

**NKÜBAP.00.20.AR.12.12 nolu proje**

**İzole Organ Banyosu Düzeneginde Esmolol'ün Koroner Arter Bypass Operasyonu Sırasında Kullanılan Radyal Arter, Safen Ven ve Mammariyan Arter Üzerine Etkilerinin İncelenmesi**

**Yürütücü : Doç. Dr. ÖZCAN GÜR**

**Araştırmacı: Doç. Dr. SELAMİ GÜRKAN**

**Doç. Dr. Semil Selcen GÖÇMEZ**

**TEKİRDAĞ - 2014**

## **ÖNSÖZ**

Bu araştırma projesinin Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Olup NKÜBAP.00.20.AR.12.12 proje numarası ile NKU-BAP tarafından desteklenmiştir. Projenin hazırlanmasında ve tamamlanmasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm, değerli eşim sayın Yrd. Doç. Dr. Demet GÜR'e, çalışma arkadaşım Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda çalışmakta olan öğretim üyesi "Değerli Dostum" sayın Doç. Dr. Selami GÜRKAN ve Farmakoloji Anabilim Dalı'nda çalışmakta olan sayın Doç. Dr. Semil Selcen GÖÇMEZ'e laboratuvar çalışmalarında yardımlarını gördüğüm, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalındaki sayın Ass. Dr. Mehmet Okan DONBALOGLU'NA teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGE VE KISALTMALAR.....</b>	<b>4</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>6</b>
<b>GİRİŞ.....</b>	<b>7</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	
<b>TARİHÇE.....</b>	<b>3</b>
<b>GREFTLER.....</b>	<b>5</b>
<b>ESMOLOL VE ETKİLERİ.....</b>	<b>13</b>
<b>İLAÇLARIN DOZ YANIT İLİŞKİLERİ.....</b>	<b>14</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>15</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>21</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>35</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>37</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>41</b>
<b>EKLER</b>	

## TABLO VE ŞEKİL LİSTELERİ

**Tablo 1.** Arteriyel Greftler

**Tablo 2.** Arteriyel greftlerin fonksiyonel sınıflaması

**Tablo 3.** Arteriyel ve venöz greftlerin temel histolojik özellikleri

**Tablo 4.** Hastaların preoperatif ve peroperatif verileri

**Resim 1.** Esmolol Hidroklorür'ün kimyasal yapısı

**Resim 2.** Organ Banyosu Düzenegi

**Resim 3.** ITA greftinde esmolol konsantrasyon-cevap eğrileri

**Resim 4.** RA greftinde esmolol konsantrasyon-cevap eğrileri

**Resim 5.** SV greftinde esmolol konsantrasyon-cevap eğrileri

**Resim 6.** ITA, RA ve SV greftlerinde esmolol konsantrasyon –cevap eğrileri

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>APZ</b>	: Aktive Edilmiş Pıhtılaşma Zamanı
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>GEA</b>	: Gastroepiploik Arter
<b>İEA</b>	: İnférieur Epigastrik Arter
<b>İTA</b>	: İnternal Torasik Arter
<b>KABG</b>	: Koroner Arter "Bypass" Greft
<b>KPB</b>	: Kardiyopulmoner Bypass
<b>LAD</b>	: Left Anterior Dessending
<b>L-NAME</b>	: N <sup>G</sup> -L-arjinin-metil ester
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>PB</b>	: Parsiyel Bypass
<b>RCA</b>	: Right Coronary Artery
<b>SV</b>	: Safen Ven
<b>SNP</b>	: Sodyum Nitroprussid
<b>SPA</b>	: Süperior Pulmoner Ark
<b>TB</b>	: Total Bypass

## ÖZET

### GİRİŞ:

Koroner arter hastalığı bulunan olgularda beta bloker kullanımı tüm klavuzlar tarafından önerilmektedir. Çalışmamızda selektif beta bloker olan esmolol'un koroner bypass operasyonu sırasında kullanılan greftler üzerine olan in vitro etkilerinin izole organ banyosu düzeneğinde etkilerinin incelenmesi planlanmıştır.

### MATERYEL VE METOD

Çalışmamızda ocak 2013-2015 arasında kliniğimizde opere olan 15'i kadın 15'si erkek toplam 30 hasta çalışmaya alındı. Yapılan bu çalışmada, esmolol  $10^{-8}$  M - $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında izole organ banyosu düzeneğinde radyal arter, safen ven ve mammariyan arter greftleri üzerinde fenilefrin  $10^{-6}$  ile elde edilen submaksimal kasılma yanıtlarına verdiği gevşeme yanıtları açısından karşılaştırılarak değerlendirildi.

### SONUÇ:

Safen ven grefti esmolol  $10^{-4}$  maksimum konsantrasyonunda fenilefrin ile elde edilen submaksimal kasılmanın %39.37'si kadar gevşerken bu oran radyal arterde 47.75, mammariyan arterde ise 47.27 olarak saptanmıştır. Arteriyel greftler arasında esmolol ile elde edilen gevşeme yanıtları arasında anlamlı fark saptanmaz iken safen ven greftleri ile arteriyel greftler arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $P < 0.05$ ).

### TARTIŞMA:

Bu araştırma sonucunda intraoperatif, perioperatif yada postoperatif esmolol perfüzyonu ile internal torasik arter, radyal arter ve safen ven greftlerinde vazospazm gelişiminin önlenilebileceğini ve perioperatif morbidite ile mortalitede azalma, uzun dönemde ise daha iyi greft açık kalma oranları elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** İnternal torasik arter, radyal arter, safen ven, koroner arter "bypass" greft operasyonu, esmolol

## SUMMARY

### **Aim:**

Beta blocker usage recommending for patient with coronary artery disease patients. The aim of the study is to evaluate the in vitro effects of beta-1 selective blocker ‘‘esmolol’’ on internal thoracic artery, radial artery and saphenous vein grafts using the tissue bath.

### **Material and methods:**

In our study, Thirty (30) consecutive patients (15 women and 15 men) were enrolled in the study between January 2013 and 2015. We investigate esmolol vasorelaxation effect between  $10^{-8}$  -  $10^{-4}$  M dosage at coronary artery bypass grafts.

### **Results:**

When the three grafts are compared on the basis of vasorelaxation response, the saphenous vein group had significantly lower relaxation response compared to the radial artery and internal thoracic artery groups (%39.37, 47.75, 47.27).

### **Conclusion**

Based on the results of the study, we conclude that, esmolol infusion in the perioperative period is mandatory to diminish the vasospasm of internal thoracic artery, radial artery and saphenous vein grafts, and hence improve perioperative and long term mortality and morbidity.

**Key words:** internal thoracic artery, radial artery, saphenous vein, coronary artery by-pass graft operation, lidocaine

## GİRİŞ

Aterosklerotik koroner arter hastalığı bulunan olgularda revaskülarizasyon yöntemleri olarak stent, balon anjioplasti, koroner arter bypass cerrahisi (CABG) gibi yöntemler kullanılmaktadır. CABG operasyonu sırasında ve sonrasında hipertansiyon çok sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Oluşan bu hipertansiyon'dan artmış olan epinefrin ve norepinefrin düzeyleri sorumlu tutulmaktadır (1,2). Ayrıca artmış olan epinefrin ve norepinefrin düzeyleride bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (3). Oluşan bu hipertansiyonun tedavisinde metoprolol sülfat, esmolol hidroklorür, isosorbit mononitrat ve nitroprusid sodyum perfüzyonları kullanılmaktadır. Verilen bu ajanların greftler üzerine olan etkileri tam olarak bilinmemektedir. CABG operasyonlarında greft olarak internal torasik arter (ITA), radyal arter (RA) ve safen ven kullanılmaktadır. İlk kullanılan greft safen ven (SV) greftidir. Zaman içinde internal torasik arter (ITA) greftinin uzun dönem açık kalma oranlarının SV greftine göre belirgin olarak üstün bulunmasıyla İTA greft kullanımı da süreklilik kazanmıştır. İTA greftinin bu başarısı ardından arteriyal greftlerin venöz greftlere göre üstün olup olmadığı sorusunu akla getirmiş ve beraberinde arteriyal greftler kullanılmaya ve yeni arteriyal greftler araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla 1973 yılında Carpentier ilk olarak radyal arter (RA) greftini kullanmış fakat erken dönem açık kalma oranlarının %65 civarında çıkması üzerine radyal arter kullanımından vazgeçmiştir. Radial arter greftleri 1990' lı yılların başlarında yapılan koroner anjiografilerde açık olduğunun gözlenmesi bu greftleri tekrar gündeme almıştır (4). Koroner arter "bypass" greft operasyonu sırasında diğer kullanılan greftler gastroepiploik arter (GEA), inferior epigastrik arter (İEA), lateral kostal arter ve torakodorsal arterden biri veya birkaçı otojen greft olarak tercih edilmektedir (5).

Çalışmamızda hipertansiyon ve ritm kontrolü amacıyla peroperatif dönemde kullanılan esmolol hidroklorürün koroner greftler üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

## **GENEL BİLGİLER**



## TARİHÇE

Koroner arter "bypass" greft cerrahisi tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Koroner dolaşımı iyileştirmeye yönelik ilk kardiyak girişimler 1900'lü yılların 4.dekadına dayanmaktadır. Kanada'lı cerrah Vineberg 1946'da İTA'yı miyokard içinde açtığı tünele anastomoz etti. İnternal torasik arter ilk defa 1958 yılında Longmire ve asistanı tarafından sağ koroner arter endarterektomi sırasında koroner arterin onarılamayacak kadar hasar görmesi üzerine bu bölgeye "bypass" yapmak amacıyla kullanıldı. 1961 yılında Goetz sağ İTA - sağ koroner arter anastomozunu yaptı. Daha sonra Kolessov sol torakotomi ile sol İTA'yı, sol ön inen artere (LAD) anastomoz etti. Green 1965 yılında, İTA-LAD anastomozunu uyguladı ve bu çalışma ile bu tip anastomozun insanlarda uygulanabileceğini ve uzun dönem açıklığın mümkün olduğunu gösterdi (4).

Kalp cerrahisi sırasında cerrahi tekniklerin başarıyla uygulanabilmesi, genellikle sahanın kansız ve hareketsiz olmasını gerektirir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonunu geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinası denir. Kalp akciğer makinesini Gibbon 1937 yılında icat etmiştir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinasıyla sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner "bypass" denir. Kardiyopulmoner "bypass" ve ekstrakorporeal dolaşım, açık kalp cerrahisinin yanısıra bazı intrakranial ameliyatlarda, kan değişimi uygulamalarında (eritroblastosis fetalis), pulmoner embolektomide, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organ transplantasyonlarında, vena kavanın rezeksiyonu sırasında, donma nedeniyle hastanın ısıtılmasında ve kemoterapötiklerin verilmesi sırasında izole ekstremitte perfüzyonunda da kullanılabilen bir yöntemdir.

Kardiyopulmoner "bypassda" ana prensip hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, ısıtılıp-soğutulması ve oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek tekrar hastaya geri döndürülmesidir. Kalp akciğer makinasının temel bileşenleri şunlardır: 1- Kalpten veya büyük venlerden kanı toplayan venöz kanüller; 2- Cerrahi sahadaki kanın aspire edilmesini ve bu kanın yeniden sisteme kazandırılmasını sağlayan emici bir sistem (suction); 3- Kalp odalarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem (ven); 4- Venöz kanüllerden ve diğer emici sistemlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar ; 5- Kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir oksijenatör; 6- Kanın soğutulup ısınmasını sağlayan bir ısı değiştirici makine; 7- Kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa;

8- Sisteme karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği filtre sistemi; 9- Oksijenlenmiş ve filtre edilmiş kanı hastanın arteriyel sistemine ileten arteriyel kanüller; 10- Sistem işleyişinin ve kanül basınçlarının izlenebildiği bir monitor sisteminden oluşur.

Kalp akciğer makinası, bu ana yapılar yanında 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. Ayrıca cerrahi sahadan çekilen dilüe kandaki kan elemanlarının yıkanıp konsantre edilmesi ve bir filtreden geçirilerek hastaya geri verilmesini sağlayan bazı sistemler (cell saver sistemi) de kalp akciğer makinası bileşenleri arasında sayılabilir. Bu sistem ve bileşenleri genellikle polikarbonat, polietilen, paslanmaz çelik, titanyum, polivinilklorid, teflon, silikon ve poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immünojenitesi az olan biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden imal edilmektedir. Kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen türbülans, staz ve kanda oluşturduğu kimyasal etkiler en aza indirilmiştir.

1962'de koroner arteriyografinin ilk kez Cleveland Klinik'te Sones ve Shirley tarafından geliştirilmesinden sonra KABG operasyonları üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. 1964'de 42 yaşında koroner endarterektomi yapılan bir hastaya zorunluluktan dolayı SV ile "bypass" yapılmış ve Johnson'ın yaptığı bu anastomoz ilk başarılı koroner "bypass" sayılır. Bu dönemden sonra SV yaygın kullanım alanı bulmuştur. Takip eden yıllarda İTA greftinin SV greftlerine olan üstünlüğünün gösterilmesiyle beraber ilgi artmış olsa da 1980'li yılların başlarında İTA kullanımını %13 civarındaydı. Zaman içinde arteriyel greftlere olan ilgi artmış ve alternatif arteriyel greftler aranmaya başlanmıştır. Diğer arteriyel greftlerin İTA ile kombine olarak kullanıldığı, böylece tam arteriyel revaskülarizasyonun sağlandığı operasyonlar yapılmıştır. Günümüzde çok sayıda merkezde, cerrahın tercihinine göre farklı greft seçimleriyle revaskülarizasyon prosedürleri uygulanmaktadır.

## **GREFTLER**

### **Arteriyel Greftler ve Özellikleri**

İnternal torasik arter KABG operasyonlarında en sık kullanılan greft olmasının nedeni, venöz greftler ile karşılaştırıldığında uzun dönem açıklık oranlarının daha yüksek olmasıdır (6). KABG operasyonlarında İTA ve SV en sık kullanılan greft olmakla beraber bunların dışında kullanılan birçok otojen ve arteriyel greftler mevcuttur. Koroner arter "bypass" greft operasyonlarında kullanılan greftler Tablo 1'de görülmektedir.

Koroner arter "bypass" greft operasyonlarında kullanılan arteriyel greftler fonksiyonel olarak üç tipe ayrılır (Tablo 2). KABG operasyonlarında kullanılan arteriyel greftler ile venöz greftler arasında uzun dönem açıklık oranlarını etkileyecek temel histolojik farklılıklar bulunmaktadır. Arteriyel ve venöz greftlerin temel histolojik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir (9-10).

**Tablo 1. Arteriyel Greftler (10)**

İnternal Torasik Arter ( Sol ve Sağ )
Radiyal Arter
Sağ Gastroepiploik Arter
İnferior Epigastrik Arter
Splenik Arter
Subskapular Arter
İnferior Mezenterik Arter
Lateral Femoral Sirkumfleks Arter'in İnen Dalı
Ulnar Arter
ostal Arter

**Tablo 2. Arteriyel greftlerin fonksiyonel sınıflaması (10)**

<b>Tip 1</b>	<b>Tip 2</b>	<b>Tip 3</b>
Somatik Arterler	Splanknik Arterler	Ekstremitte Arterleri
Az Spastik	Spastik	Spastik
İnternal torasik arter İnferior epigastik arter Subskapular arter	Gastroepiploik arter Splenik arter İnferior mezenterik arter	Radiyal arter Ulnar arter Lateral sirkumfleks arter

**Tablo 3. Arteriyel ve venöz greftlerin temel histolojik özellikleri (10)**

	<b>Ven</b>	<b>Arter</b>
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
İnternal elastik membran	Gelişmemiş	İyi gelişmiş
Mediya	İnce	Kalın
Elastik Lamina	Yok	Var
Mediyal düz kas hücreleri	Az sirküler ve longitudinal yerleşim, kollajenle geniş olarak ayrılmış dizilim	Sirküler yerleşim, kollajen, 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 lümen
EDRF salgılama	Yok	Var
Maruz kalınan basınç	Düşük (venöz)	Yüksek (sistemik)

\*EDRF = endotel kaynaklı gevşetici faktör.

**İnternal torasik arter (İTA):** Her iki İTA, subklavyan arterin ikinci dalı olan tiroservikal 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. İki yandaş ven İTA'ya eşlik eder ve proksimalde birleşerek İTA'nın medial kısmında seyreden, sonuçta kendi tarafındaki brakiosefalik vene dökülen tek bir ven oluştururlar. İnternal torasik arter kaburgaların kırık kısmının hemen altında seyrederek ve pariyetal plevra ile örtülüdür. Arter ve plevra arasında 3. kostal kırıktağa dek derin bir

fasyal tabaka vardır. Her iki arter arasındaki tek fark, sol İTA'nın proksimal kısmının göğüs duvarına çok yakın seyretmesine karşılık sağ İTA'nın proksimal kısmı ile kotlar arasında kalınlığı 1 cm'ye kadar ulaşabilen bağ dokusunun bulunmasıdır. Bu farklılığın her iki taraftaki subklavyan arterlerin anatomik yapısının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Sol subklavyan arter direkt olarak aortadan çıkarken, sağ subklavyan arter innominate arterden çıkmaktadır.

Mediyan sternotomi sonrası sternal retraktör ile İTA'nın alınacağı sternal kısım yukarı kaldırılır. 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 İTA çıkarılır. İnterkostal kas fasyasından ve kostal kartilajdan pediküllü olacak şekilde ayrılır (11). Sistemik heparinizasyonu takiben internal torasik arterin kesilmesi bifürkasyonun distalinden yapılır. Muskülofrenik ve süperior epigastrik arterlere klips konulur. Proksimalde ise subklavyan ven ön yüzüne kadar disseksiyon gerçekleştirilir.

İnternal torasik arter, beraberinde bulunan venler, lenfatikler, sempatik pleksus ve internal torasik fasya ile birlikte pediküllü olarak çıkarılır (12). Bununla birlikte skeletonize (tek başına) halde de çıkarılabilir (13)

Günümüzde İTA, operasyonun yapıldığı merkeze ve cerraha göre skeletonize veya pediküllü olarak kullanılır. İTA'nın histolojik yapısına bakıldığında kendi içinde ve kişiler arasında farklılık içerdiği gözlenmektedir. İnternal torasik arterin subklavyan arterden çıktığı kısım elastik, 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'lık orta kısmında elastik yapıya geçiş gözlenir. Bu elastikomuskuler kısmın epigastrik bifurkasyona kadar devam ettiği gözlenmekle beraber, bazen bu kısım olmadan 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 gözlenmekle beraber, bazen bu kısım olmadan İTA yapısının aniden musküler bir yapıya dönüştüğü de gözlenmiştir. Proksimal elastikomuskuler ve elastik kısımlarda İTA'nın ortalama lümen alanı iki kısımda da  $1.9 \text{ mm}^2$  olup,  $1.2 \text{ mm}^2$  olan distal

elastikomuskuler segmentteki çapından belirgin olarak daha geniştir. Distal elastikomuskuler segmentteki çap ise, muskulofrenik (0.9 mm<sup>2</sup>) ve superior epigastrik (0.7mm<sup>2</sup>) arterlerin tamamen muskuler olan distal kısımlardaki çaplarından daha geniştir. İnternal torasik arterin lümen çapı proksimalden distale doğru azalsa da, bu azalma ancak %90'lık distal kısımda istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmaktadır.

Adventisya tabakası dens kollajen fibriller ve eksternal elastik laminaya yakın kısım ince elastin fibriller içerir ve bu bölgede mediya tabakasına penetre olmayan vazo vazorumları içerir (14).

Endotelden itibaren eksternal elastik laminaya kadar olan duvar kalınlığı yaklaşık 200 µm'dir ve 350 µm altında olan kalınlığa sahip internal torasik arterlerin lümeden difüzyon ile beslenebildiği ortaya konmuştur (15). İnternal elastik laminanın arteriyel duvar yapısında çok önemli rolü vardır (16). İnternal elastik laminadaki fenestrasyonların varlığı erken ve ilerleyici özellikteki intimal hiperplaziyi uyarmaktadır. Düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyaran etkenler kan içeriğinin mediaya sızması ve kas hücre metabolizmasını bozan etmenler gibi kompleks faktörlerdir. Histolojik incelemeler intimal kalınlaşmanın ilk aşamasının, düz kas hücrelerinin internal elastik laminadaki fenestrasyonlar yoluyla medyadan intimaya geçmesi olduğunu göstermiştir. İnternal elastik laminaya gelebilecek 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 (17).

Yapılan çalışmalarda İTA' da erken açıklık oranlarının % 95, 10 yıllık açıklık oranlarının ise % 90 civarındayken SV greftlerinde bu oran % 25-50 olduğunu gösterilmiştir. Sağ ve sol İTA greftlerinin LAD pozisyonunda birbirlerine üstünlükleri tespit edilememiştir. (18). İTA greftine olan bu ilginin artması İTA greftinin bilateral, ardışık ve serbest greft olarak kullanımını gündeme getirmiştir (19). İTA greftlerinin serbest olarak kullanılma sebepleri arasında preparasyon aşamasında İTA akımının yetersiz olarak tespit edilmesi, veya 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 az da olsa serbest olarak kullanılan İTA greftlerine üstünlüğü tespit edilmiştir (20, 21). İTA

greftlerinde damar tonüsü vazoaaktif ajanların salınımı ile kontrol edilir. Bunlar içinde en önemli ajan endotel kaynaklı gevşetici faktördür. Bu faktörün nitrik oksit (NO) olabileceği bildirilmektedir (22). Nitrik oksidin ekstralüminal salınımı komşu düz kasları etkileyerek vazodilatasyona neden olur. NO'un platelet agregasyonunu ve adezyonunu, mitojenezi ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederek İTA'da aterosklerozun gelişimini önlediği bildirilmektedir (23). Asetilkolin vazodilatasyona yol açarken, (24) norepinefrin, fenilefrin ve KCl vazokonstrüksiyona yol açan farmakolojik ajanlardır (25).

**Radiyal Arter:** Radiyal arter brakial arterin iki uç dalından biridir. Ortalama 20 cm uzunluğunda 1.5-3 mm çapında muskuler bir arterdir. Fossa kubiti'de kollum radii düzeyinde başlayarak m. brakioradialis ve ön kolun derin kasları arasında kalarak aşağı ve dış yana doğru ilerler. El bileğinin distalinde ulnar arter ile beraber süperior ve inferior palmar ark'ı birlikte oluştururlar. Süperior palmar ark parmakların ana kan 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 değerlendirilmelidir. Pratikte bu Allen testi ile gerçekleştirilmektedir (26). Allen testi uygulanırken radiyal 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 radiyal arter içinde uygulanarak değerlendirilir. Radiyal ve ulnar arterin değerlendirilmesi amacıyla modifiye allen testi, doppler ultrasonografi yine kullanılacak noninvaziv tanı yöntemleri arasında yerini almıştır.

İlk defa 1971 yılında Carpentier tarafından kullanılan radiyal arter grefti, o yıllarda erken dönem sonuçlarının kötü olması nedeniyle terk edilmiştir (27). KABG operasyonunda kullanılan bir RA greftinin, 10 yıl sonra hala açık kaldığının gösterilmesi ile greft olarak kullanımı tekrar gündeme gelmiştir (28).

Günümüzde İTA'dan sonra en sık kullanılan arteriyel grefttir (29). Radiyal arterin anatomik lokalizasyonu, spazma yatkın olması ve el dolaşımındaki rolü nedeniyle greft olarak hazırlanması özellik göstermektedir. İlk kullanıldığı dönemdeki kötü sonuçlar muhtemelen çıkarma tekniği ve yetersiz vazospazm profleksisine bağlıdır. 1990'lı yılların başında, özellikle yeni farmakolojik antispazmolitik ajanların kullanıma girmesi ve daha az travmatik çıkartma



yöntemlerinin gelişmesi ile RA tekrar greft olarak kullanılmaya başlanmıştır. Erken ve orta dönem olumlu sonuçların yayınlanmaya başlanması ile birlikte kullanımı yaygınlaşmıştır (30-33).

**Gastroepiploik Arter (GEA):** İnternal torasik arter ve RA'den sonra en sık kullanılan arteriyel grefttir. Bunun sebebi GEA'in SV' den daha fazla miktarda nitrik oksit ve prostosiklin salgılayarak intravasküler trombus formasyonu ve aterogenesisden safen vene göre daha fazla korunmasıdır (34). Histolojik yapı ve endotel fonksiyonları açısından İTA ile benzerlik göstermektedir. Sağ GEA histolojik olarak mediyası nadir elastik lifler içeren muskuler bir yapıya sahiptir. Genellikle pediküllü olarak kalbin inferior ve lateral duvarlarını revaskülarize etmek için kullanılır, bununla birlikte çıkartılırken laparotomiye ihtiyaç olması ve spazma çok müsait olması en büyük dezavantajlarıdır (35). Sınırlı sayıdaki serilerde açık kalma oranları 2 ile 5 yıl için % 70-90 arasındadır (36, 37).

**İnferior Epigastrik Arter (İEA):** İnferior epigastrik arter, inguinal ligamentin hemen proksimalinde eksternal iliyak arterin medial kısmından çıkar ve başlangıçta inguinal kanalın posterior duvarı ile yakın ilişki içinde, abdominal inguinal halkanın medial kısmındaki ekstrapéritoneal doku arasında yer alır. İnferior 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 (38).

Yapılan histolojik çalışmalarda inferior epigastrik arterin mediyası muskuler olup, nadir dağınık elastik lifler içerdiği ortaya konmuştur. Günümüzde KABG operasyonlarında greft olarak nadiren kullanılmaktadır.

**Diğer Arteriyel Greftler:** Koroner arter "bypass" greft operasyonunda greft olarak kullanılan diğer arterler; ulnar arter, lateral femoral sirkumfleks arteri İnferior mezenterik arter, splenik arter ve subskapular arterdir (39). Bu arterler nadiren kullanılmış olup bunların kullanımı sonrası açık kalma oranları hakkında henüz yeterli veri yoktur.

## Ven Greftleri

**Büyük Safen ven (Vena Saphena Magna):** Günümüzde birçok cerrahi merkezde büyük safen ven, bir İTA greft ile beraber koroner arter "bypass" cerrahisinde en çok tercih edilen konduit olma özelliğini sürdürmektedir (40).

Klinik uygulamada genellikle SV grefti denince büyük SV grefti anlaşılır. Büyük SV'nin greft olarak kolay ulaşılabilir olması, çıkarılma kolaylığı ve spazma karşı dirençli olması gibi avantajları vardır. Buna karşın patensi oranları, distal ve proksimal uçlar arasında çap uyumsuzluğu, varikozite, skleroz gelişimi, özellikle periferik arter hastalığı olan olgularda yara yeri iyileşmesi ile ilgili problemlerin gelişebilmesi dezavantajlarıdır (41, 42).

Safen ven çıkarılma sırasında endotel, damar düz kas tonüsünün ayarlanması ve damar duvarında hemostazın sağlanmasının yanı sıra antikoagülan, antitrombotik ve fibrinolitik özellikler gösterir. Çalışmalarda endotelin hasarlanması ile bazal membranın açığa çıktığı, eritrositlerin kollajen doku üzerine yapıştığı, mural trombüs olduğu 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 büyük önem taşımaktadır (43). Büyük SV, ayak bileğinden inguinal bölgeye kadar uzanır. Safen sinir büyük SV'ye yandaş seyrettiğinden çıkartılma esnasında hasarlanırsa postoperatif dönemde uyuşukluk veya hiperestezi gözlenir. SV çıkartılma işlemi genellikle ayak bileğinde medial malleolün üzerinden başlanır. Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda diseksiyona dizüstünden veya kasıktan başlanır ve uyluktaki SV kısmı greft olarak hazırlanır (44).

Çıkartılma esnasında yan dallar ince ipek veya klips ile bağlanır. Proksimal ve distal uçlar bağlanarak SV serbestleştirilir. Serbestleştirme sonrası SV kanüle edilir. Hafif basınçla safen ven şişirilir. Böylece yan dal kontrolü yapılır. Daha sonra heparinli solüsyona konur.

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 (36).

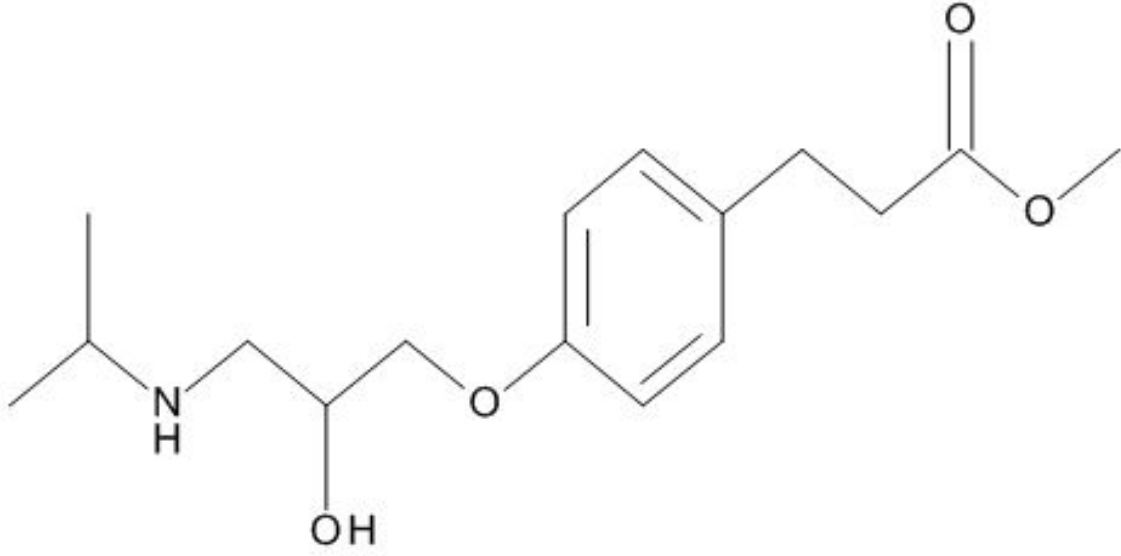
Safen venin KABG operasyonu sonrası ilk bir ay içinde tıkanma oranı %10-15 olarak bildirilmektedir. İlk bir yıl içerisinde ise bu oranlara ilaveten % 5-10 oranında daha tıkanma görülür. İlk bir yıl içerisinde gelişen stenozlarda distal anastomozdaki teknik hata, greftin kısa olması, ven grefti hazırlanırken oluşan endotel hasarı ve buna bağlı gelişen erken dönem intimal hasar rol oynar (45).

1-5 yıl arası stenoz yılda % 2-3 oranında görülür ve ana patoloji fibröz intimal hiperplazidir. Beş yıldan sonra ise yılda % 5 stenoz görülür. Bu dönemde en sık karşılaşılan sebep aterosklerozdur (46).

**Küçük safen ven (Vena Safena Parva):** Büyük safen vende varis mevcudiyeti veya daha önce geçirilmiş "bypass" ameliyatı sebebiyle her iki bacadaki büyük safen venler çıkarılmış ise küçük safen venlerden genellikle yeterli miktarda konduit elde edilmektedir. Bu gibi durumlarda yüz üstü pozisyonda kalça fleksiyonda, uyluk ve diz içe 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 (47). Bu esnada sural sinirin hasarlanmamasına dikkat edilmelidir. Daha sonra greft olarak safen ven gibi hazırlanır.

## **ESMOLOL VE ÖZELLİKLERİ**

Esmolol hidroklorür, hızlı ve kısa etkili beta1-selektif (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokeridir(48-50). Hızlı ventrikül yanıtı taşikardilerde, nonkompansatuar sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon ve atriyal filatter'de peroperatif olarak kullanılabilir. Kronik durumlarda kullanım için çok uygun bir ilaç değildir. Kısa etki süresi sebebiyle kronik durumlarda başka bir preparatla hız kontrolünün yapılması uygun olacaktır. Özellikle hastanın uyarıldığı durumlarda oluşan hipertansiyon, taşikardi gibi problemlerde endikasyon bulunmaktadır(51, 52). Bypass cerrahisi sırasında entübasyon, kateterizasyon sırasında oluşan taşikardi ve hipertansiyon kontrolünde çok efektiftir. Bununla beraber profilaksi amacıyla kullanılmamalıdır.



CIH

**Resim 1:** Esmolol HCL'ni kimyasal yapısı

### İLAÇLARIN DOZ YANIT İLİŞKİLERİ

Doz yanıt eğrisi uygulanan dozlara karşılık elde edilen gevşeme veya kasılma grafiğine verilen isimdir. Bu eğri doz-yanıt ilişkisini gösterir. İlgili spesifik moleküle bağlanıp biyolojik aktivite oluşturabilen ilaca agonist, buna karşın aynı reseptörle etkileşerek biyolojik aktiviteyi önleyen ilaca antagonist ilaç denir (53). Antagonist ilaçlar kendilerine duyarlı reseptörleri işgal ederek buraya afinitesi olan ilaçların bağlanmasını dolayısı ile etkisini 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 (54). Bu tip antagonizmaya kompetitif antagonizma denir. Kompetitif olmayan antagonizmada ise agonistin dozu ne kadar artarsa artsın agonistin maksimal etki gücü azalmıştır (55, 56).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

CABG operasyonu geçiren hastalarda operasyon sonrası kullanılmayan ve artmış olan İTA, RA ve SV greft materyalleri in vitro organ banyosu düzeneğinde in vitro çalışıldı.

Bu çalışma öncesinde Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi (NKÜTF) Etik Kurulu ve proje onayı alındı (EK 1). İn vitro organ banyosu düzeneğinde çalışılacak olan Esmolol HCL çalışmadan sorumlu ekip tarafından alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Ocak 2013-2015 tarihleri arasında NKÜTF Kalp-Damar Cerrahisi kliniğinde opere olan 15 Bayan, 15 Erkek, toplam 30 hasta çalışmaya rızaları alınarak dahil edildiler (EK 2).

Olguların preoperatif demografik ve peroperatif verileri tablo 4’de gösterilmiştir.

İnternal torasik arter elektrokoter ve makas yardımı ile pediküllü olarak çıkarıldı. Titanyum hemoklip yan dalların bağlanmasında kullanıldı. İnternal torasik arter bifürkasyon sonrasında kesildi. Distaldeki Süperior Epigastrik Arter (SEA) ve Muskulofrenik Arter (MFA) dalları kliplendi. İnternal torasik arter üzerine papaverin tatbik edilmeden İTA parçası alındı. SV makasla diseksiyon ile pediküllü olarak çıkarıldıktan sonra serum fizyolojik ile şişirilme işlemi yapılmadan safen parçası alındı. Radyal arterde ise radyal – ulnar arter bifurkasyon ayrımı sonrası ve el bileği proksimalinden itibaren yan dalları klipleniş skeletonize olarak çıkarılıp operasyon sırasında ölçüldükten sonra artan RA parçası distal segment kısmından kesilerek alındı.

**Tablo 4. Hastaların demografik ve peroperatif verileri**

No	Yaş	Cins	BKİ	EF	Greft Sayısı	Sol İTA	Sağ İTA	RA	SV	PBZ	TBZ
1	45	E	27	55	3	+	-	+	+	49	85
2	58	K	24	45	4	+	-	-	+	92	160
3	58	E	35	55	3	+	-	+	+	48	88
4	56	E	27	50	6	+	-	-	+	81	154
5	56	K	23	45	4	+	-	-	+	53	106
6	61	E	28	68	4	+	-	-	+	60	136
7	66	E	25	57	2	+	-	-	+	62	93
8	70	K	29	30	3	+	-	-	+	95	146
9	65	K	30	45	3	+	-	-	+	42	91
10	71	K	29	65	2	+	-	-	+	55	91
11	50	E	29	54	4	+	-	-	+	66	131
12	66	K	28	84	3	+	-	-	+	46	114
13	63	E	21	57	3	+	-	-	+	55	86
14	60	E	27	62	2	+	-	-	+	35	61
15	52	E	22	45	1	+	-	-	+	27	35
16	68	K	29	65	4	+	-	-	+	66	128
17	48	E	25	65	2	+	-	+	-	50	76
18	55	E	24	35	4	+	-	-	+	65	125
19	57	K	23	65	2	+	-	+	-	39	68
20	65	E	27	45	2	+	-	-	+	112	149
21	50	E	29	54	3	+	-	+	+	66	131
22	66	K	28	80	3	+	-	+	+	46	74
23	63	E	21	51	3	+	-	+	+	50	61
24	60	E	27	66	3	+	-	+	+	25	51
25	52	E	22	55	3	+	-	+	+	27	35
26	68	K	29	61	3	+	-	-	+	65	68
27	48	E	25	59	3	+	-	-	+	40	76
28	55	E	24	45	2	+	-	-	+	55	75
29	57	K	23	55	5	+	-	+	+	39	68
30	65	E	27	74	3	+	-	+	+	45	55

\* TBZ: total bypass zamanı, PBZ: parsiyel bypass zamanı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, İMA: İnternal mammarian arter, SV: Safen ven, radial arter, RA: KABG: Koroner arter bypass greft operasyonu, BKİ: (beden kitle indeksi), (+): kullanıldı, (-): kullanılmadı.

## **Cerrahi Teknik**

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 pancuronium (Pavulon, Organon, İstanbul, Türkiye) saatte 2 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 (Stöckert, München, Almanya), membran oksijenatör (D 708 Simplex Adult Fiber Oxygenator, Dideco, Mirandola, İtalya), orta derecede hipotermi (ortalama 28- 30 °C) 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/m<sup>2</sup>/dk ve üzerinde olacak şekilde ayarlandı. Bütün operasyonlar asendan aorta ve sağ atriyum (two-stage) kanülasyonu ile kurulan KPB altında yapıldı. Kanülasyonlar sonrası önce parsiyel "bypass'a" geçildi. Daha sonra asendan aortanın klemplenmesi sonrası soğuk hiperkalemik kan kardiyoplejisinin (% 20'si soğuk 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 MgSO<sub>4</sub> (Magnezyum sulfat %15 Biosel, İstanbul, TÜRKİYE) ve KPB cihazının arteriyel hattından alınan kanın (10 ml/kg) antegrad verilmesiyle kardiyak arest 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 30 hastada NKUTF Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde hipotermik KPB ve kardiyak arest temini ile KABG operasyonu uygulandı. Bu hastalarda

İTA, RA ve SV greft olarak kullanıldı. İTA, RA ve SV'nin greft olarak hazırlanması aşamasında arta kalan yaklaşık 1 cm'lik parçaları, bu damarlar herhangi bir işleme tabi tutulmadan + 4° C Krebs solüsyonu içeren bir petri kutusuna alındı. Daha sonra NKUTF Kalp Damar Cerrahisi AD'ındaki laboratuvara getirildi. Krebs solüsyonunun (mM) bileşimi NaCl 122, KCl 5, CaCl<sub>2</sub> 1.25, NaHCO<sub>3</sub> 25, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,0 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 O<sub>2</sub> + %5 CO<sub>2</sub>) 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 yatay asıldı; 2 gram öngerim uygulandı. Yanıtlar dört kanallı Transducer Acquisition System (COMMAT TDA-10-A, COMMAT, Türkiye) aracılığı ile bilgisayar ortamına aktarılarak, POLWIN97 programında kaydedildi. Dokuların ortama uyumu için her 10 dakikada bir yıkama yapıldı, öngerim 2 grama getirilerek 90 dakika beklendi. Damar endotelinin sağlamlığını test etmek için fenilefrin (10<sup>-6</sup> M) ile submaksimal kastırılan preparatlara asetilkolin (10<sup>-6</sup> M) uygulanarak gevşeme yanıtının olup olmadığı test edildi. Yeterli gevşeme yanıtı vermeyen preparatlar çalışma dışı bırakıldı. Tezin çalışmasında kullanılan düzenek Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Resim 2.** NKUTF Kalp Damar Cerrahisi ABD Vasküler laboratuvarında bulunan in 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.

### **Deneyde Kullanılan İlaçlar**

Deneyde araştırmacıların desteği ile alınan esmolol hidroklorür (Eczacıbaşı-Baxter) ile Kalp Damar Cerrahisi 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 suda çözdürülerek hazırlandı. Organ banyosunda ilaç enjeksiyonları Eppendorf ayarlanabilir pipetler (10-100 µL, 100-1000 µL) aracılığı ile uygulandı. İTA, RA ve SV preparatlarında lidokain'e ait doz yanıtlar kümülatif yöntemle alındı ve doz yanıt eğrileri elde edildi. Daha sonra alınan yanıtlara göre lidokainin etkileri araştırıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

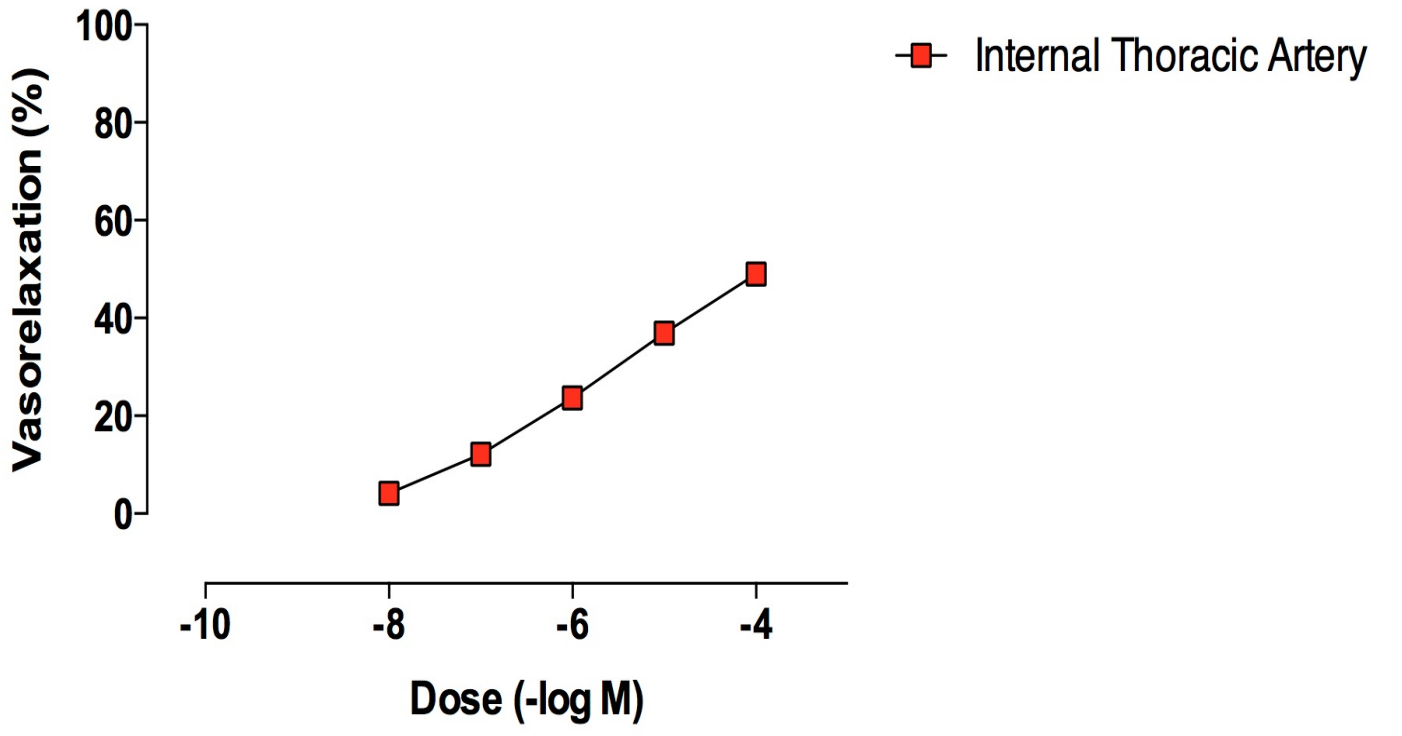
Verilerin analizinde Graphpad Prism 6 programı kullanıldı. İstatistiksel analizi de içinde bulunduran bu program ile konsantrasyon-yanıt grafikleri elde edildi. Grafiklere non linear regresyon analizi (variable slope) ve One way ANOVA uygulandı. İstatistiksel hesaplamalarda  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

### **İnternal Torasik Arter**

İnsan İTA'sında öncelikle lidokainin doz yanıtı elde edildi. Bunun için İTA'ya organ banyosu düzeneğinde  $10^{-8}$  M dan itibaren  $10^{-4}$  M'a kadar artan konsantrasyonlarda esmolol hidroklorür ilavesi yapıldı (kümülatif yöntem) ve doz yanıt eğrileri elde edildi.

Organ banyosu düzeneğinde  $10^{-6}$  fenilefrin eklenerek İTA greftlerinin submaksimal kasılması sağlandı. Ardından  $10^{-8}$  dan başlayarak artan dozlarda esmolol hidroklorür eklenerek oluşan gevşeme fenilefrin kasılmasına oranlanmasıyla İTA greftlerinde gevşemenin doz – yanıt eğrileri oluşturuldu (Şekil 2). Esmolol hidroklorür  $10^{-8}$  M - $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında İTA'da % 48.01 gevşeme yanıtı oluşturuldu.

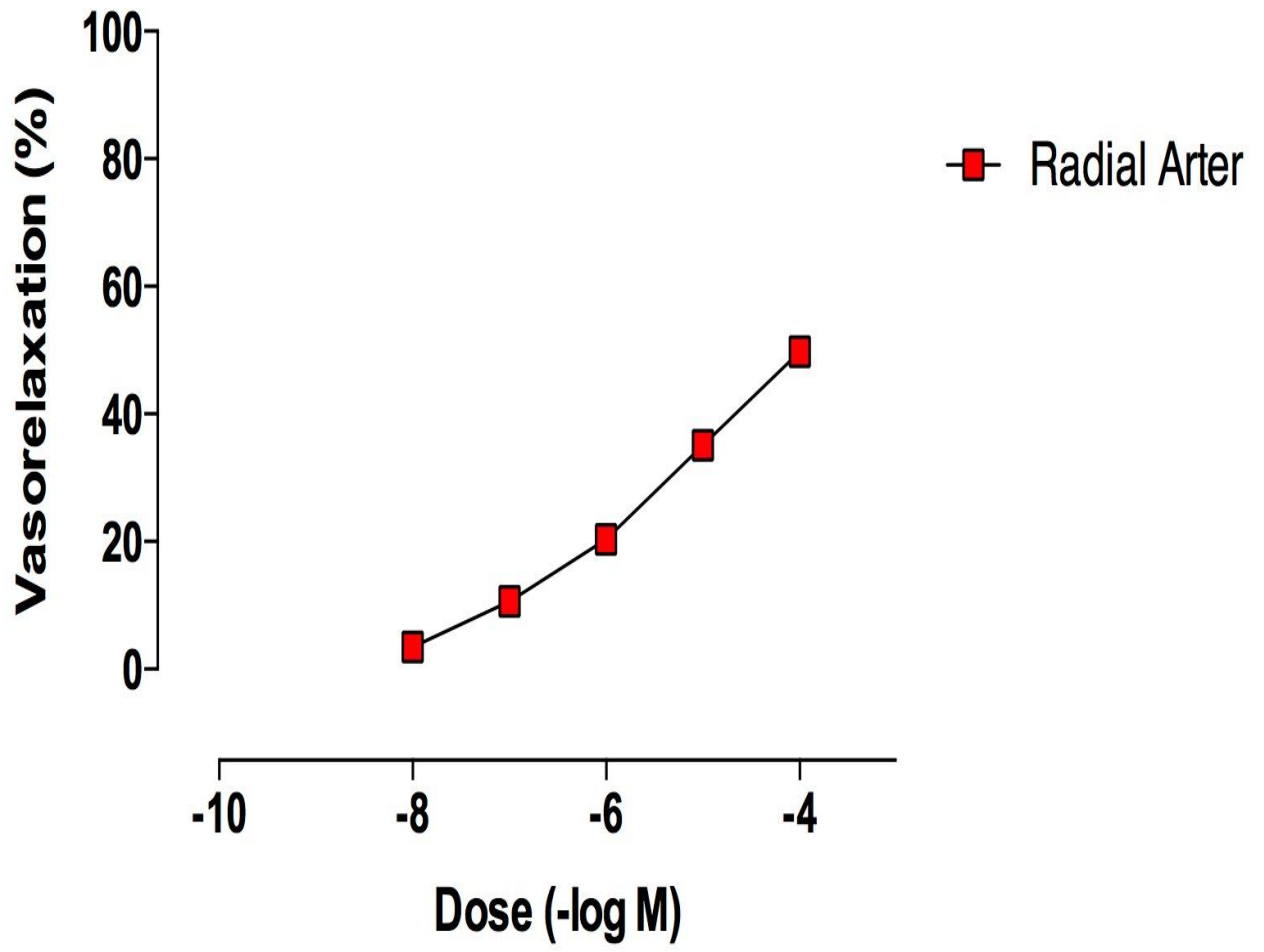


Resim 3. İTA'de in vitro fenilefrin  $10^{-6}$  ile oluşturulan kasılmanın Esmolol ile gevşeme eğrisi

## **Radyal Arter**

İnsan radyal arterinde esmolol hidroklorür'e ait doz yanıt eğrisi kümülatif yöntemle elde edildi. Lidokain  $10^{-8}$  M -  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında radyal arterde orta düzeyde bir gevşeme yanıtı, elde edildi.

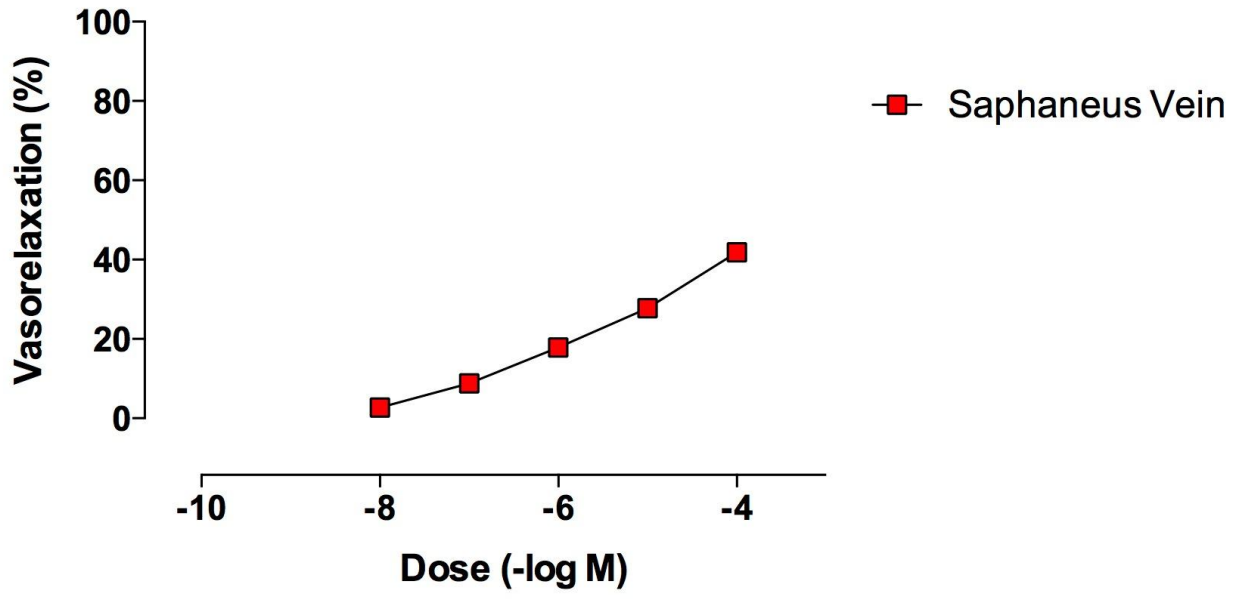
Gevşeme yanıtının radyal arter greftlerinde  $10^{-6}$  fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın % 48.68 olduğu tespit edildi. İnternal torasik arter greftleri ile radyal arter greftleri arasında gevşeme değerleri karşılaştırılarak yapılan istatistiksel çalışmada esmolol hidroklorür her iki greft üzerinde efikasitesi arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ).



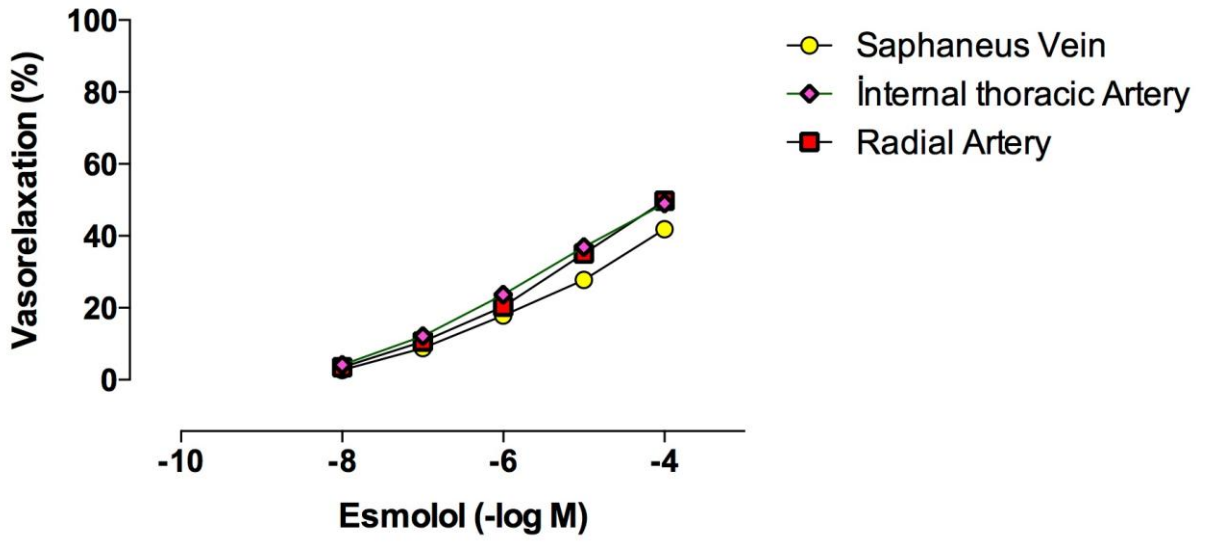
Resim 4. Radyal arter'de in vitro esmolol oluşturduğu gevşeme eğrisi

## Safen Ven

İnsan safen veninde esmolol hidroklorür'e ait doz yanıt eğrisi kümülatif yöntemle elde edildi. Esmolol hidroklorür  $10^{-8}$  M -  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında SV'de orta düzeyde bir gevşeme yanıtı gerçekleştirdiği gözlemlendi. Gevşeme yanıtının SV greftlerinde  $10^{-6}$  fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın % 40.20 olduğu tespit edildi (Şekil 4). Safen ven greftlerinde oluşan gevşeme yanıtının İTA ve RA greftleri ile yapılan istatistiksel çalışmada esmolol hidroklorür SV greftlerinde İTA ve RA greftlerine oranla efikasitesinin anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ( $p < 0.05$ ).



Resim 5. Safen vende in vitro esmolol ile oluşturulan gevşeme eğrisi



Resim 6. İTA, RA ve SV'de in vitro esmolol hidroklorür oluşturduğu gevşeme eğrilerinin karşılaştırılması



## TARTIŞMA

Kalp cerrahisi günümüzde bulunduğu düzeye gelinceye kadar son 50 yılda hızlı bir gelişim göstermiştir. Günümüzde yaygın olarak uygulanmakta olan KABG operasyonlarında amaç hastanın iskemik kalp bölgesine yeterli kan akımını sağlamaktır. Bu amaçla kullanılan otojen greftlerin açık kalma oranları hastanın yaşam kalitesi ve KABG operasyonlarının başarısını belirlemektedir. Otojen greftlerin açık kalma oranları çıkarılma işlemi esnasında greftlerin endoteline zarar verilip verilmemesi ile yakından ilişkili olmakla beraber postoperatif dönemde kullandığı ilaçlar'da çok önemlidir. İnternal torasik arter, RA ve SV greftleri KABG operasyonlarında sık kullanılan greftlerdir.

Lytle ve ark.(7) 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 verilmiştir. İTA greftlerinin açık kalma oranlarının çok yüksek olması arteriyel greftlere olan ilgiyi artırmış ve diğer arteriyel greftlere yönlendirmiştir. Birçok arteriyel greft KABG 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 (57).

Anatomik açıdan bakıldığında 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 almak uygundur.

Splanknik arterler visceral organların kanlanmasını sağlarlar. Tip II arterlerin prototipini sağ GEA oluştururken, inferior mezenterik arter ve splenik arterler de bu sınıfa girmektedirler. Çeşitli 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 eğilimli olduklarından daha aktif farmakolojik müdahale gerektirirler (58).

Cho ve ark. (59) 1 ve 5 yıllık anjiyografik takiplerini verdikleri çalışmalarında arteriyal greftlerin açık kalma oranları venöz greftlere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Safen ven greftleri üzerinde yapılan çalışmada safen ven greftlerinin 1. yıl için açık kalma oranları % 82.4 civarında iken 5 yıllık açık kalma oranları % 80.2 olarak tespit edilmiştir. İlginç olan 1 yıllık açık kalma oranları ile 5 yıllık açık kalma oranları açısından anlamlı bir fark olmamasıdır. Aynı çalışmada arteriyal greftlerin açık kalma oranları 1 yıllık % 97.6, 5 yıllık % 90.5 olarak verilmiştir.

İTA greftlerinden sonra en sık kullanılan arteriyal greft radyal arter greftidir. Radyal arter ve İTA'nın uzun dönem açık kalma sonuçları SV'ye göre üstündür (60-62).

Nezic ve ark. (63) yaptığı bir çalışmada radyal arter sağ ve sol İTA dan sonra 3. sıklıkta kullanılan arteriyal greft olduğu belirtilmiş ve yapılan anjiyografik çalışmalarda da orta ve uzun dönem mükemmel açık kalma oranları açısından gelecekte KABG operasyonlarında sık kullanılabilir bir greft olduğu vurgulanmıştır.

Radyal arter greftleri özellikle tekrar opere olan hastalarda safen ven greftlerinin kullanılmış olması, radyal arter greftlerinin sternal enfeksiyon oranlarını artırmaması, katlanmaya karşı göreceli direnç göstermesi, çap olarak koroner arter ile uyumluluğu, kolay ulaşılabilir olması, 1, 3 ve 5 yıllık açık kalma oranlarının çok yüksek olması sebebiyle tercih edilmesi gereken greftlerdir (64). KABG operasyonlarında İTA'dan sonra en sık kullanılan greft safen ven greftidir (65).

SV greftinde olduğu gibi kullanılan diğer venöz greftlerinde de uzun dönem açık kalma oranları düşük olarak bulunmuştur. Licht ve ark. (66) sefalik ven kullanarak yaptıkları çalışmalarında, sefalik ven greftlerinin 30 aylık takiplerinde tek "bypass" yapılan olgularda açık kalma oranları % 57 oranında tespit edilirken sequential "bypass" yapılan olgularda % 38 oranında açık kalma oranları tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalar sonrası günümüzde İTA, koroner arter "bypass" cerrahisinde en sık kullanılan arteriyel greft olup İTA-LAD anastomozu KABG operasyonlarında altın standart haline gelmiştir. Bununla beraber çok damar hastalığı bulunan olgularda arteriyal greftlerden ikinci sıklıkta RA kullanılırken venöz greftlerden de en sık SV kullanılmaktadır (67). Bu açık

kalma oranları nedeniyle kliniğimizde de İTA grefti tüm olgularda kullanılmaktadır. Radyal arter grefti ise seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır. Radyal arter yaklaşık 20 cm'lik boyu ile hemen tüm distal koroner arterlere ulaşabilecek boyutlardadır. Bu nedenle tüm koroner arterlere greft olarak kullanılabilir. Ancak RA'nın ideal distal anastomoz yeri için bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte genel eğilim RA'nın sirkumfleks arter, diyagonal arter ve dallarına anastomozudur (68). Biz klinik uygulamamızda radyal arter greftini özellikle diyagonal ve sirkumfleks arterde % 70 ve üzeri darlıklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Radyal arter kullanımında proksimal anastomoz bölgesi olarak sıklıkla aorta seçilmekle birlikte İTA veya safen ven grefti üzerine de anastomoz yapılabilir (10). İTA üzerine anastomozun ana avantajı asenden aortaya embolizasyon riskinin düşük olmasıdır. Ayrıca çalışan kalpte yapılan koroner "bypass'ta" aortaya klemp konulmasına gerek kalmaz. Dezavantajı ise teknik olarak daha zordur ve İTA kan akımının iki ayrı bölgeye yeterli olamama ihtimalinin bulunmasıdır. Bu nedenle proksimal anastomozları aorta üzerine yapılmasını tercih etmekteyiz.

Radyal arterin tüm bu avantajlarına rağmen bazı cerrahlar KABG operasyonlarında greft vazospazmı açısından çekingelerini dile getirmekte ve KABG operasyonlarında operasyon sonrasında önemli bir sorun olarak görmektedir (69).

"Bypass" greftlerindeki vazospazm damar duvarının biyolojik özellikleri ile çıkarılma ve implantasyon aşamasındaki hasar ile ilişkilidir. Radyal arter çıkardığımız olgularda radyal arter vazospazmını önlemek için Hong-Kong solüsyonu kullanılmaktadır.

Koroner arter "bypass" greft operasyonu yapılan hastalardan alınan SV greft preperatlarının çoğunda NO bazal üretim ve salınımının çok az, diğer bir kısmında ise bazal NO üretim ve salınımının hiç olmadığı saptanmıştır (70).

Arteriyel greft örneklerinde bazal NO üretimi ve salımı SV greftlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bazı yazarlar İTA'nın açık kalma oranlarının SV göre daha yüksek oluşunu bazal NO salınımının daha yüksek olmasına bağlamışlardır. Arteriyel greftlerde de çıkarılma esnasında dikkatli davranılmadığı takdirde bazal NO salınımı belirgin olarak azalmaktadır (71).

Postoperatif İTA ve RA greftinde görülen vazospazmı, KABG operasyonunun erken ve geç dönem greft açık kalma oranlarına etki etmektedir (72). Vazospazm erken dönem greft yetmezliğinin önemli sebeplerinden biridir (73, 74).

Vazospazmın mekanizması tam açıklığa kavuşmamakla beraber endotel kaynaklı vazokonstriktör maddeler, hipoksi ve iskemi önemli rol oynar. Ayrıca cerrahi manüplasyon ve vasküler düz kas hiperaktivitesinde artış gibi biyokimyasal ve moleküler faktörler (75) ile

fiziksel ve farmakolojik uyarılarda sorumlu tutulmuştur. Bu faktörlerin biri veya bir kaçının kombinasyonu ile vazospazm gerçekleşiyor olabilir (76). Bunun sonucunda perioperatif morbiditeye, postoperatif myokardiyal yetmezliğe ve ölüme yol açabilir (77).

İTA ve RA 'nın distal segmenti proksimal segmentine göre vazospazma daha yatkındır (83, 84). RA kullanılacak olan olgularda bu sebeple boy ayarlaması yapılırken çıkarılacak olan segment distal kısımdan alınmalıdır (78-80).

RA mediya tabakası diğer arteriyel greftlere göre daha kalındır ve mediya tabakasında bulunan miyozitler çok sıkı organize olmuşlardır. Kalın mediya tabakasının beslenmesi lümeninden diffüzyon yoluyla olmaktadır. Mediya tabakasının bu özelliği, proksimal anastomozun yapılmasında cerrahi teknik olarak kolaylık sağlamakla birlikte, başta medianın dış tabakası olmak üzere grefti daha fazla iskemi ile karşı karşıya bırakabilir. Yapılan çalışmalarda radyal arterin internal elastik laminasında önemli sayıda fenestrasyon ve hafif-orta derecede intimal hiperplazi tespit edilmiştir. RA K<sup>+</sup>, serotonin, tromboksan A<sub>2</sub> ve norepinefrin gibi maddelere karşı İTA' dan daha şiddetli kontraksiyon cevabı verdiği saptanmıştır. Bu nedenle çıkarımı esnasında İTA ve İEA gibi greftlerden daha fazla spazm'a uğrar (81, 82).

Nilia ve ark.(83) yaptığı bir çalışmada pediküllü ve dikkatli bir biçimde çıkarılan İTA ile farmakolojik olarak vazodilatör ajanlarla desteklenmiş İTA arasında akım hızı açısından anlamlı bir fark olmamakla beraber İTA çıkarılmasında hemen sonra yapılan İTA-LAD anastomozlarında vazospazmı engellemek için vazodilatör ajanlara ihtiyaç duyulabileceği belirtilmiştir.

Chanda ve Canver'in (84) yaptığı bir çalışmada vazodilatör ajan olarak nitrogliserin kullanılabileceği gibi papaverin, nifedipin, verapamil, diltiazem gibi ajanlar kullanılmış ve etkin sonuç alınabileceği belirtilmiştir.

Papaverin kan damarlarını birden fazla mekanizma ile genişletici etkiye sahip, genellikle topikal olarak kullanılan non-spesifik geleneksel bir vazodilatatördür. Hipotansiyon yapıcı etkisi nedeniyle sistemik kullanıma uygun değildir. Asıl etkisini fosfo-diesteraz inhibisyonu ile hücre içi cGMP seviyesini arttırarak gösterir (85). Aynı zamanda hücre içine kalsiyum girişinin ve sitozolde depolanmış kalsiyum salınımının inhibisyonu ile de etki göstermektedir (85, 86). Bu özelliği ile arteriyel greftlerde yeterli bir vazodilatasyon yaptığı ileri sürülmüştür ve bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır (87).

Papaverinin lokal kullanımına ilişkin en önemli sorun, kuvvetli bir asidik yapıya sahip olmasıdır. Kuvvetli asidik yapının endotel yapıya zarar verdiği gösterilmiştir. Topikal olarak

advertisya üzerine uygulanarak kullanılması etkili olurken, endotel yapısına zarar verici etkilerinden dolayı intralüminal kullanımından kaçınılmalıdır.

Nitrogliserin ve sodyum nitroprussid (SNP) gibi organik nitratlar KABG cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları, saldıkları NO' nun vasküler düz kas hücreesindeki guanilat siklazı uyarması yoluyla hücre içi cGMP seviyesini arttırarak olmaktadır. Sonuçta sitozolik kalsiyum seviyesi düşerek düz kas hücrelerinde relaksasyon olmaktadır. Arteriyel greftler üzerinde yapılan çalışmalarda etkili vazodilatatörler oldukları kanıtlanmıştır (88, 89).

Nitratlar hem reseptör aracılığıyla (TXA<sub>2</sub> reseptörleri, ET reseptörleri), hem de depolarizan ajanlarla (K<sup>+</sup>) oluşmuş vazospazmı çözmeye etkilidirler. Bununla beraber etkilerine karşı tolerans geliştiğinden vazospazmı önlemedeki etkileri daha azdır. Birbirleriyle karşılaştırıldıklarında NTG vazorelaksan etkileri açısından SNP'den daha etkili olmakla birlikte, SNP anjiyotensin II ve  $\alpha$ -adrenoseptörler aracılığıyla oluşan kontraksiyonu önlemede daha etkilidir (90).

Kalsiyum antagonistler kimyasal özelliklerine göre 3 gruba ayrılırlar: dihidropiridin (nifedipin), fenilalkilaminler (verapamil), benzotiazepinler (diltiazem). Bu üç gruba bir yenisi eklenmiştir. Üç grup arasında diltiazem en zayıf etkili olan kalsiyum antagonistidir. Yapılan çalışmalarda nifedipinin İTA üzerindeki vazorelaksan etkisinin diltiazemden 15 kat fazla olduğu gösterilmiştir (91). Bununla birlikte nifedipinin intravenöz kullanılabilen preparatı bulunmamaktadır. Verapamil de diltiazemden daha etkili olarak kabul edilmektedir (92).

Vazodilatatörlerin arteriyel greftlerdeki etkileri vazokonstrüksiyonun sebebine bağlıdır. Bu 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. Bununla birlikte reseptör aracılıklı kontraksiyonu önlemede daha az etkili olmaktadır.

American College of Cardiology Committee/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee'nin yayınladığı kılavuzda, beta blokerler kardiyak cerrahi sonrası AF'u önlemede kanıt düzeyi B sınıf 1 endikasyonu olan ilaçlar olarak bildirilmektedir (93). İkinci kuşak beta blokerlerden esmolol kısa etkili  $\beta_1$  selektivitesi çok yüksek ve ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 dakika

olan bir ajandır. Son 2 dekatda kardiyak cerrahi sonrası AF gibi hızlı  $\beta$  blokaj gerektiren durumlarda bu özelliklerinden dolayı tercih edilen ajan olmuştur (94).

Postoperatif aritmilerde özellikle de kardiyak cerrahi sonrası beta bloker kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılan ajan ise esmololdür. İkinci kuşak beta blokerler daha çok  $\beta_1$  adrenerjik reseptörlere bağlanarak etki etmektedir (95). Selektif  $\beta_1$  reseptör antagonistlerinin negatif kronotropik, dromotropik, atriyoventriküler nodda ileti gecikmesi gibi etkileri vardır. Esmolol  $\beta_1/\beta_2$  selektivitesi 33 gibi yüksek oranda olan bir beta blokerdir. Yüksek dozlarda bu seçiciliğin kaybolması ile vazodilatör etkilerde görülür (96). Ana Arnalich ve ark. 5-hydroxytryptamine ile koroner arterlerini kontrakte ettikleri spontan hipertansif ratlarda asetilkolin ile indüklenen endotel bağımlı gevşeme yanıtlarını esmololün belirgin şekilde etilediğini göstermişler. Sonuçta esmololün NO miktarını arttırarak koroner arter remodelingini arttırdığını söylemekte (97).

Bizim yaptığımız çalışmada da esmolol ile tüm greftlerde gevşeme yanıtı elde edildi. Bu greftler arasında en yüksek gevşeme yanıtı aynı amiodaroneda olduğu gibi IMA greftinde idi ve onu RA ve SV takip etmekteydi. Yapılan çalışmalarda IMA endotelinden RA'e göre daha fazla NO salındığını ve IMA'da endotelial NO sentaz (eNOS) aktivitesinin daha fazla olduğunu göstermişler (98,99). Bu da bize bu gevşeme yanıtının endotel aracılı olabileceğini düşündürmekte. Yinede bu hipotezi desteklemek için reseptör düzeyinde endotelli ve deendotelize yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda sadece endotelli damar greftlerinin çalışılması çalışmanın zayıf yönü olarak belirtilebilir.

İnternal torasik arter, RA ve SV greftlerinin akut spazmı bu greftlerin beslediği miyokardın kanlanmasını ve ani kardiyak dekompanseasyona neden olabilir. Bizim çalışmamızda İTA, RA ve SV greftlerinde  $10^{-8}$ - $10^{-4}$ M konsantrasyon aralığında esmolol hidroklorür ile izole organ banyosu düzeneğinde çalışılmıştır. İTA, RA ve RA greftlerinde esmolol oluşturduğu gevşeme yanıtının en güçlü olarak İTA'de ardından RA ve SV'de olduğu

gözlendi. ( LogEC50 değerleri sırasıyla -5.810, -5.500 ve -5.440, Bu araştırma sonucunda intraoperatif ve postoperatif dönemde antiaritmik yada miyokardial koruma amacıyla başlanan esmolol hidroklorür tedavisi esnasında RA, İTA ve SV greftlerinde vazospazm gelişiminin önlenilebileceğini ve perioperatif morbidite ile mortalitede azalma, uzun dönemde ise daha iyi greft açık kalma oranları elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

Ocak 2013-2015 tarihleri arasında NKÜTF Kalp-Damar Cerrahisi kliniğinde opere olan 15 bayan 15 erkek toplam 30 hasta çalışmaya rızaları alınarak dahil edildiler. Çalışmaya alınan hastaların üç tanesi diabetik idi. Tek damar "bypass" yapılan bir hastaya sadece İTA, redo operasyon olan bir bayan hastada sadece SV, 28 hastada hem İTA hem de SV greft olarak kullanıldı. Toplam 10 hastada RA kullanıldı. Bu hastaların 3 tanesinde RA, SV ve İTA ile beraber kullanılırken 7 hastada RA ve İTA beraber kullanıldı. Hastaların yaş ortalaması 59.5 (45-71 yaşlar arası) idi. İTA elektrokoter ve makas yardımı ile, RA ise makas yardımı ile pediküllü olarak çıkarıldı.

Esmolol hidroklorür KABG operasyonunda kullanılan İTA, RA ve SV greftleri üzerine olan etkilerini anlayabilmek için KABG operasyonu geçiren hastaların İTA, RA ve SV greftlerinin arta kalan parçaları alınarak NKÜTF Kalp Damar Cerrahisi AD kardiyovasküler laboratuvarında in vitro organ banyosu düzeneğinde çalışıldı.

- 1- Esmolol hidroklorür  $10^{-8}$  M - $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında İTA'da, RA'de ve SV'de orta düzeyde bir gevşeme yanıtı elde edildi.
- 2- İTA ile RA arasında gevşeme, lidokain efikasitesi açısından anlamlı bir fark olmadığı, SV greftinin ise hem RA hem de İTA'dan anlamlı derecede farklı olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ).
- 3- İTA'da lidokain,  $10^{-6}$  fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın %  $48,99 \pm 2,2$  kadar gevşeme yanıtı oluşturduken bu oran RA için %  $49,77 \pm 3,0$  ve SV için  $41,90 \pm 4,05$  olarak tespit edildi.
- 4- The log EC values for IMA, RA and SV, respectively.

4- Lidokainin oluşturduğu gevşeme yanıtının en güçlü olarak İTA'da ardından RA ve SV'de olduğu gözlemlendi. ( LogEC50 değerleri sırasıyla -5.810, -5.500 ve -5.440)

Bu araştırma sonucunda intraoperatif ve postoperatif esmolol tedavisi esnasında RA, İTA ve SV greftlerinde vazospazm gelişiminin önlenilebileceğini ve perioperatif morbidite ile mortalitede azalma, uzun dönemde ise daha iyi greft açık kalma oranları elde edilebileceğini düşünmekteyiz.



## KAYNAKLAR

- 1- C.J. Lavvrence, A. Lestrade, E. Chan and S. Du Lange. Acta Anaesthesiol Scand, 1993; 37 Suppl. 99: 48-52.
- 2- H.M. Reppy, W.D. Hail, J.B. Kostis, R.R. Townsend, A. Peng, M. Sirgo. Am J Med, 1994 Jan.; 96: 77-86.
- 3- Neil W. Brister, R.E. Barnette, S.A. Schartel. J.B. Mcclurken, J. Alpern. Critic Çare Med, 1991; 19: 334-338.
- 4- Acar C, Jebara VA, Portoghese M. Revival of the radial artery for coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg 1996;61:610-4.
- 5- Ulusoy N, Yaymacı B, Kıralı K, Güler M, Erentuğ V, Gezer S, ve ark. Femoral arterin lateral sirkumfleks dalının potansiyel bir arteriyel greft olarak morfometrik özellikleri. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2001;9:145-8.
- 6- Buffolo E, Gerola LR. The evolution 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: 3.
- 7- 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.
- 8- Campeau L, Enjalbert M, Lespérance J, Bourassa MG, Kwiterovich P Jr, Wacholder S, The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation. A study 10 years after aorto-coronary bypass surgery. N Engl J Med 1984;311:1329-32.
- 9- Tector AJ. Fifteen years' experience with the internal mammary artery graft. Ann Thorac Surg 1986;42:22-7.
- 10- Işık Ö, Kıralı 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.
- 11- He GW. Arteriyal grafts for coronary artery bypass grafting: Biological characteristics, functional classification, and clinical choice. Ann Thorac Surg 1999;67:277-84.
- 12- 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.

- 13- 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.
- 14- 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.
- 15- 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.
- 16- Carter MJ. The use of the right gastroepiploic artery in coronary artery bypass grafting. *Aust N Z J Surg* 1987;57:317-21.
- 17- Sims FH. Discontinuities in the internal elastic lamina: A comparison of coronary and internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1985;13:237-43.
- 18- 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.
- 19- 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.
- 20- Barner HB. Arteriyal grafting: Techniques and conduits. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2-5.
- 21- 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.
- 22- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM. Free (aortacoronary) internal mammary artery graft: Late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:827-31.
- 23- Shiraishi S, Okamura T, Mori A, Toda N. Differences in adrenergic nerve and receptor function in dog internal thoracic, coronary and mesenteric arteries. *Jpn J Pharmacol* 1994;66:481-8.
- 24- 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.
- 25- 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.

- 26- 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.
- 27- Sezai Y, Orime Y, Tsukamoto S. Coronary artery surgery results 2005 in Japan. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2007;13:220-3.
- 28- Barner HB. Double internal mammary-coronary artery bypass graft. Arch Surg 1974;109:627-30.
- 29- Mannacio V, De Vita A, Antignano A, Mottola M, Di Tommaso L, Graniero A, Vosa C. Y grafts with the left internal mammary artery and radial artery. mid-term functional and angiographic results. Cohort study. Int J Surg. 2014;(14):206-14.
- 30- Hoffman DM, Dimitrova KR, Lucido DJ, Dincheva GR, Geller CM, Balaram SK, Ko W, Swistel DG, Tranbaugh RF. Optimal conduit for diabetic patients: propensity analysis of radial and right internal thoracic arteries. Ann Thorac Surg. 2014;98(1):30-7
- 31- Wu HB, Hu R, Wang ZW, Hu ZP, Li LC, Wu ZY, Xu P, Deng HP. Endoscopic Radial Artery Harvesting Does not Compromise Graft Patency for Coronary Artery Bypass Graft: A Meta Analysis of 2782 Patients. Heart Lung Circ. 2014;(14)160-7.
- 32- Pullan M, Kirmani BH, Conley T, Oo A, Shaw M, McShane J, Poullis M. The effect of patient sex on survival in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery receiving a radial artery. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;18:16-20.
- 33- Lemma M, Atanasiou T, Contino M. Minimally invasive cardiac surgery- coronary artery bypass graft. Multimed Man Cardiothorac Surg. 2013;2:7.
- 34- Aydınalp A, Müderrisoğlu H. Koroner bypasslı hastalarda statin tedavisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2007;15:263-7.
- 35- Erentürk S, Bakır İ, Mert M, The use of gastroepiploic artery in coronary bypass operations. Türkiye Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2000;8:501-4.
- 36- 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.
- 37- 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.

- 38- 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.
- 39- 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.
- 40- Mills NL, Dupin CL, Everson CT, Leger CL. The subscapular artery: an alternative conduit for coronary bypass. *J Card Surg* 1993; 8: 66-71.
- 41- 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.*
- 42- He GW, Yang CQ. Comparison among arteriyal grafts and coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;707-15.
- 43- 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.
- 44- Duran E, Doğan N, Karagöz H, Kocailik A, Sungün M. Koroner bypass cerrahisinde tümüyle arteriyel revaskülarizasyon: bilateral mamma interna ve sağ gastroepiploik arterin birlikte kullanılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1991;1: 56-8.
- 45- Turoni CM, de Bruno MP, Coviello A, Maranon RO, Herrera RN, Muntaner J, et al. Internal mammary artery grafts reactivity in hypertensive patients: role of stretching in extraendothelial nitric oxide. *Clin Exp Hypertens* 2007;29:327-44.
- 46- Kouchokos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Stenotik atherosclerotic coronary artery disease. In: Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery. Lampert RH, Geiseli B (Eds). Third Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003; ch 7, p.353-435.
- 47- El-Hamamsy I, Cartier R, Demers P, Bouchard D, Pellerin M. Long-term results after systematic off-pump coronary artery bypass graft surgery in 1000 consecutive patients. *Circulation* 2006;114:1486-91.
- 48- Arrigo M, Bettex D, Rudiger A. Management of atrial fibrillation in critically ill patients. *Crit Care Res Pract.* 2014;2014:840615.
- 49- Boere E<sup>1</sup>, Birkenhäger TK<sup>2</sup>, Groenland TH<sup>3</sup>, van den Broek WW<sup>2</sup>. Beta-blocking agents during electroconvulsive therapy: a review. *Br J Anaesth.* 2014 Jul;113(1):43-51.
- 50- Sarafidis PA<sup>1</sup>, Georgianos PI, Malindretos P, Liakopoulos V. Pharmacological management of hypertensive emergencies and urgencies: focus on newer agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012 Aug;21(8):1089-106.

- 51- Wiest DB, Haney JS. Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol. *Clin Pharmacokinet*. 2012 Jun 1;51(6):347-56.
- 52- Oliveira FC, Feitosa-Filho GS, Ritt LE. Use of beta-blockers for the treatment of cardiac arrest due to ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia: a systematic review. *Resuscitation*. 2012 Jun;83(6):674-83.
- 53- 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.
- 54- Dökmeci İ. İlaç etkileri ve etkileşimleri. Dökmeci İ (Editör). *Farmakoloji temel kavramlar*. Birinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000; s 107-18.
- 55- Misalse C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78:189-225.
- 56- 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.
- 57- 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.
- 58- 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.
- 59- 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.
- 60- 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.
- 61- Sala A, Rona P, Pompilo G, Parolari A, Antona C, Biglioli P, et al. Prostacyclin production by different human grafts employed in coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1447-50.
- 62- 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.

- 63- Nez'ic DG, Knez'evic AM, Milojevic PS, Đukanovic BP, Jovic MD, Milorad D, et al. The fate of the radial artery conduit in coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2006;30: 341-6.
- 64- Tatoulisa J, Buxtonb BF, John A. The radial artery in coronary re-operations. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2001;19: 266-73.
- 65- He GW, Rosenfeldt FL, Angus JA. Pharmacological relaxation of the saphenous vein during harvesting for coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1210-17.
- 66- Licht P, Jacobsen E, Lerbjerg G, Andersen P. Cephalic veins in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1996;10: 327- 30.
- 67- Mussa S, Choudhary BP, Taggart DP. Radial artery conduits for coronary artery bypass grafting: current perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129: 250-3.
- 68- Chanda J, Canver CC. Reversal of preexisting vasospasm in coronary artery conduits. *Ann Thorac Surg* 2001;72:476-80.
- 69- Eduardo D, Julio C, Jorge N, Wisnerb R. Radial artery graft vasospasm. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2001;19:102-4.
- 70- Sellke FW, Boyle EM, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1222-8.
- 71- 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 Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:125-9.
- 72- Blake KL, Watt PAC, Smith JMT, De Souza AC, Spyt TJ, Thurston H. Randomized comparison of ultrasonic aspiration versus conventional electrocautery for dissection of the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1194-9.
- 73- Wackenfors A, Ingemansson R, Malmjö M. Endothelin receptors in endothelium-denuded human coronary artery bypass grafts and coronary arteries. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:874-81.
- 74- Holm P, Franco Cereceda A. Tissue concentrations of endothelins and functional effects of endothelin- receptor activation in human arteries and veins. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;264-72.
- 75- Tsuda A, Tanaka KA, Huraux C, Szlam F, Sato N, Yamaguchi K, et al. The in vitro reversal of histamine-induced vasodilation in the human internal mammary artery. *Anesth Analg* 2001;93:1453-9.

- 76- Liu MH, Floten S, Furnary AP, Yim APC, He GW. Effects of potassium channel opener aprikalim on the receptor-mediated vasoconstriction in the human internal mammary artery. *Ann Thorac* 2001;71:636-41.
- 77- He GW, Buxton BF, Rosenfeldt FL, Angus JA, Tatoulis J. Pharmacologic dilatation of the internal mammary artery during coronary bypass grafting. *J Thoracic and Cardiovas Surg* 1994; 107; 1440-4.
- 78- 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.
- 79- Grapow MT, Konerding MA, Muller-Schweinitzer E, Bernet F, Matt P, Reineke DC, et al. Protecting the endothelial integrity of internal thoracic arteries. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:352-7.
- 80- 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.
- 81- Patel A, Asopa S, Dunning J. Should patients receiving a radial artery conduit have post-operative calcium channel blockers? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:251-7.
- 82- Paz Y, Lev-Ran O, Locker C, Shapira I. Right coronary artery revascularization in patients undergoing bilateral internal thoracic artery grafting: comparison of the free internal thoracic artery with saphenous vein grafts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2002;1:93-8.
- 83- Nilia M, Stamler A, Sulkesa 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.
- 84- Chanda J, Canver CC. Reversal of preexisting vasospasm in coronary artery conduits. *Ann Thorac Surg* 2001;72:476-80.
- 85- 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.
- 86- Fujioka M. Lack of a causal relationship between the vasodilator effect of papaverine and cyclic AMP production in the dog basilar artery. *Br J Pharmacol* 1984;83:113-24.
- 87- Fabricius AM, Oser A, Diegeler A, Rauch T, Mohr FW. Endothelial function of human vena saphena magna prepared with different minimally invasive harvesting techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:400-3.
- 88- 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.

- 89- He GW, Shaw J, Yang CQ. Inhibitory effects of glyceryl trinitrate on  $\alpha$ -adrenoceptor mediated contraction in the internal mammary artery. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:236-43.
- 90- 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.
- 91- 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.
- 92- He GW, 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 (Suppl):I-141-50.
- 93- Fuster V, Rydén LE, Canom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et.al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:269-367.
- 94- Wiest DB, Haney JS. Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:347-56.
- 95- Weber MA. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 2005;18:169-76.
- 96- Mio Y. [New ultra-short-acting beta-blockers: landiolol and esmolol--the effects on cardiovascular system]. *Masui* 2006;55:841-8.
- 97- Arnalich-Montiel A, González MC, Delgado-Baeza E, Delgado-Martos MJ, Condezo-Hoyos L, Martos-Rodriguez A, et al. Short-term esmolol improves coronary artery remodeling in spontaneously hypertensive rats through increased nitric oxide bioavailability and superoxide dismutase activity. *Biomed Res Int* 2014; 2014:531087. doi: 10.1155/2014/531087. Epub 2014 Mar 26.



98-He GW, Liu ZG. Comparison of nitric oxide release and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization between human radial and internal mammary arteries. *Circulation* 2001;104:344-9.

99-He GW, Fan L, Grove KL, Furnary A, yang Q. Expression and function of endothelial nitric oxide synthase Messenger RNA and protein are higher in internal mammary than in radial arteries. *AnnThorac Surg* 2011;92:845-50.

## **EKLER**



**EK 1**



T.C.  
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı

Sayı : 83581199/604.01.02/1412


24/02/2013

Konu : Komisyon Kararları

Yrd.Doç.Dr.Özcan GÜR  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi  
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü

Yürütücülüğünü yaptığınız Yrd. Doç. Dr. Selami GÜRKAN'ın yapacağı "İzole organ banyosu düzeneğinde esmololün koroner arter bypass operasyonu sırasında kullanılan radyal arter, safen ven ve mammariyan arter üzerine etkilerinin incelenmesi" başlıklı araştırma projenizin hakem değerlendirme sonuçları doğrultusunda başlatılmasına 10.01.2013 tarih ve 2013/01 toplantı sayısı ve -16 no'lu karar uyarınca, mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof. Dr. M. İhsan SOYSAL  
Rektör Yardımcısı  
Komisyon Başkanı

EK: Komisyon Kararı(1 Sayfa)

## EK II

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Koroner arter bypass operasyonlarında greft olarak kullanılan internal torasik arter (internal torasik arter), radyal arter ve safen ven greftlerinde in vitro lidokain etkileri'dir. Bu araştırma ile ilgili olarak hastanın uyması gereken herhangi bir sorumluluk veya kullanması gereken ilaç bulunmamaktadır. Koroner bypass cerrahisi sırasında bacak toplardamarı (Safen Ven), sol veya sağ koldan alınan atardamar (Radial Arter) yada meme atardamarı (Mammarian Arter) kullanılabilir, bu çalışmada size yapılan ameliyat sırasında kullanılmayan, damarın hazırlanması sırasında artmış olan parçalar kullanılacaktır. Bu çalışmada sizin için herhangi bir şekilde risk yada yararı söz konusu değildir. Araştırmanın toplam süresi 1 yıldır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 284 2357641 dahili hat 2410 no.lu telefondan Dr.Özcan GÜR 'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

#### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

**Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı:  
Görevi:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

**Olur alma işleme başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:  
Görevi:  
Adresi:  
Tel.-Faks:  
Tarih ve İmza:

32. Bu örnek form araştırcılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. Bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metnin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır**. Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır.