest sağlanarak total "bypass" sağlandı. Yirmi dakikalık aralarla kardiyoplejik solüsyon verildi. Distal anastomozlar sonrası aortadaki klemp kaldırılarak parsiyel "bypass'a" geçildi. Proksimal anastomozlar aortaya yan klemp (side klemp) konarak yapıldı. Sonrasında KPB'tan çıkıldı. Heparinin nötralizasyonu 1:1 oranında protamin hidroklorür (Protamine ICN, Onko, İstanbul, Türkiye) ile yapıldı. Drenlerin konması ve kanama kontrolünü takiben operasyona son verildi.

DENEY PROTOKOLÜ

Deneylerde çalışmaya katılan 10 hastada TÜTF Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde normotermik KPB ve kardiyak arrest temini ile KABG operasyonu uygulandı. Bu hastalarda İTA ve SV greft olarak kullanıldı. İTA' nın greft olarak hazırlanması aşamasında arta kalan yaklaşık 1.5 cm'lik parçaları, bu damarlar herhangi bir işleme tabi tutulmadan + 4° C Krebs solüsyonu içeren bir petri kutusuna alındı. Daha sonra TÜTF Farmakoloji AD'ındaki laboratuvara getirildi. Krebs solüsyonunun (mM) bileşimi NaCl 122, KCl 5, CaCl₂ 1.25, NaHCO₃ 25, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1, glikoz 11.5 şeklindeydi. 22°C oda sıcaklığında ışık mikroskopunda çevre dokularından temizlenerek 2 mm uzunluğunda halkalar halinde kesildi ve 37°C'de, karbojen (%95 O₂ + %5 CO₂) ile havalandırılan 10 ml'lik Krebs solüsyonu içeren organ banyosundaki platin kanca ile izometrik transducer'a (FDT10-A, COMMAT, Türkiye) bağlı bir platin askı arasına asıldı; 2 gram öngerim uygulandı. Yanıtlar dört kanallı Transducer Acquisition System (COMMAT TDA-10-A, COMMAT, Türkiye) aracılığı ile bilgisayar ortamına aktararak, POLWIN97 ve MP-36 programında kaydedildi. Dokuların ortama uyumu için her 15 dakikada bir yıkama yapıldı, öngerim 2 grama getirilerek 90 dakika beklendi. Damar endotelinin sağlamlığını test etmek için fenilefrin (10⁻⁶ M) ile submaksimal kastırılan preparatlara asetilkolin (10⁻⁶ M) uygulanarak gevşeme yanıtının olup olmadığı test edildi. Yeterli kasılma ve gevşeme yanıtı vermeyen preparatlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın yapılmasında kullanılan düzenek Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. İn vitro organ banyosu düzeneği

Deney başlangıcında ve sonunda hazırlanan parçalar uyarılarak kontrol yanıtları alındı. Deneyin sonunda alınan kontrol yanıtları, deneyin başlangıcındaki kontrol yanıtlarına göre önemli bir amplitüd azalması gösteren preparatlarda elde edilen veriler hesaplama dışı bırakıldı.

Yanıtların değerlendirilmesinde standardizasyon sağlayabilmek için, tüm yanıtlar başlangıçta elde edilen kontrol trasesindeki yanıtların yüzdesi üzerinden hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde Graphpad Prism 5 Version Demo programı kullanıldı. İstatistiksel analizi de içinde bulunduran bu program ile konsantrasyon-yanıt grafikleri elde edildi. Grafiklere non linear regresyon analizi (variable slope) uygulandı. İstatistiksel hesaplamalarda $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

DENEYDE KULLANILAN İLAÇLAR

Deneyde araştırmacıların desteği ile alınan ticari Papaverin (PPV), Prostaglandin E1 (PGE1) (İliomedin), Prostaglandin I2 (PGI2) (Alprostadil) ile Farmakoloji AD'ında mevcut olan potasyum hidroklorür (Sigma) ve fenilefrin (Sigma) kullanıldı. Bu maddelerin deneylerde gereken molarite ayarlamaları hassas terazi (Mettler Toledo, AB 304-5) ile tartılarak ayarlandı. Tüm ajanlar distile su'da çözündürülerek hazırlandı. Organ banyosunda ilaç enjeksiyonları Eppendorf ayarlanabilir pipetler (10-100 μ L, 100-1000 μ L) aracılığı ile uygulandı. İTA preparatlarında PPV, PGE1 ve PGI2' ye ait doz yanıtlar kümülatif yöntemle alındı ve doz yanıt eğrileri elde edildi. Daha sonra alınan yanıtlara göre ticari PGE1 (İliomedin) ve PGI2 (Alprostadil)' nin etkileri araştırıldı.

BULGULAR

İTERNAL TORASİK ARTER

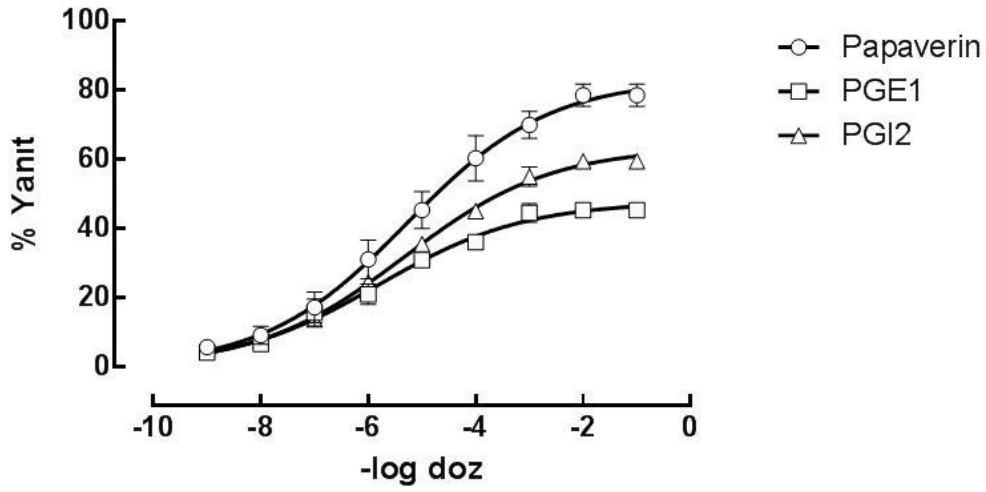
İnsan İTA'sında Papaverin, Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2 için doz yanıtları kümülatif yöntemle elde edildi. Bunun için İTA'ya organ banyosu düzeneğinde 10^{-9} M dan itibaren $10^{-2.5}$ M'a kadar artan konsantrasyonlarda Papaverin, Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2 ilavesi yapıldı (kümülatif yöntem) ve doz yanıt eğrileri elde edildi.

Organ banyosu düzeneğinde 10^{-6} fenilefrin eklenerek İTA greftlerinin submaksimal kasılması sağlandı. Ardından 10^{-9} 'dan başlayarak artan dozlarda Papaverin, PG E1 ve PG I2 eklenerek oluşan gevşemenin fenilefrin kasılmasına oranlanmasıyla, İTA greftlerinde gevşemenin doz – yanıt değerleri oluşturuldu. Her üçünde 10^{-9} M - $10^{-2.5}$ M konsantrasyon aralığında İTA'da doza bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturduğu gözlemlendi (Şekil 2).

Papaverin ile oluşturulan gevşeme yanıtının İTA greftlerinde 10^{-6} fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın % 83.21 ± 4.8 (73.67 – 92,76) olduğu tespit edildi.

PG E1 ile oluşturulan gevşeme yanıtının İTA greftlerinde 10^{-6} fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın % 47.83 ± 2.3 (43.24 – 52.42) olduğu tespit edildi.

PG I2 ile oluşturulan gevşeme yanıtının İTA greftlerinde 10^{-6} fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın % 63.58 ± 2.1 (59.29 – 67.86) olduğu tespit edildi.



Şekil 2. İnternal torasik arterde in vitro fenilefrin 10^{-6} ile oluşturulan kasılmanın Papaverin, PG E1, PG I2 ile gevşeme eğrisi

Papaverin ile oluşturulan ortalama maksimum gevşeme oranı İTA greftinde 92.76 olduğu gözlemlendi. PG E1 ile oluşturulan ortalama maksimum gevşeme oranı İTA greftinde 52.42 olduğu gözlemlendi. PG I2 ile oluşturulan ortalama maksimum gevşeme oranı İTA greftinde 67.86 olduğu gözlemlendi.

Papaverin, Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2' nin İTA grefti üzerinde oluşturdukları gevşeme yanıtı istatistiksel olarak non linear regresyon yöntemi ile değerlendirildi. Her üç ilacın oluşturdukları etki güçleri birbirlerinden farklı olarak değerlendirildi. LogEC50 değerleri Papaverin için -5.27, Prostaglandin E1 için -5.79, Prostaglandin I2 için ise -5.33 idi.

İnternal torasik arterdeki en güçlü gevşemeyi Papaverin gösterirken, bunu sırasıyla Prostaglandin I2 ve Prostaglandin E1 takip etmiştir.

TARTIŞMA

Koroner Arter Hastalığı genetik faktörler ve yaşam tarzının etkili olduğu bir hastalık olmakla beraber tedavisinde koroner arter bypass cerrahisi hala önemli bir yer tutmaktadır. Son 50 yıl içerisinde kalp cerrahisi hızlı bir gelişim göstermiştir. Bu operasyonda amaç koroner damarlarında aterosklerotik darlıkları bulunan hastaların miyokard dolaşımını arttırmaktır. Bu sayede iskemik miyokard bölgelerine yeterli kan akımı sağlanarak, bu bölgelerdeki miyokardın kasılmasına katkı sağlanmaktadır. Otojen greftlerin açık kalma oranları çıkarılma esnasında greftlerin endoteline zarar verilip verilmediği ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca postoperatif dönemde hastanın tedaviye uyumu, yaşam tarzı ve kullandığı ilaçlar da greftlerin açık kalmasında etkili olduğu görülmüştür.

İnternal torasik arter ve SV greftleri KABG operasyonlarında sıklıkla kullanılan greftlerdir. Koroner arter bypass greft operasyonunda kullanılan standart SV grefti ile İTA'nın uzun dönem sonuçlarının karşılaştırıldığında İTA'nın açık kalma oranının üstün olduğu görülmüştür (30,74). Yine aynı şekilde Lytle ve ark. İTA ve SV greftlerini aldıkları 5 ile 12 yıl arasında süren anjiyografik çalışmada İTA greftlerinin LAD' ye yapılan anastomozları sonrası 10 yıllık açık kalma oranları % 93 olarak görülmüştür. İTA greftlerinin açık kalma oranlarının çok yüksek olması arteriyel greftlere olan ilgiyi arttırmış ve diğer arteriyel greftlere de yönlendirmiştir (75). Bunun yanında karşılaştırılmalı fonksiyonel çalışmalar da yapılmıştır. Arteriyel greftlerin ven greftlerine göre kasılma ve endotelial fonksiyonlar açısından farklılıklarını göstermektedir (76,77). Ortaya çıkan bu farklılıklar greftlerin anatomik ve fizyolojik klinik özelliklerinin farklılığına dayanmaktadır. Bu durumun postoperatif greft fonksiyonu ve uzun dönem patens oranlarını etkilediği kabul edilmektedir.

Birçok arteriyel greft KAGB operasyonlarında kullanılmasına rağmen bu arterlerin en iyi şekilde nasıl kullanılacağına ilişkin net bir fikir birliği oluşmamıştır. Arteriyel greftlerin anatomik yapıları, fizyolojik ile farmakolojik reaktiviteleri ve embriyolojik kökenleri birbirinden farklıdır. Arterlerin tüm bu özellikleri değerlendirilerek fonksiyonel olarak sınıflaması yapılmıştır (78).

Anatomik açıdan incelendiğinde somatik arterler vücut duvarına kan veren arterlerdir. İTA bu tip arterlerin prototipini oluştururken interkostal arterler ve subskapular arter de bu gruba dahildir ve kontraksiyon özellikleri İTA'ya benzerlik gösterir. İEA muskuler yapıya sahip olmasına rağmen farmakolojik reaktivitesi İTA'ya benzerlik göstermektedir ve embriyolojik kökeni de İTA ile aynıdır. Bu nedenle İEA'yı tip I arterler sınıfına yerleştirmek uygundur. Tip 1 arterlerin koroner greftlemeye uygun olmasının diğer bir nedeni de; ölçü ve uzunluklarının bypass cerrahisi açısından uyumlu olmasıdır.

Splanknik arterlere baktığımızda, bu arterler visceral organların kanlanmasını sağlarlar. Tip II arterlerin prototipini sağ GEA oluştururken, inferior mezenterik arter ve splenik arterler de bu sınıfa girmektedirler. Değişik koşullarda sindirim organlarının fonksiyonlarına uyum sağlayabilmek için bu damarların akımlarında önemli değişiklikler olmaktadır. Akımları gastrointestinal sistem aktivasyonu ile artarken, adrenerjik deşarjla sonuçlanan durumlarda azalır. Bu nedenle bu tip arterler vazospazma daha eğilimlidirler.

Tip III arterler ekstremitelerde yer alırlar. Radyal arterin prototipini oluşturduğu bu gruba ulnar arter ve lateral femoral sirkumfleks arter de girmektedir. Tip III arterler somatik arterler ile karşılaştırıldıklarında vazospastik potansiyelleri daha fazladır. Tip II ve tip III arterler vazospazma daha yatkın olduklarından daha aktif farmakolojik müdahale gerektirirler (79).

Yapılan çalışmalarda arteriyel greftlerin açık kalma oranları venöz greftlere göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (80). Başka bir çalışmada yine İTA'da doğal koroner arterlere göre aterosklerozun daha geç geliştiğini göstermektedir (81). Bununla birlikte safen ven greftlerinin arteriyel dolaşım için greft olarak kullanıldığında orta ve geç dönemde aterosklerotik değişimler gösterdiği saptanmıştır (82).

İnternal torasik arter vasküler endotelinin bazı salgılar ürettiği tesbit edilmiştir. Endotelin üç türlü salgısı vardır; 1-Nitrik oksit (NO) ve prostasiklin (PGI₂). 2- Endotelin-1 ve endoperoksidon (prostasiklin H₂ ve tromboksan A₂ olarak kasılma faktörleri), 3- Endojen vasoaktif veya inaktif ürünler (anjiyotensin-1 ve bradikinin). Safen vene göre İTA'nın daha

uzun süreli açık kalmasını sağlayan önemli etmenlerden birisi İTA'nın NO ve PGI2 salgılarıdır (83,84).

Yapılan başka bir çalışmada İTA ve RA' in uzun dönem açık kalma sonuçlarının SV' e göre üstün olduğu görülmüştür (85,86). İTA küçük çaplı olup perioperatif dönemde vazospazma duyarlıdır. Greft vazospazmı KABG operasyonlarında perioperatif ve postoperatif dönemde önemli bir sorundur (87,88). Postoperatif İTA spazmı büyük hemodinamik problemlere, erken ve geç dönem greft açık kalma oranlarında sorunlara, perioperatif morbiditeye, postoperatif myokardiyal yetmezliğe ve ölüme yol açabilir (89-90). Safen ven'in spazmı çıkarılma sırasında veya postoperatif durumda oluşabilir. Postoperatif spazm nadiren görülmekle birlikte GTN (gliseril trinitrat) ile geri döndürülebildiği görülmüştür (91). Ven greftlerinin okluzyon nedenlerinin mekanizması tam olarak anlaşılamamasına rağmen, çıkarılma sırasında spazmın geri döndürülmesinde yüksek basınç kullanılması okluzyon oluşmasını destekleyici faktör olarak gösterilmektedir. Aşırı basınçla şişirmenin anlık etkisi ile oluşan endotelyum kaybı ve media hasarıdır . Bunların gecikmiş etkisi de ven duvarındaki lipid alımının artması ve patensin azalmasıdır (92-93). Safen venin çıkarılması sırasında spazmın nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, en olası sebepleri, diseksiyon ve müdahale sırasında mekanik uyarıya düz kasların cevabıdır. Safen ven greftinde olduğu gibi kullanılan diğer venöz greftlerin de aynı şekilde uzun dönem açık kalma oranları düşük bulunmuştur. Sefalik ven kullanılarak yapılan bir çalışmada, sefalik ven greftlerinin 30 aylık takiplerinde tek bypass yapılan olgularda açık kalma oranı % 57 olarak saptanırken, sequential bypass yapılan olgularda % 38 oranında açık kalma oranı olduğu görülmüştür (94).

Günümüzde İTA, koroner arter bypass cerrahisinde en sık kullanılan arteriyel olup İTA-LAD anastomozu KABG operasyonlarında altın standart haline gelmiştir. Bunun başka çok damar hastalığı bulunan olgularda arteriyel greftlerden ikinci sıklıkta radyal arter kullanılırken, venöz greftlerden de en sık safen ven kullanılmaktadır (95). Açık kalma oranları nedeniyle kliniğimizde de İTA grefti tüm olgularda kullanılmaktadır.

Yapılan başka bir çalışmada İTA akım hızı açısından bakıldığında, pediküllü ve dikkatli bir biçimde çıkarılan İTA ile vazodilator etkili farmakolojik ajanlarla desteklenmiş İTA arasında fark olmadığı ama İTA-LAD anastomozlarında vazospazmı engellemek için vazodilator ajanlara ihtiyaç duyulabileceği belirtilmiştir. Kullanılmış ve etkin sonuçlar alınmış olan bu ajanlardan bazıları nitrogliserin, papaverin, nifedipin, verapamil, diltiazem olarak sayılabilir (96,97). İTA ve RA' in distal segmenti, proksimal segmentine göre vazospazma

daha yatkındır. Bu nedenle arteriyel greftlerde vasospazma daha yatkın olan distal uçlarının kesilip atılmasının greftin açık kalma konusunda faydalı olduğu görülmüştür (98,99).

Yapılan başka bir çalışmada İTA grefti ilk çıkarıldığında sıklıkla düşük akıma sahip iken 15-20 dk sonrasında hiçbir ilaç müdahalesi olmadan akımını ikiye katladığı görülmüş. Spazmı önleyen en güçlü ajan olarak görülen Papaverin topikal ve arter çevresine uygulandığında da aynı sonucun olduğu saptanmış (100). Papaverinin kuvvetli asidik olması, endotele zarar vereceğinden intraluminal değil topikal olarak adventisya üzerine uygulanmasını gerektirir. En sık kullanılan ajanlardan biri olan papaverin, çeşitli mekanizmalarla kan damarlarını genişletme etkisine sahip ve çoğunlukla topikal olarak kullanılan non-spesifik bir vazodilatördür. Etkisini fosfodiesteraz inhibisyonu yapıp, hücre içi cGMP seviyesini arttırarak gösterir . Ayrıca hücre içine kalsiyum alımını azaltıp, hücre içinde depolanmış kalsiyum salınımını inhibe eder (101,102).

Organik nitrat grubunda olan ajanlardan nitrogliserin ve sodyum nitroprussid koroner arter bypass greft cerrahisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları, saldıkları nitrik oksit ile vasküler düz kas hücreesindeki hücre içi cGMP düzeyini arttırarak sitozolik kalsiyum seviyesini düşürürler. Böylece sitozolik kalsiyum seviyesi düşerek düz kas hücrelerinde relaksasyon olmaktadır. Yapılan çalışmalarda arteriyel greftler üzerine etkili vasodilatör oldukları saptanmıştır (103,104). Nitratlar hem depolarizan ajanlar (K^+), hem de reseptör aracılığıyla (TXA_2 reseptörleri, ET reseptörleri) oluşan vazospazmı çözmede etkili bulunmuşlardır. Fakat etkilerine karşı tolerans geliştiğinden vazospazmı önlemedeki etkileri daha azdır. Nitrogliserin vazorelaksan etkisi açısından sodyum nitroprussidden daha etkili olmakla birlikte, anjiotensin-2 ve α -adrenoseptörler aracılığıyla oluşan kontraksiyonu önlemede sodyum nitroprussid daha etkili olduğu görülmüştür (105).

Kalsiyum antagonistleri kimyasal özelliklerine göre 3 gruba ayrılırlar: dihidropiridin (nifedipin), fenilalkilaminler (verapamil), benzodiazepinler (diltiazem). Diltiazem bu üç grup arasından en zayıf etkili olanıdır. Yapılan bir çalışmada nifedipinin İTA üzerindeki relaksan etkisinin diltiazemden 15 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (106). Verapamil' in de diltiazemden daha etkili olduğu görülmüştür (107).

İloprost ve alprostadilin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, prostanoidlerden iloprost ve alprostadilin Reynaud Fenomeni olan ve iskemik değişiklikler gelişen hastalarda yaygın olarak kullanıldıkları ve iki ilaç arasında farklılıklar olduğu görülmüştür. Bu ilaçların klinik faydalarının mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da, tedavide kullanıldıklarında uzun süreli etki göstermişleridir. İloprost ve alprostadilin her ikisinin de konnektif doku hastalıkları

içerisinde yer alan Reynaud Fenomeni' nin iskemik değişikliklerinde faydalı olduğu fakat alprostadilin temin edilmesindeki kolaylık ve düşük maliyeti nedeniyle daha çok tercih edildiği görülmüştür.

Vazokonstriksiyonun nedenlerine göre, vazodilatatörlerin arteriyel greftlerdeki etkileri belirlenir. Bu durum, özellikle kalsiyum antagonistlerinin fonksiyonu göz önüne alındığında önemlidir. Kontraksiyon depolarizan ajan potasyum tarafından oluşturulduysa nifedipin ve diğer kalsiyum kanal antagonistleri relaksasyon sağlamakta oldukça etkilidirler. Bunun sebebi depolarizan ajan potasyumun kontraksiyona yol açma mekanizması olan voltaj aracılıklı kalsiyum kanallarının kalsiyum antagonistleri tarafından bloke edilmesidir.

Prostasiklinler (PG I2) bütün damar yataklarında vazodilatasyon yaparlar ve kan basıncını düşürürler. Prostasiklinlerin vazodilatör etkileri, esas olarak arteriyelleri ve prekapiller sfinkterleri genişletmelerine bağlıdır. Kapillerler ve venülleri de genişletirler. PG I2 arter şeritlerini gevşettiği halde, insan ve sıçanda ven şeritleri üzerine etkisizdirler. Prostasiklin bazı arter şeritlerinde (köpek femoral arteri gibi) bifazik etki yapar ve yüksek konsantrasyonda kasılmaya neden olur. Prostasiklin adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini inhibe ederek dolaylı vazodilatör etki de meydana getirebilir.

Prostasiklin' in antitrombotik etkinliğine olan bir etkisi fibrinolitik etkisidir. Bu etkiyi in vivo olarak oluşturur, in vitro oluşturmaz. Vücutta prostasiklinden oluşan 6-keto-PG E1 metabolitine bağlı bir etkidir. Prostasiklin veya iloprost' un i.v. injeksiyonu, doku plazminojen aktivatörünün plazma düzeyini yükseltir; ancak bunların fibrinolitik etkinliği orta derecededir ve streptokinazınki kadar yüksek değildir (59).

Chatziioannou ve arkadaşlarının ciddi istirahat ağrısı olan 10 hasta üzerinde yaptığı çalışmada Prostaglandin E1' in (Alprostadil) günlük olarak intraarteriyel infüzyonunun belirgin bir komplikasyon olmaksızın iyileştirmede çok etkili olduğu gösterilmiştir (62).

Prostasiklin' in vazodilatasyonu kontrol etmede ve trombus oluşumunu inhibe etmede önemli rolü vardır. Aynı zamanda prostasiklin analogları da pulmoner arter hipertansiyonu, Burger Hastalığı ve kritik alt ekstremité iskemisinde kullanılmaktadır. İloprost' un alt ekstremité iskemisinde anjiyojenik özelliği olduğu görülmüş (64).

İnternal torasik arter greftinin operasyon sırasındaki akut spazmı bu greftin beslediği myokardın kanlanması bozabilir ve ani kardiyak dekompanseasyona neden olabilir. Bizim çalışmamızda, izole organ banyosu düzeneğinde İTA greftinde 10^{-9} - $10^{-2,5}$ M konsantrasyon aralığında Prostaglandin E1, Prostaglandin I2 ve Papaverin çalışılmıştır. Her üçünün de 10^{-9}

M-10^{-2,5} M konsantrasyon aralığında İTA'da doza bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturduğu gözlemlendi.

Papaverin ile İTA'de oluşturulan gevşeme ortalama minimum; % 73.67, maksimum; % 92.76 oranında idi. Prostaglandin E1 ile İTA'de oluşturulan gevşeme ortalama minimum; % 43.24, maksimum; % 52.42 oranında idi. Prostaglandin I2 ile İTA'de oluşturulan gevşeme ortalama minimum; % 59.29, maksimum; % 67.86 oranında idi.

Papaverin, PG E1 ve PG I2' nin 10⁻⁹ M -10^{-2,5} M konsantrasyon aralığında İTA' de doza bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturduğu gözlemlendi.

İnternal torasik arter grefti üzerinde her üç madde ile (Papaverin, PG E1, PG I2) gevşeme yanıtı meydana gelmiştir. Oluşan bu gevşeme yanıtının Papaverin ile en güçlü olduğu gözlemlenmiştir. Bunu sırasıyla PG I2 ve PG E1 izlemiştir. LogEC50 değerleri ise; Papaverin, PG E1 ve PG I2 için sırasıyla -5.2, -5.7 ve -5.3 olarak bulunmuştur.

Bu araştırma sonucunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları gibi birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanılan, iskemiye önlediği ve iyileştirici özelliği olduğu gösterilmiş olan Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2' nin kullanımı sırasında İTA greftinde; vazokonstriksiyonun önlenmesi, greft içerisinden geçen kan akımının peroperatif ve postoperatif dönemlerde korunacağı düşünülmektedir. Böylece uzun dönem içerisinde greft açık kalma oranlarını arttırarak perioperatif mortalite ve morbiditede azalma elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Mart - Eylül 2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi kliniğinde opere olan 9 erkek, 1 kadın toplam 10 hasta çalışmaya rızaları alınarak dahil edildiler. Çalışmaya alınan hastaların altı tanesi diabetik, yedi tanesi hipertansif idi. 9 hastada da hem İTA hem de SV, 1 hastada yalnızca İTA greft olarak kullanıldı. Hastaların yaş ortalaması 53.7 yıl (46-68 yaşlar arası) idi. İTA makas ve elektrokoter yardımı ile çıkarılmıştır.

Bu hastaların İTA greftinin arta kalan ve kullanılmayacak durumdaki parçaları TÜTF Farmakoloji AD kardiyovasküler laboratuvarında in vitro organ banyosu düzeneğinde çalışılarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1- Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2' nin 10^{-9} M - $10^{-2,5}$ M konsantrasyon aralığında İTA üzerinde artan konsantrasyonlarında doza bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturduğu gözlemlendi. Gevşeme yanıtının papaverin' e göre daha zayıf olduğu gözlemlendi.

2- Papaverin ile 10^{-9} M - $10^{-2,5}$ M konsantrasyon aralığında İTA'da oluşturulan doza bağımlı gevşeme değerlerinin 10^{-6} fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın $>75.34 \pm 10,2$ olduğu tespit edildi.

3- Prostaglandin I2 ile 10^{-9} M - $10^{-2,5}$ M konsantrasyon aralığında İTA' da oluşturulan doza bağımlı gevşeme değerlerinin 10^{-6} fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın $46,50 \pm 10,40$ olduğu tespit edildi.

4- Prostaglandin E1 ile 10^{-9} M - $10^{-2,5}$ M konsantrasyon aralığında İTA' da oluşturulan doza bağımlı gevşeme değerlerinin 10^{-6} fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın $34,45 \pm 11,48$ olduğu tespit edildi.

5- İTA üzerinde oluşturulan gevşeme yanıtının Papaverin' den sonra Prostaglandin I2' de ve onu takiben Prostaglandin E1' de güçlü olduğu gözlemlendi. (LogEC50 değerleri sırasıyla -5.2, -5.7 ve -5.3 olarak bulunmuştur).

Bu araştırma sonucunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları gibi birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanılan, iskemiyi önlediği ve iyileştirici özelliği olduğu gösterilmiş olan Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2' nin kullanımı sırasında İTA greftinde; vazokonstriksiyonun önleneyeceği, greft içerisinden geçen kan akımının peroperatif ve postoperatif dönemlerde korunacağı düşünülmektedir. Yapılacak başka klinik çalışmalarla da desteklenerek, uzun dönemde greft açık kalma oranlarını arttırarak perioperatif mortalite ve morbiditede azalma elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde koroner kan akımını iyileştirme amaçlı koroner arter bypass greft operasyonları uygulanmaktadır. Kullanılan greftlerin vazospazmını önlemek açısından peroperatif ve postoperatif dönemlerde medikal tedavinin önemi büyüktür. Prostaglandinler özellikle aterosklerotik periferik arter hastalığında kullanılmakta olup, koroner arter bypass hastalığı tedavisinde de etkili olabilecekleri düşünülmüştür.

Bu çalışmanın amacı Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2' nin internal torasik arter grefti üzerine Papaverin ile karşılaştırmalı olarak etkilerini, izole organ banyosu düzeneğinde koroner arter "bypass" greft operasyonu geçiren hastalardan alınan internal torasik arter halkalarında in vitro araştırmaktır.

Mart 2013 - Eylül 2013 tarihleri arasında kliniğimizde opere olan 1'i kadın, 9'u erkek toplam 10 hasta çalışmaya alındı.

Yapılan bu çalışmada, Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2' nin 10^{-9} M - $10^{-2,5}$ M konsantrasyon aralığında internal torasik arter'de doza bağımlı gevşeme yanıtı gerçekleştirdiği gözlemlendi.

Papaverin' den sonra Prostaglandin I2' nin internal torasik arter greftindeki gevşeme yanıtının, Prostaglandin E1' e göre daha güçlü olduğu tespit edildi.

Bu araştırma sonucunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları gibi birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanılan Prostaglandin E1 ve Prostaglandin I2' nin kullanımı sırasında İTA greftinde vazokonstriksiyonun önleneceği anlaşılmıştır. Daha fazla klinik çalışmalarla da desteklenerek, uzun dönemde greft açık kalma

oranlarını arttırarak perioperatif mortalite ve morbiditede azalma elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İnternal torasik arter, safen ven, koroner arter "bypass" greft operasyonu, organ banyosu, papaverin, prostaglandin E1, prostaglandin I2.

IN VITRO EFFECTS OF PROSTAGLANDIN E1, PROSTAGLANDIN I2 AND PAPAVERINE ON INTERNAL THORACIC ARTERY GRAFTS WHICH ARE USED IN CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

SUMMARY

Coronary artery bypass graft operations are performed because of healing the coronary blood flow in cases of atherosclerotic cardiovascular diseases. Medical treatment is important in peroperative and postoperative period, for preventing the vasospasm of grafts which are used in operations. Prostaglandins are mainly used for atherosclerotic peripheral artery diseases and it is also thought to be useful in treatment of coronary artery bypass disease.

The aim of this study is to compare Prostaglandin E1, Prostaglandin I2 and Papaverine effects in isolated tissue bath manifold in vitro on internal thoracic artery graft which is taken in coronary artery bypass operation.

Ten patients (1 woman, 9 men) were enrolled in the study between March 2013 and September 2013.

In this study, on internal thoracic arteries Prostaglandin E1, Prostaglandin I2 caused dose- dependent relaxation at the concentrations between 10^{-9} M - $10^{-2,5}$ M.

After Papaverine, Prostaglandin I2 has the higher relaxation effect on internal thoracic artery graft, in compare to Prostaglandin E1.

In conclusion of this study, we determine that Prostaglandin E1 and Prostaglandin I2, which are used in treatment of cardiovascular diseases, especially in peripheral artery disease, it is possible to prevent vasoconstriction of ITA graft. In addition to support of other clinical

studies, we consider that there can be a decrease in mortality and morbidity perioperative, by increasing graft patency in long term.

Key words: Internal thoracic artery, saphenous vein, coronary artery “bypass” graft operation, tissue bath, papaverine, prostaglandin E1, prostaglandin I2.

KAYNAKLAR

1. Duran E, Halıcı Ü. Dünyada kalp-damar cerrahisinin tarihçesi. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisinde. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004. s. 3-13.
2. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary artery bypass grafts . J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:248-58.
3. Green GE, Rate of blood flow from the internal mammary artery. Surgery 1971;70:809-13.
4. He G-W, Angus JA, Rosenfeldt FL. Reactivity of the canine isolated internal mammary artery, saphenous vein, and coronary artery to constructorand dilatator substances: relavence to coronary bypass graft surgery. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12:12-22.
5. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of Coronary Artery Bypass Grafts. Ann Thoca Surg 1999;67:878-88.
6. Arsenian MA. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. Progress in Cardiovascular Diseases 1997;40(3):265-86.
7. Lawrence H. Cohn, MD. Fifty years of open-heart surgery. Circulation 2003;107:2168-70.
8. Sarıbülbül O. Kalp akciğer makinası–ekstrakorporeal dolaşım. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisinde. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi. 2004 s. 1047-74.
9. Buffolo E, Gerola LR. The evoluation of coronary artery grafting on the beating heart. In: Salerno TA, Ricci M, Karamanoukian HL, D’Ancona G, Bergsland J (Eds). Beating heart coronary artery surgery. 1st ed. New York: Futura Publishing Company Inc; 2001. ch 1, p. 3-7.
10. Lüscher TF, Diederich D, Siebenmann R. Difference between endothelium dependent relaxation in arterial conduits for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:703-7.

11. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703-7.
12. He GW, Angus JA, Rosenfeldt FL. Reactivity of the canine isolated internal mammary artery, saphenous vein, and coronary artery to constrictor and dilator substances: relevance to coronary bypass graft surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:12-22.
13. Becks CS, Leighninger DS, Reuguer R. Operations for coronary artery disease. *JAMA* 1954;156:1226-33.
14. Işık Ö, Kırallı K, Kayalar N, Göksedef D. Full arteriyel revaskülarizasyon. Duran E (Editör). *Kalp ve damar cerrahisinde. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi;. 2004. s. 1401-42.*
15. He G-W. Arterial grafts for coronary artery bypass grafting: Biological characteristics, functional classification, and clinical choice. *Ann Thorac Surg* 1999;67:277-84.
16. De Jesus RA, Acland RD. Anatomic study of the collateral blood supply of the sternum. *Ann Thorac Surg* 1995;59(1):163-8.
17. Cunningham JB, Gharavi MA, Fardin R, Meek RA. Consideration in the skeletonization technique of internal thoracic artery dissection. *Ann Thorac Surg* 1992;54(5):947-51.
18. He GW, Ryan WH, Acuff TE, Yang CQ, Mack MJ. Greater contractility of internal mammary artery bifurcation: possible cause of low patency rates. *Ann Thorac Surg* 1994;58:529-32.
19. Barner HB. Techniques of myocardial revascularization. In: Edmunds LH Jr (Ed). *Cardiac surgery in the adult. 1st edition. New York: Mc Graw-Hill Co; 1997.p.481-534.*
20. Deja MA, Wos S, Golba KS, Zurek P, Domaradzki W, Bachowski R et al. Intraoperative and laboratory evaluation of skeletonized versus pedicled internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2164-8.
21. Landymore RW, Chapman DM. Anatomical studies to support the expanded use of the internal mammary artery graft for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:4-6.
22. Carter MJ. The use of the right gastroepiploic artery in coronary artery bypass grafting. *Aust N Z J Surg* 1987;57:317-21.
23. Sims FH. Discontinuities in the internal elastic lamina: A comparison of coronary and internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1985;13:237-43.
24. Barner H.B. Technique of myocardial revascularization. In Edmunds LH Jr, (ed) *Cardiac surgery in the adult. New York: McGraw-Hill, 1997:255-94.*
25. Sims FH. A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of arteriosclerosis. *Am Heart J* 1983;105:560– 6.

26. Barner HB, Swartz MT, Mudd JG, Tyras DH. Late patency of the internal mammary artery as a coronary bypass conduit. *Ann Thorac Surg* 1982;34:408-12.
27. Kobayashi J, Tashiro T, Ochi M, Yaku H, Watanabe G, Satoh T et al. Early outcome of a randomized comparison of off-pump and on-pump multiple arterial coronary revascularization. *Circulation* 2005;112:338-43.
28. Hamilton CA, Williams R, Pathi V, Berg G, McArthur K, McPhaden AR et al. Pharmacological characterization of endothelium-dependent relaxation in human radial artery: comparison with internal thoracic artery. *Cardiovasc Res* 1999;42:214-23.
29. Sala A, Rona P, Pompilio G, Palolari A, Antona C, Biglioli B, et al. Prostacyclin production by different human grafts employed in coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1147-50.
30. Barner HB. Arteriyal grafting: Techniques and conduits. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2-5.
31. Barner HB, Standeven JW, Reese J. Twelve-year experience with internal mammary artery for coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:668-75.
32. Nishioka H, Kitamura S, Kameda Y, Taniguchi S, Kawata T, Mizuguchi K. Difference in acetylcholine-induced nitric oxide release of arterial and venous grafts in patients after coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:454-9.
33. He GW. Contractility of the human internal mammary artery at the distal section increases toward the end. Emphasis on not using the end of the internal mammary artery for grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:406-11.
34. He GW, Ryan WH, Acuff TE, Yang CQ, Mack MJ. Middle and proximal sections of the human internal mammary artery are not "passive conduits" *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ;108:741-6.
35. Chardigny C, Jebara VA, Acar C, Descombes JJ, Verbeuren TJ, Carpentier A. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation* 1993;88:115-27.
36. Katrancioğlu N, Manduz S, Tunel HA. Radial artery as a graft in coronary artery surgery. *Ç. U. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27:173-8.
37. Conkbayır I, Yanık B, Özkanlı B, Düzgün C, Hekimoğlu B. Radyal arterin greft olarak çıkarılması öncesi elin renkli Doppler US ile değerlendirilmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2003;9:377-81.
38. Reardon MJ, Conklin LD, Reardon PR, Baldwin JC. Coronary artery bypass conduits: review of current status. *J Cardiovasc Surg* 1997;38:201-9.
39. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1999;67:878-88.
40. Acar C, Jebara V, Pagny JY, et al. Five-year results of coronary artery bypass grafting using radial artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;116:981-9.

41. Işık Ö, Kırallı K, Kayalar N, Göksedef D. Full arteriyel revaskülarizasyon. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisinde. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi;2004.s. 1401-42.
42. Aydınalp A, Müderrisoğlu H. Koroner bypasslı hastalarda statin tedavisi. Tgkdc dergisi 2007;15:263-7.
43. Erentürk S, Bakır İ, Mert M, The use of gastroepiploic artery in coronary bypass operations. Tgkdc dergisi 2000;8:501-4.
44. Berdat PA, Müller K, Schmidli J, Kipfer B, Eckstein F, Immer FF, et al. Totally arterial off-pump vs. on-pump coronary revascularization: comparison of early outcome. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2004;3:176-81.
45. Van Son JA, Smedts F, Wilde PC, Pijls NH, Wong-Alcala L, Kubat K, et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. Ann Thorac Surg 1993;55:106-13.
46. Chen EP, Veledar E, Jones EL, Guyton RA, Weintraub WS. Clinical outcomes of over 800 radial artery grafts used in coronary bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2003;19;6:379.
47. Puig LB, Ciongelli W, Cividanis GVL, et al. Inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1990, 99: 251-5.
48. Schroeder E, Chenu P, Buche M, et al. Angiographic data of the epigastric artery a new conduit of myocardial revascularization. J ACC 1990;5;116.
49. Suma H, Isomura T, Hori T, Sato T. Late angiographic result of using the right gastroepiploic artery as a graft. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 123:496-8.
50. Mills NL, Dupin CL, Everson CT, Leger CL. The subscapular artery: an alternative conduit for coronary bypass. J Card Surg 1993;8:66-71.
51. Sönmez B, Arbatlı H, Demirsoy E, Yağan N, Yılmaz O, Arpaz M. Koroner arter hastalığının cerrahi tedavisi. Duran E (editör). Kalp ve damar cerrahisinde. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004. s.1355-93.
52. He GW, Yang CQ. Comparison among arteriyal grafts and coronary artery. An attempt at functional classification. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;707-15.
53. Yavuz T, Yeşildağ A, Öcal A. Modified versus traditional incision for long saphenous vein harvesting and compared effect on leg swelling and venous function. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2003;11;117-21.
54. Fuchs JCA, Mitchener JS, Hagen PO. Post-operative changes in autologous vein grafts. AnnSurg 1978;188:1-15.
55. Bourassa MG, Campeau L, Lesperance J. Changes in grafts and In coronary arterius after coronary bypass surgery. Cardiovasc Clin 1991;21(2):83-100.

56. Duran E, Doğan N, Karagöz H, Kocailik A, Süngün M. Koroner bypass cerrahisinde tümüyle arteriyel revaskülarizasyon: bilateral mamma interna ve sağ gastroepiploik arterin birlikte kullanılması. *Tgkdc dergisi* 1991;1:56-8.
57. Berdat PA, Müller K, Schmidli J, Kipfer B, Eckstein F, Immer FF, et al. Totally arterial off-pump vs. on-pump coronary revascularization: comparison of early outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:176-81.
58. Sönmez B, Arbatlı H, Demirsoy E, Yağan N, Yılmaz O, Arpaz M. Koroner arter hastalığının cerrahi tedavisi. Duran E (editör). *Kalp ve damar cerrahisinde*. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi 2004; s.1355-91.
59. Melli M, Türker K, Kayaalp O. Eikozanoidler (araşidonik asid metabolitleri) ve diğer otakoidler. Kayaalp O (editör). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. Baskı. Cilt 2. Pelikan Yayıncılık 2009; s. 1281-94.
60. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ J* 2002 Jun;66(6):529-33.
61. Mehrabi MR, Serbecic N, Tamaddon F, Kaun C, Huber K, Pacher R, Wild T, Mall G, Wojta J, Glogar HD. Clinical and experimental evidence of prostaglandin E1-induced angiogenesis in the myocardium of patients with ischemic heart disease. *Cardiovasc Res* 2002 Nov;56(2):214-24.
62. Chatziioannou A, Dalakidis A, Katsenis K, Koutoulidis V, Mourikis D. Intra-arterial prostaglandin e(1) infusion in patients with rest pain: short-term results. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:803678.
63. Viñals M, Martínez-González J, Badimon L. Regulatory effects of HDL on smooth muscle cell prostacyclin release. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 Oct;19(10):2405-11.
64. Ramli J, CalderonArtero P, Block RC, Mousa SA. Novel therapeutic targets for preserving a healthy endothelium: strategies for reducing the risk of vascular and cardiovascular disease. *Cardiol J* 2011;18(4):352-63.
65. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation* 2003 Oct 7;108(14):1676-8.
66. Haider DG, Bucek RA, Giurgea AG, Maurer G, Glogar H, Minar E, Wolzt M, Mehrabi MR, Baghestanian M. PGE1 analog alprostadil induces VEGF and eNOS expression in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 Nov;289(5):H2066-72.
67. Chen L, Cheng WL, Wang Y, Ke YN, Fan SY, Pan L, Guo YR, Li H, Guo J. Alprostadil liposome microsphere preparation stabilizes vascular plaques and inhibits intra-plaque inflammation. *Chin Med J (Engl)* 2012 Dec;125(24):4380-5.
68. Alt E, Haehnel I, Beilharz C, Prietzel K, Preter D, Stemberger A, Flidner T, Erhardt W, Schömig A. Inhibition of neointima formation after experimental coronary artery stenting: a new biodegradable stent coating releasing hirudin and the prostacyclin analogue iloprost. *Circulation* 2000 Mar 28;101(12):1453-8.

69. Zou MH, Bachschmid M. Hypoxia-reoxygenation triggers coronary vasospasm in isolated bovine coronary arteries via tyrosine nitration of prostacyclin synthase. *J Exp Med* 1999 Jul 5;190(1):135-9.
70. Wang D, Wu X, Li J, Xiao F, Liu X, Meng M. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2002;95:1134-41.
71. Dökmeci İ. İlaç etkileri ve etkileşimleri. Dökmeci İ (Editör). *Farmakoloji temel kavramlar*. Birinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2000; s.107-18.
72. Misalse C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78:189-225.
73. Mert M, Yildiz CE, Arat-Ozkan A, Bakir I, Bakay C. Mid to long-term results of circumflex coronary artery revascularization with left internal thoracic artery grafts. *Jpn Heart J* 2004;45:23-30.
74. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
75. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248-58.
76. Dignan RJ, Yeh T, Dyke CM, Lee KF, Lutz HA, Ding M, et al. Reactivity of gastroepiploic and internal mammary arteries: relevance to coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:116-23.
77. He G-W, Acuff TE, Yang C-Q, RyanWH, Mack MJ. Functional Comparison between the human inferior epigastric artery and internal mammary artery: similarities and differences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:13-20.
78. Martin W, Furchgott RF, Villani GM. Phosphodiesterase inhibitors induce endothelium-dependent relaxation of rat and rabbit aorta by potentiating the effects of spontaneously released endothelium-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:539-47.
79. Muneretto C, Bisleri G, Negri A, Manfredi J, Metra M, Nodari S. Total arterial myocardial revascularization with composite grafts improves results of coronary surgery in elderly: a prospective randomized comparison with conventional coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:1129-33.
80. Cho KR, Kim JS, Choi JS, Kim BK. Serial angiographic follow-up of grafts one year and five years after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2006;29:511-6.
81. Wei W, Floten HS, He G-W. Interaction between vasodilators and vasopressin in internal mammary artery and clinical significance. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:516-22.
82. Singh RN. Atherosclerosis and the internal mammary arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1983;6:72-7.

83. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Natura* 1980;288:373-6.
84. Chaikhouni A, Cravvford FA, Kochel PJ, Olanoff LS, Halushka PV. Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:88-91.
85. Montes FR, Echeverri D, Buitrago L, Ramirez I, Giraldo JC, Maldonado JD, et al. The vasodilatory effects of levosimendan on the human internal mammary artery. *J Thorac Anesth Analg* 2006;103:1094-8.
86. Wei W, Floten HS, He G-W. Interaction between vasodilators and vasopressin in internal mammary artery and clinical significance. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:516-22.
87. He G-W, Rosenfeldt FL, Buxton BF, Angus JA. Reactivity of human isolated internal mammary artery to constrictor and dilator agents. Implications for treatments of internal mammary artery spasm. *Circulation* 1989;80(suppl 1):141-50.
88. Lin PJ, Chang C-H, Pearson PJ, Tzen K-Y, Chu J-J, Chang J-P, et al. Thromboxane A₂: An endothelium-derived vasoconstrictor in human internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1993;56:97-100.
89. Hata M, Shiono M, Orime Y, Yagi S, Okumura H, Kimura S, et al. Clinical results of coronary artery bypass grafting with use of the internal thoracic artery under low free flow conditions. *J Thoracic and Cardiovasc Surg* 2000;119:125-9.
90. He G-W, Buxton BF, Rosenfeldt FL, Angus JA, Tatoulis J. Pharmacologic dilatation of the internal mammary artery during coronary bypass grafting. *J Thoracic and Cardiovasc Surg* 1994;107:1440-4.
91. Webb JG, Aldridge HE, Fulop J, Haq A. Aortocoronary saphenous vein graft spasm inducing ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1989;117:485-6.
92. Angelini GD, Passani SL, Breckenridge IM, Newby AC. Nature and pressure dependence of damage induced by distension of human saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Cardiovasc Res* 1987;21:902-7.
93. Cambria RP, Megerman J, Abbott WM. Endothelial preservation in reversed and in situ autogeneous vein grafts: a quantitative experimental study. *Ann Surg* 1985;202:50-5.
94. Licht P, Jacobsen E, Lerbjerg G, Andersen P. Cephalic veins in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1996;10: 327- 30.
95. Mussa S, Choudhary BP, Taggart DP. Radial artery conduits for coronary artery bypass grafting: current perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129: 250-3.
96. Nilia M, Stamler A, Sulkes J, Vidne BA. Preparation of the internal thoracic artery by vasodilator drugs: is it really necessary? A randomized double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1999;16:560-3.
97. Chanda J, Canver CC. Reversal of preexisting vasospasm in coronary artery conduits. *Ann Thorac Surg* 2001;72:476-80.

98. Chowdhury K, Airan B, Mishra K. Histopathology and morphometry of radial artery conduits: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1614-22.
99. Gomez-Alvis A, Rebolledo A, Milesi V, Raingo J, Sanz N, Tommasi J, et al. Cardiac and vascular effects of diltiazem, dobutamine and amrinone, drugs used after myocardial revascularization. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:893-900.
100. Sivalingam S, Levine A, Dunning J. What is the optimal vasodilator for preventing spasm in the left internal mammary artery during coronary arterial bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005 Aug;4(4):365-71.
101. Huddart H, Saad KHM. Papaverine-induced inhibition of electrical and mechanical activity and calcium movements of rat ileal smooth muscle. *J Exp Biol* 1980;86:99-114.
102. Brading AF, Burdyga TV, Scripnyuk ZD. The effects of papaverine on the electrical and mechanical activity of the guinea-pig ureter. *J Physiol* 1983;334:79-89.
103. He GW, Yang CQ. Use of verapamil and nitroglycerin solution in preparation of radial artery for coronary grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:610-4.
104. He GW, Shaw J, Yang CQ. Inhibitory effects of glyceryl trinitrate on α -adrenoceptor mediated contraction in the internal mammary artery. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:236-43.
105. He GW, Yang CQ, Gately H. Potential greater than additive vasorelaxant actions of milrinone and nitroglycerin on human conduit arteries. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:101-7.
106. He GW, Yang CQ. Comparison of nitroprusside and nitroglycerin in inhibition of angiotensin II and other vasoconstrictor-mediated contraction in human coronary bypass conduits. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:361-7.
107. He G-W, Rosenfeldt F, Buxton B, Angus JA. Reactivity of human isolated internal mammary artery to constrictor and dilator agents. Implications for treatment of internal mammary artery spasm. *Circulation* 1989;80:141-50.
108. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Papa ND, Maglione W, Comina DP, Maioli C. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol* 2004;33(4):253-6.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU		TÜTF-GOKAEK 2013/33	
	PROTOKOL ADI		Koroner Arter Bypass Operasyonlarında Greft Olarak Kullanılan İnternal Torasik Arter Üzerine Prostaglandin E1, Prostaglandin E2 ve Papaverin Etkilerinin İn Vitro Karşılaştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI		Prof. Dr. Suat CANBAZ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ			
	DESTEKLEYİCİ			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12/ 14			
	Tarih: 05.06.2013			
Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Suat CANBAZ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ganime MISIRLIOĞLU'nun tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın adının "Koroner Arter Bypass Operasyonlarında Greft Olarak Kullanılan İnternal Torasik Arter Üzerine Prostaglandin E1, Prostaglandin E2 ve Papaverin Etkilerinin İn Vitro Karşılaştırılması" şeklinde değiştirilmesinin uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÇALIŞMA ESASI Helsingin Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi				

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2013/33	
	PROTOKOL ADI	Koroner Arter Bypass Operasyonlarında Greft Olarak Kullanılan İnternal Torasik Arter Üzerine Prostaglandin E1, Prostaglandin E2 ve Papaverin Etkilerinin İn Vitro Karşılaştırılması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Suat CANBAZ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 04/ 10		
	Tarih: 13.02.2013		
Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Suat CANBAZ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ganim MISIRLIOĞLU'nun tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.02.2013 tarih ve 04/10 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, TÜBAP) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa (505) 921 12 08 numaralı cep telefonundan Dr. Ganime MISIRLIOĞLU'na başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın bilimsel adı:

Koroner arter bypass operasyonlarında greft olarak kullanılan internal torasik arter üzerine Prostaglandin E1, Prostaglandin I2 ve Papaverin etkilerinin *in vitro* karşılaştırılması

b. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:

Kalbi besleyen damarlarının tıkanması durumunda yapılan baypas ameliyatlarında kullanılan meme atardamarının işlevleri üzerine, damarları gevşeten bazı ilaçların (PGE1, PGI2 ve Papaverin) etkilerinin laboratuvar ortamında incelenmesi

c. Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:

Prof. Dr. Suat CANBAZ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, EDİRNE

d. Araştırmanın içeriği:

Bu araştırma, baypas ameliyatlarında kullanılan meme atardamarının kasılma ve gevşeme yanıtlarının bazı damar gevşetici ajanlar tarafından nasıl etkilendiğini araştıran deneysel bir çalışmadır.

e. Araştırmanın amacı:

Kalp damarlarının tıkanması durumunda yapılan ameliyatlarda kullanılan meme atardamarının uzun dönem açık olarak kalıp, işlev görebilmesi için o damarın kasılma ve gevşeme özellikleri önem taşımaktadır. Ameliyat sırasında kullanılan damarlarda farklı nedenlerle oluşan kasılmalar erken çözülmez ise damarın kısa ve uzun dönemde açık kalması olumsuz etkilenebilir. Bu sebeple ameliyat sırasında ve sonrasında kullanılan ilaçların etkilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Gerektiğinde uygun damar açıcı ilaçları tercih ederek damardan geçen kan akımını artırabilir ve damardaki hasarlar en aza indirilerek damarların uzun dönem açık kalması sağlanabilir. Böylece bu hastalarda sonradan takılan bu damar açık kalırsa daha uzun yaşam süresi elde edilebilir. Bizim çalışmamızda kullanacağımız PGE1, PGE2 ve papaverin adlı ilaçların kalp ameliyatlarında kullanılan damarlar üzerindeki etkileri daha iyi bilinirse bundan sonraki dönemde bu ameliyatı olan hastaların yaşam süresinin artmasına katkısı olabilir.

e. Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb.):
Tıpta uzmanlık tezi, Laboratuvar ortamında deneysel çalışma

f. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:
01.03.2013, 6 ay

g. Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:
10 gönüllü (Kullanılacak damar sayısı 10)

h. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:

Çalışmada incelenmesi amaçlanan ilaçların damar üzerindeki etkilerinin gözlenebilmesi için, laboratuvar ortamında yaşatılacak ve ilaçların üzerinde deneneceği damar dokularına gereksinim duymaktayız. Bu nedenle, katılımcılardan bu çalışmada kullanılacak dokuları bağışlamalarını talep etmekteyiz. Bu çalışma için bağışlanacak dokular, söz konusu ameliyat sırasında alınmış, arta kalan ve imha edilecek dokulardır. Bu dokularda yapılacak araştırmada elde edilecek sonuçlar, benzer nedenle ameliyat olacak diğer hastalar açısından önemli bir bilgi sağlayabilecektir.

i. Araştırmada uygulanacak yöntemler:

Trakya Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi ve Kardiyoloji kliniğine başvuran hastalar arasından Kardiyoloji-Kalp Damar Cerrahisi Ortak Konseyi tarafından operasyon gerekliliği konularak ameliyat edilen hastaların ameliyatta kullanılan meme atardamarının, artmış ve ameliyatta herhangi bir işlem amacıyla kullanılmayacak durumda olan parçaları alınacak ve Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarına nakledilecektir. Bu dokulara izole organ banyosu adı verilen ve vücut koşullarına benzetilen bir deney ortamında yukarıda bahsedilen ilaçlar uygulanarak, söz konusu ilaçlara dokunun yanıtı kaydedilecektir. Elde edilen yanıtlar istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılacaktır.

2. Uygulama Sırasında Karşılaşılabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:

Bu çalışmada sizden alınacak dokular, zaten geçireceğiniz operasyon nedeniyle operasyon sırasında sizden alınmış, arta kalan ve imha edilecek dokulardır. Bu nedenle, bu çalışmaya katılmanız size ilave herhangi bir risk getirmeyecek ve size bu çalışma nedeniyle herhangi bir girişimde bulunulmayacaktır.

3. Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Bu çalışma elde edilen verilerin size bir yarar sağlaması söz konusu değildir. Ancak, elde edilecek sonuçların gelecekte benzer bir ameliyat geçirecek olan hastalar için yararlı olabilmesi söz konusudur. Sizin dokunuzdan elde edeceğimiz sonuçlar bilimsel bilgi birikimine önemli bir katkıda bulunabilecektir.

4. Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:

Çalışmamızda sadece artan dokularınızı vermeniz gerektiğinden ve size herhangi bir tedavi veya girişim uygulanmayacağından, bu çalışmayı tam karşılayan alternatif bir yöntem yoktur. Bu çalışma, insan dokusuna benzeyen (ama tamamen aynı olmayan) hayvan dokularında da gerçekleştirilebilir ve bu yönde yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur. Ne yazık ki, hayvan dokularında elde edilen sonuçlar insana tam olarak uyarlanamamaktadır. Bu yüzden benzer çalışmaların insan dokusunda gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.

5. Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmamızda size herhangi bir tedavi verilmeyeceğinden ve herhangi bir girişimde bulunulmayacağından, bu çalışmaya katılmanız hiç bir risk taşımamaktadır; bu nedenle herhangi bir zarar oluşması mümkün değildir.

Riskler ve zararlar konusunda herhangi bir endişeniz veya sorunuz olduğu takdirde başvurabileceğiniz kişinin adı-soyadı, unvanı, görev yeri ve telefon numarası aşağıda bildirilmiştir:

Suat CANBAZ, Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, EDİRNE, (506) (506 32 78)

6. Araştırma Giderleri ve Bütçesi:

Araştırmanın bütçesi 25.000 TL'dir. Bütçedeki bazı laboratuvar cihazlarının temini için kullanılacaktır.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma: Bu çalışmaya katılmak veya katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılmayı reddetseniz bile size uygulanacak tedavi ve göreceğiniz bakım hizmeti değişmeyecektir. Çalışmadan istediğiniz zaman, herhangi bir gerekçe göstermeden ayrılabilirsiniz. Çalışmadan ayrılmanız da size uygulanacak tedavi ve göreceğiniz bakım hizmetini değiştirmeyecektir. Sorumlu araştırmacı, gerekli gördüğü takdirde sizi çalışma dışında bırakabilir.

8. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Kimliğiniz sadece araştırma ekibi tarafından bilinecek ve çalışma süresince ve sonrasında kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışma süresince yapılacak işlemler, size verilen bir kod numarası kullanılarak gizlilik sağlanacaktır. Kod numaralarının hangi gönüllüyü ifade ettiği bilgisi, sadece sorumlu araştırmacıda olacaktır. Kimliğiniz, bu çalışmadan ortaya çıkan hiçbir rapor, tez veya yayında açıklanmayacaktır.

9. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?

Talep ettiğiniz takdirde çalışma sonunda sizden elde ettiğimiz sonuçlar konusunda bilgilendirilme hakkına sahipsiniz.

- ☐ Çalışma sonuçlarından haberdar edilmek istiyorum.
- ☐ Çalışma sonuçlarından haberdar edilmek istemiyorum.

10. Alınacak dokuların saklanması ve imha edilmesi?

Sizden alacağımız dokular saklanmayacak, aynı gün içinde laboratuvarda çalışılacak ve çalışma sonunda biyolojik atık sistemine verilecektir. Dokularınız, onay verdiğiniz bu çalışma dışında başka herhangi bir çalışmada kullanılmayacaktır.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağılı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmedigimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih: