



**T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ YAPILAN
HASTALARDA SAFEN VEN GREFT DEJENERASYONUN; SERUM
KEMİK MORFOGENETİK PROTEİN-2 DÜZEYİ VE PROLİFERATİF
SKAR VARLIĞI İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. EMİN ERDEM KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET RIDVAN YALÇIN**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. BURAK SEZENÖZ**

**ANKARA
EKİM 2020**

KABUL ve ONAY

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	Emin Erdem KAYA
Baba Adı	Nuri
Doğum Yeri/Tarihi	Nizip / 29.06.1986
Diploma Tarihi/Diploma No	01.07.2013/ 32535
Mezun olduğu Fakülte	Gaziantep Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/ Bilim Dalı	Kardiyoloji
İhtisas Süresi	Yıl:5 Ay: 4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI :

KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA SAFEN VEN GREFT DEJENERASYONUN; SERUM KEMİK MORFOGENETİK PROTEİN-2 DÜZEYİ VE PROLİFERATİF SKAR VARLIĞI İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ

JÜRİ KARARI:

Dr. Emin Erdem KAYA, 22/10/2020 tarihinde yukarıda adı geçen tezini başarı ile sunmuştur. Dr. Emin Erdem KAYA'nın ihtisas sınavına girmesi uygun görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ:

BAŞKAN
Prof.Dr.N.Bülent Boyacı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE
Prof. Dr. M. Rıdvan YALÇIN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE
Prof. Dr. Haksun EBİNÇ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Bir üyesi olmaktan onur ve gurur duyduğum Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki ihtisasım süresince destek ve ilgilerini gördüğüm, bilgi, ve birikimleriyle yetişmemde her zaman yanımda olan, bizlere büyük bir aile olduğumuzu hissettiren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. N. Bülent Boyacı'ya, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Prof. Dr. H. Murat Özdemir'e, Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye, Prof. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Prof. Dr. Gülten Aydoğdu Taçoy'a, Prof. Dr. Asife Şahinarslan'a, Doç. Dr. M. Kadri Akboğa'ya, Dr. Öğr. Üyesi Salih Topal'a, Uzm. Dr. Serkan Ünlü'ye,

Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ile Prof. Dr. Öğsev Dörtlemez'e,

Tez konumun planlanması ve hazırlanmasında büyük emeği olan, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Rıdvan Yalçın'a,

Tezimin hayata geçirilmesinde yardımını esirgemeyip, her zaman yol gösterici olan ağabeylerim Dr. Öğr. Üyesi Emrullah Kızıltunç'a ve Uzm. Dr. Burak Sezenöz'e,

Ayrıca Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Canan Yılmaz'a ve araştırma görevlisi Dr. Zakir Osmanov'a,

Birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, geleceğe umutla bakmaktan hiç vazgeçmemelerini istediğim emektar asistan arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji kliniği çalışanlarına,

Hayatımın her döneminde destekleri ile yanımda olan, varlıklarıyla bana güç katan, karşılıksız sevgi ve desteklerini esirgemeyen, bugünlerin gerçek mimarları canım annem Nejla Kaya'ya, canım babam Nuri Kaya'ya, kardeşlerim Gizem ve Görkem Kaya'a,

Destegi, sabrı ve anlayışıyla her zaman yanımda olan ve bundan büyük mutluluk duyduğum yol arkadaşım, canım eşim Op. Dr. Burcu Kaya'ya,

Hayatıma eşsiz anlamlar kazandıran, evimizin neşe kaynağı, yaşama sevincim bir tanecik kızım Çağla'ya,

İsmini burada anamadığım eğitimimin ilk safhasından bugüne kadar üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Emin Erdem KAYA

Bu çalışma, Türk Kardiyoloji Derneği desteği ile gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
RESİM LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI.....	4
2.1.1 Ateroskleroz ve Fizyopatolojisi	5
2.1.2 Aterosklerotik Lezyonlar	8
2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	9
2.1.4. Koroner Arter Hastalığında Tedavi Yöntemleri	10
2.2. KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ	11
2.2.1 Kullanılan Greftler	13
2.2.1.1. Arteriyel Greftler	13
2.2.1.2. Venöz Greftler	15
2.2.2. Safen Ven Greft Hastalıklarının Patogenezi	17
2.2.2.1. Safen Ven Greft Hastalığı Gelişimindeki Risk Faktörleri.....	20
2.3. KEMİK MORFOGENETİK PROTEİN-2 (BMP-2)	22
2.4. PROLİFERATİF SKARLAR.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Çalışma Tasarımı	30
3.2. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Hastaların Bazal Demografik Özellikleri	35
4.2. Hastaların Ekokardiyografi ve Laboratuvar Özellikleri	36
4.3. Hastaların İlaç Kullanım Özellikleri.....	38

4.4. Hastaların Anjiyografik Özellikleri	39
4.5. Hastaların Safen Ven Graft Yaşı	40
4.6. Safen Ven Graft Dejenerasyonu ile Serum BMP-2 Düzeyi Arasındaki İlişki40	
4.7. Dejenere Safen Ven Graft Sayısı ile Serum BMP-2 Düzeyi Arasındaki İlişki	42
4.8. Safen Ven Graft Dejenerasyonu ile Proliferatif Skar Varlığı Arasındaki İlişki	43
4.9. Serum BMP-2 Düzeyi ile Proliferatif Skar Varlığı Arasındaki İlişki.....	44
4.10. Serum BMP-2 Düzeyinin Laboratuvar Parametreleri ile Korelasyonu	45
4.11. Safen Ven Graft Dejenerasyonunun Bağımsız Prediktörleri.....	46
4.12. ROC Analizi	47
5. TARTIŞMA.....	49
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	57
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR.....	59
8.ÖZET	72
9. SUMMARY	74
10. ÖZGEÇMİŞ.....	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların demografik özellikleri	36
Tablo 2. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri.....	37
Tablo 3. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların ilaç kullanım özellikleri .	38
Tablo 4. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların anjiyografik özellikleri...	39
Tablo 5. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların safen ven greft yaşı özellikleri.....	40
Tablo 6. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların serum BMP-2 düzeylerinin karşılaştırılması	41
Tablo 7. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan hastalardaki proliferatif skar varlığının karşılaştırılması	43
Tablo 8. Serum BMP-2 düzeyinin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu.....	46
Tablo 9. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre SVG dejenerasyonunun bağımsız prediktörleri.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Aterosklerozun zaman çizelgesi	5
Şekil 2. Aterosklerotik plak oluşumunun aşamaları	7
Şekil 3. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların serum BMP-2 düzeylerinin karşılaştırılması (p=0,002).....	41
Şekil 4. Dejenere SVG sayısı ile BMP-2 düzeyi arasındaki ilişki	42
Şekil 5. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan hastalardaki proliferatif skar varlığının karşılaştırılması	44
Şekil 6. Serum BMP-2 düzeyi ile proliferatif skar varlığı arasındaki ilişki	45
Şekil 7. SVG dejenerasyonunu öngörmede serum BMP-2 düzeyleri için ROC Curve	48

RESİM LİSTESİ

Resim 1: A) Keloid B) Hipertrofik Skar (88).....	27
--	----

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ASA	: Asetil Salisilik Asit
BMP-2	: Kemik Morfogenetik Protein-2
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
CRP	: C-reaktif Protein
Cx	: Sirkumfleks Arter
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IMA	: Internal Mammarian Arter
KABG	: Koroner Arter Bypass Grefti
KAH	: Koroner arter hastalığı
LAD	: Sol Ön İnen Arter
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein
MGP	: Matriks GLA Protein
PDGF	: Platellet İlişkili Büyüme Faktörü
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
RCA	: Sağ Koroner Arter
SVG	: Safen Ven Grefti
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. KAH, tedavisindeki medikal ve girişimsel gelişmelere rağmen tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedeni olarak ilk sırada yer almakta ve yaşam kalitesini azaltmaktadır (1, 2).

Koroner arter hastalığında, tedavinin asıl amacı semptomları önlemek, yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam süresini uzatmaktır. Bu amaçla; KAH tedavisinde, farmakolojik ajanlar, perkütan koroner girişim (PKG) ve koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi gibi koroner revaskülarizasyon yöntemleri kullanılmaktadır (3). Son yıllarda medikal tedavide ve PKG’de önemli gelişmeler sağlanmıştır. Buna karşın KABG cerrahisi, koroner arter hastalığının tedavisindeki önemli yerini korumaktadır ve gelişmiş ülkelerde yapılan en sık yapılan majör operasyondur (4).

Bypass cerrahisi sırasında tıkanan koroner damar yapısına göre arteriyel ve/veya safen ven greftleri (SVG) kullanılmaktadır. Arteriyel greftlerin aksine SVG’ler aterosklerotik dejenerasyona olan artmış eğilimleri nedeniyle daha erken ve daha fazla oranda tıkanma eğilimi göstermektedir ve bu nedenle son yıllarda KABG cerrahisinde arteriyel greft kullanımı artmıştır. Buna rağmen, çoklu grefte gereksinim ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle SVG’ler, KABG yapılan hastaların çoğunda kullanılmaya devam edilmektedir (5, 6). Bypass cerrahisini izleyen ilk yılda SVG’lerin %15’i tıkanmaktayken, bu oran 10 yıl sonra %50–60’lara

çıkabilmektedir. Bu açıdan bypass cerrahisi yapılan hastalarda uzun dönemdeki miyokard beslenmesi ve canlılığının belirlenmesinde SVG hastalığı varlığının saptanması çok önemlidir (7).

Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ailesinin bir üyesi olan kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2), osteogenezin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. BMP-2, kemikte osteoblast farklılaşmasını ve mineralizasyonunu uyarır.(8) İlk keşfedildiğinde kemik oluşumunda rolü olduğundan isimlendirmede kemik morfogenetik proteini olarak adlandırılrsa da, zamanla tüm organ sistemlerinde farklı işlevleri olduğu anlaşıncı vücut morfogenetik proteini olarak isimlendirilmiştir. BMP-2' nin vasküler kalsifikasyon, plak insitabilitesi ve inflamasyon gibi ateroskleroz süreçlerinde de rol oynadığı gösterilmiştir (9).

Vasküler yatakta BMP-2' nin kaynağı damar düz kas hücreleridir. Artan BMP-2 seviyeleri, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonu indükleyerek proinflamatuvar, proaterojenik etkiler sergiler ve vasküler düz kas hücrelerinde osteojenik bir fenotipi indükleyerek plak kalsifikasyonuna neden olur (10, 11). Koroner arterlerde BMP-2, inflamatuvar uyarınlarla düzenlenir ve bu durum oksidatif stres, hiperglisemi ve hiperlipidemi ile de ilişkili olabilir. Ancak halen BMP-2' nin aterosklerozdaki düzenleyici bu rolü tam olarak açıklanamamıştır.

Hipertrofik skar ve keloid; deride yara sınırlarının ötesine uzanan, aşırı hücre popülasyonu ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikimiyle karakterize proliferatif skar dokusu tipleridir. Keloidler, bitişikteki normal deriyi kapsayacak şekilde orijinal yaranama alanının ötesine uzanan lifli büyümelerdir. Hipertrofik

skarlar benzer bir klinik görünümüne sahip olabilir, ancak keloidlerin aksine yara alanı sınırları içinde kalır ve zamanla kendiliğinden gerileme eğilimindedir (12). Sternotomi sonrası hipertrofik skar, kelloide göre daha fazla görülmektedir. Bu proliferatif skarların oluşmasında bir çok etken mevcut olup, patogenezi halen açık değildir (13).

Hem ateroskleroz hem de proliferatif skarlar sitolojik ve patofizyolojik olarak ortak özelliklere sahiptir. Yaralanmaya verilen tepki olayı başlatır; fibroblastlar, makrofajlar / monositler, endotel hücreleri ve kronik inflamatuvar süreçler hem proliferatif skarların hem de aterosklerozun ilerlemesine neden olur (14). Büyüme faktörleri ve sitokinler yara iyileşmesi için önkoşuldur ve proliferatif skarın ve aterosklerozun gelişimine katkıda bulunur. Proliferatif skarlarda, TGF- β 'nın fazla miktarda ve uzun süreli varlığı ile BMP-2 ekspresyonundaki dengesizliğin de yaygın skar gelişiminde etkili olduğu ve aterosklerozun başlangıcı olan endotel disfonksiyonunun proliferatif skarı olan sternotomili hastalarda daha fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (15, 16).

Koroner arter bypass greft cerrahisi yapılan hastalarda başarıyı belirleyen en önemli faktör greftlerin açıklığıdır, uzun dönemde greft açıklığını belirleyen en önemli etken ise aterosklerozdur (17). Safen ven greft dejenerasyonu dolayısı ile ateroskleroz ile ilişkili olabilecek çeşitli parametreler ile çalışmalar yapılmış ve birçok çalışmada da pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu çalışmada da safen veni kullanılarak KABG cerrahisi yapılmış olan hastalarda SVG dejenerasyonunun, serum BMP-2 düzeyi ve sternotomideki proliferatif skar varlığıyla olan ilişkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı, koroner arterlerin, genellikle aterom plağı nedeniyle daralmasına bağı olarak miyokard beslenmesinin bozulması sonucu oluşan bir hastalıktır. Tüm dünyada olduğı gibi ülkemizde de mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2016 yılında kardiyovasküler nedenlere bağı ölüm sayısı dünyada 15,2 milyon olarak izlenmiştir (18). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2018 yılında ülkemizde gerçekleşen ölümlerin en sık nedeni %38,4 ile kardiyovasküler hastalıklardır ve bu hastalıklar içerisinde %39,8 ile en sık görüleni koroner arter hastalığıdır (19).

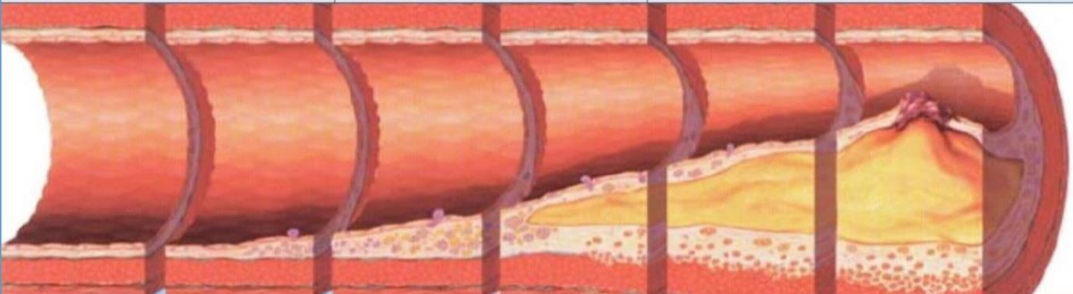
Ülkemizde KAH için yapılan en önemli çalışma olan TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre tanı konulabilen mortalite nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları mortalite oranı %42 olarak belirlenmiştir. Ayrıca yine bu çalışmaya göre KAH 1990'dan beri yılda %6.4 artmış olup, KAH prevalansı 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstü grupta %80 oranında artmıştır (1). Nüfusun yaşlanmasına, diyabetes mellitus (DM) ve obezite gibi hastalıklardaki artışa bağı olarak, KAH'ın sıklığında da artış beklenmektedir.

Koroner arter hastalığı, akut (kararsız) veya kronik (stabil) seyir gösterebilir. Sessiz iskemi, kararlı anjina, akut koroner sendrom, kalp yetersizliği, ani ölüm veya kardiyak aritmiler gibi geniş bir klinik prezentasyonla karşımıza çıkabilir (20).

Koroner arter hastalığının en önemli nedeni aterosklerozdur fakat konjenital koroner arter anomalileri, koroner arter diseksiyonu, mikrovasküler anjina, koroner arter embolileri ve vaskülit gibi aterosklerotik olmayan nedenleri de vardır. Yapılan bir çalışmada aterosklerotik olmayan nedenlerin hastaların yaklaşık %4-7' sinde saptandığı, genç popülasyonda ise bu oranın dört kata kadar artabildiği görülmüştür (21).

2.1.1 Ateroskleroz ve Fizyopatolojisi

Koroner arter hastalığının altında yatan en sık neden aterosklerozdur. Ateroskleroz; temelleri çocukluk çağında atılan yağlı çizgilenmeler ile başlayan, genetik ve çevresel etkenlerin katkıda bulunduğu kronik, inflamatuvar ve ilerleyici plak oluşumu ile karakterize bir hastalık sürecidir (22). Ateroskleroz lezyonları yaşla birlikte ilerler (Şekil 1).

Lipit birikimi		Düz kas hücreleri ve kollajen birikimi	Tromboz \ Hematom		
Yaşamın ilk 10 yılı	3'üncü 10 yıldan itibaren	4'üncü 10 yıldan itibaren			
					
Makrofaj infiltrasyonu	Yağ çizgileri oluşumu	Ara lezyon	Ateroma	Fibröz Plak	Komplike lezyon (Plak rüptürü)

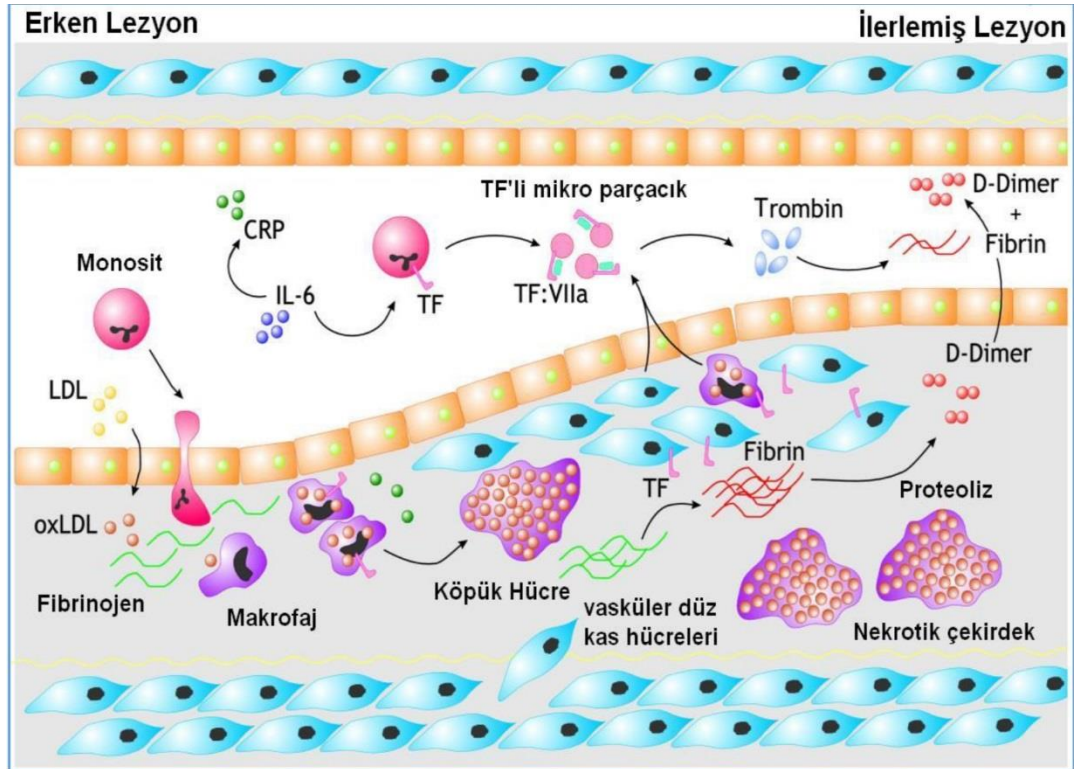
Şekil 1. Aterosklerozun zaman çizelgesi (23)

Aterosklerotik süreç, cinsiyet, aile öyküsü, yaş, sigara, endotel disfonksiyonu, immünolojik faktörler, dislipidemi, DM ve hipertansiyon (HT) gibi modifiye edilemeyen ve edilebilen risk faktörlerinden etkilenmektedir. Modifiye edilebilir risk faktörleri kontrol altına alındığında aterosklerotik sürecin yavaşladığı ve KAH görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (24, 25).

Normal arter, histolojik olarak 3 ayrı tabakadan oluşur. Lümeni çevreleyen en iç tabaka tunica intima, orta tabaka düz kas hücrelerinden zengin tunica media ve en dış tabaka ise vasa vasorumların bulunduğu tunica adventisyadır. Tipik lezyonu aterom plakları olan ateroskleroz; orta ve büyük boyuttaki arterlerin intima tabakasını etkileyen inflamatuvar-fibroproliferatif bir olaydır. Bu süreçte endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar, trombositler, T lenfosit hücreleri ile bu hücrelerden salgılanan adezyon molekülleri (intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1)), sitokinler (interlökinler, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), monosit kemotaktik protein (MCP-1)) ve büyüme faktörleri (dönüştürücü büyüme faktör β (TGF- β) , platelet ilişkili büyüme faktörü (PDGF)) rol alır (26).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozda ilk basamaktır ve esas olarak endotelden salınan nitrik oksit kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir (27). Disfonksiyon ile endotel hücrelerinin seçici geçirgen özelliği ve antitrombotik yüzey özelliği bozulur. Ayrıca vazodilatasyon/vazokonstriksiyon, antitrombotik/protromboz, antiproliferatif/proliferatif dengesi bozulur. Fonksiyonu bozulmuş endotelde düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) birikmeye başlar. Biriken LDL; endotel, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından okside

edilir. Fonksiyonu bozulmuş endotel tarafından birçok inflamatuvar maddeler, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanır. Bunlardan biri de MCP-1'dir. MCP-1 salınımı da ortamda daha çok monosit birikmesine neden olur. Normal damar endoteli lökosit adezyonunu engeller. Fonksiyonu bozulmuş endotelde lökosit adezyonu meydana gelir, MCP-1 ile lökositler intima içerisine girerler. Okside LDL'yi fagosite eden makrofajlar kolesterolü içerisinde biriktirir ve aterosklerozun prototip hücresi olan köpük hücresine dönüşür (28). Şekil 2'de plak oluşumunun temel aşamaları özetlenmiştir.



CRP: C-Reaktif Protein, IL-6: Interlökin 6, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, TF: Doku Faktörü

Şekil 2. Aterosklerotik plak oluşumunun aşamaları (29)

2.1.2 Aterosklerotik Lezyonlar

Yağlı Çizgilenmeler: Lipid damlacıkları ile dolu makrofajlar (köpük hücreler) ve hücre dışı matriksin intima tabakasında birikmesiyle ortaya çıkan yağlı çizgilenmeler aterosklerozun başlangıç lezyonu olarak kabul edilir. Bu dönemde lipidlerin lezyona giriş ile çıkışı arasında bir denge vardır. Bu denge bozulmadığı sürece darlığa neden olmaz, kan akımını etkilemez dolayısıyla klinik bulgu vermezler. Lezyona göç eden lipid miktarının artmasıyla bir sonraki lezyona ilerler (28).

Fibröz Plak: Endotel disfonksiyonu ve hücrelerden salınan sitokinlerin etkisiyle; fibroblastların ve düz kas hücrelerinin yağlı çizgilenmeler içerisine doğru hareket etmesi ve profilerasyonu sonucu fibröz plak oluşur. Makroskopik olarak beyaz renklidirler. Lümene doğru büyürler ve lümeni kritik düzeyde daraltsalar bile sağlam kaldıkları sürece klinik bulgu vermezler. Tunica mediadan intimaya çekilen düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks proteinleri fibröz başlığı oluşturur. Olgunlaşan aterom plağında lipid çekirdeği ve onun etrafını saran fibröz başlık bulunur. Fibröz başlığın kalınlığı arttıkça stabilliği yani kararlılığı da artar. Lipidlerin ve inflamatuvar hücrelerin artması ve fibröz kapsülün ince olması plağın yırtılma ve zedelenme riskini arttırır (30).

Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak: Rüptür riski düşük olan plaklardır.

Plağın kararlı olmasını belirleyen en önemli faktörler; fibröz başlığın kalınlığı ve lipid çekirdek büyüklüğüdür. Bu faktörler plak stabilitesi ile doğru orantılıdır (28). Kararlı plakta fibröz başlığın kalınlığı, plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu yapısal özellik plağa travmalara kar  şı direnme yeteneğı kazandırır ve plaktaki   vresel gerilme yeteneğini azaltır (14).

Kararsız (Unstable) veya Duyarlı (Vulnerable) Aterosklerotik Plak:

Komplike olma yani rüptür riski yüksek plaklardır. İçerisinde lipid ve fibröz dokuya ek olarak hematom, hemoraji ya da trombüs bulunabilir. Kararsız plaklar; büyük lipid çekirdek, fazla miktarda inflamasyon hücresi, düz kas hücresi ve az kollajene sahip ince fibröz kapsül ve etrafında artmış   vresel stres ile karakterizedir. Plağın lipid çekirdek içeriğı %40'ın üzerine çıkarsa hasarlanmış plaktan bahsedilir. Fibröz başlığı hasara uğramış plakta trombüs gelişimi ba  lar. Plak rüptürü ve trombüs olu  şumu sonucu akut koroner sendrom kliniğı gelişebilir. Aterom plağın rüptüre olması için damar lümenini kritik oranda daraltması gerekmez. L  mende kritik darlığa yol a  mayan kararsız plaklar da rüptüre olup akut koroner sendrom kliniğini ortaya çıkarabilirler (28).

2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı etyopatogenezinde, ateroskleroz süreçlerini hızlandıran risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörleri erken dönemde tanımlanarak KAH gelişim ihtimali öngörülebilir. Erkek cinsiyet, aile öyküsü, ya  ş modifiye edilemeyen risk faktörleri iken hiperlipidemi (HPL), HT, DM, sigara ise

medikal tedavi ve yaşam tarzı değişikliği ile modifiye edilebilen ve kontrol altına alınabilen risk faktörleridir. Önde gelen beş değiştirilebilir risk faktörünün (HPL, DM, HT, obezite ve sigara kullanımı) kardiyovasküler mortalitenin yarısından fazlasından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (31). Modifiye edilebilen risk faktörlerinin minimize edilmesiyle hem KAH'ın oluşması (primer koruma), hem de oluşan hastalığın tekrarlaması (sekonder koruma) engellenebilmektedir (14).

2.1.4. Koroner Arter Hastalığında Tedavi Yöntemleri

Koroner arter hastalığı tedavisinin amacı, semptomları azaltmak ve prognozu iyileştirmektir. Hastaların tedavisinde; yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik ve girişimsel tedavi seçenekleri yer almaktadır.

Tedavinin önemli bir parçası olarak hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Yaşam tarzı değişiklikleri; orta derecede egzersiz programını, ideal vücut kilosuna ulaşmayı, sigaranın bırakılmasını ve beslenme alışkanlıklarının değişmesini içermelidir. Beslenme olarak da etkinliği kanıtlanmış ‘Akdeniz diyeti’ gibi diyet programları tavsiye edilmelidir. Metabolik Sendrom, DM ve HT gibi eşzamanlı hastalıkları da uygun şekilde tedavi edilmelidir. Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar ise; anti-agregan, anti-iskemik ve anti-aterosklerotik ilaçlar olarak 3 gruba ayrılır. Tedavide kullanılan, mortalite ve morbidite üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmış olan ilaçlar; aspirin, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) -anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve statinlerdir (3).

Miyokardiyal revaskülarizasyon olarak PKG veya KABG cerrahisi şeklinde revaskülarizasyon teknikleri uygulanmaktadır. Buradaki amaç miyokard iskemisinin ortadan kaldırılması ve iskeminin yol açabileceği klinik komplikasyonların önlenmesidir. Miyokardiyal revaskülarizasyon ve medikal tedavi birbirlerini tamamlayıcı yöntemlerdir. PKG veya KABG ile revaskülarizasyon, semptomların uygun medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda veya revaskülarizasyonun sağkalımı arttıracığına dair anatomik ve/veya fizyolojik kanıtlar olduğunda yapılmalıdır (32).

2.2. KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ

KAH'ın tedavisinde son yıllarda medikal ve perkütan koroner girişimde dikkat çekici gelişmeler yaşanmasına karşın KABG cerrahisi, koroner arter hastalığının tedavisindeki önemini korumaktadır ve gelişmiş ülkelerde en sık yapılan majör operasyondur (4).

İlk KABG operasyonu 1964 yılında Garrett, Dennis ve DeBakey tarafından safen ven kullanılarak yapılmıştır (33). Takip eden yıllarda Favaloro ve Effler'in çalışmaları ile cerrahi revaskülarizasyon alanındaki gelişmeler hız kazanmıştır. Operasyon teknikleri zaman içerisinde gelişmiş ve arteriyel greftler de kullanılmaya başlanmıştır (34). ABD'de 1979-1997 yılları arasında yapılan KABG operasyonu her yıl hızla artarak, %227 yükselmiştir. 1997 sonrasında ise; PKG alanındaki gelişmelere bağlı olarak yapılan operasyon sayısında önceki yıllara göre düşüş olduğu görülmüştür (35).

1980’lerde çok merkezli randomize çalışmalar ile medikal tedaviye karşı KABG’lerin etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Bu dönemde primer sonlanım noktaları sağ kalım süresi olan 2 büyük çalışma mevcuttur. Bunlar 1982 ve 1983 yıllarında yapılan “European Coronary Surgery Study (ECSS)” ve “Coronary Artery Surgery Study (CASS)” çalışmalarıdır. Bu çalışmalar ile doğru endikasyonlarla yapılan cerrahi tedavinin medikal tedaviye göre yaşam kalitesini arttırdığı ve sağ kalım süresini uzattığı kanıtlanmıştır (36, 37).

Cerrahi revaskülarizasyonun modern medikal tedaviye karşı kalıcı üstünlüğünü gösteren başka büyük çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan birisi MASS (Medicine, Angioplasty ve Surgery Study) çalışmasıdır. İlaç, anjiyoplasti ve cerrahi olarak ayrılan gruplarda ölüm oranları benzer olmakla birlikte cerrahi grubunda 5 yıllık takip sürecinde daha az semptom ve kardiyak olay yaşanmıştır (38). Diğer bir çalışma ise APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease) çalışmasıdır. Bu çalışmada, cerrahi olarak tedavi edilen hasta grubunda sağ kalım oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bu farkın 70 yaş üstü hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır (39).

KABG cerrahisi, aort ile koroner arter dolaşımı arasına bir veya daha fazla greftin yerleştirilmesi işlemidir. Bypass cerrahisi sırasında tıkanan koroner damar yapısına göre arteriyel ve/veya SVG kullanılmaktadır. Arteriyel greftlerin aksine SVG’ler aterosklerotik dejenerasyona olan artmış eğilimleri nedeniyle daha erken ve daha fazla oranda tıkanma eğilimi göstermektedir ve bu nedenle son yıllarda KABG cerrahisinde arteriyel greft kullanımı artmıştır. Buna rağmen, çoklu grefte

gereksinim ve kolay ulaşılabilirliği nedeniyle SVG'ler, KABG yapılan hastaların çoğunda kullanılmaya devam edilmektedir (5, 6).

2.2.1 Kullanılan Greftler

2.2.1.1. Arteriyel Greftler

Internal Mammarian Arter (IMA)

KABG cerrahisinde en sık kullanılan ve uzun dönem sonuçları en iyi olan arterdir. Semptomların ortadan kaldırılmasında, sağ kalım süresinin uzatılmasında ve yapılan greftin açık kalma oranlarında ven greftlerine göre üstünlüğü bulunmaktadır. Bu nedenle kullanımı süreklilik kazanmıştır (40).

IMA, subklavyen arterden çıkan elastik bir arterdir. IMA'larda internal elastik lamina diğer arterlere göre daha sıkı yapıdadır ve fenestrasyon sayısı daha azdır. Tunica media tabakaları elastik liften zengindir, düz kas hücre sayısı ve proliferatif yanıtı daha azdır. Burada bulunan elastik lameller braditrofik etki gösterir. IMA'ların lenfatik drenajları gelişmiştir ve beslenmesini lümeninden diffüzyonla sağlar (41). Adventisyasının çok az vasa vasorumu sahip olduğu gösterilmiştir. IMA endotelinden yüksek miktarda nitrik oksit ve prostaglandinler salınır, endotel hücreleri heparan sülfattan zengindir. Tüm bu özellikler IMA'yı intimal hiperplaziye dolayısıyla ateroskleroza karşı dirençli hale getirir (42).

BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) çalışmasında prospektif anjiyografilerde IMA greftlerinin açıklık oranının ilk 1 yıl içinde %98, 4.yılda ise %91 olduğu saptanmıştır (43). Goldman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada IMA'nın 10 yıllık açıklık oranın safen vene göre daha yüksek olmasına rağmen uzun dönem IMA açıklık oranının beklenildiğinden daha düşük olabileceğini bildirmiştir. IMA'nın açıklık oranı 1. haftada %99, 1. yılda %95 ve 10. yılda %85 olarak saptanmıştır (40). IMA greft tıkanmasının en sık nedeni bağlantısı yapılan ve stenotik olduğu düşünülen nativ koroner arterin kan akımı ile İMA kan akımı arasındaki kompetisyonudur.

Radiyal Arter

2. en sık kullanılan arteriyel grefttir. İlk kez 1973 yılında Carpentier radiyal arter greftini kullanmış fakat erken dönem sonuçları kötü olması sebebiyle kullanımından vazgeçilmiştir (35). 1990'ların erken dönemlerinde yapılan koroner anjiyografilerde açık olduğunun gözlenmesi üzerine tekrar kullanımı artmıştır (44).

Tercih edilme sebebi uzun ve geniş olmasıdır fakat radiyal arterin greft olarak kullanılmasında çeşitli zorluklar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi histolojik yapısı nedeniyle spazma yatkın olmasıdır. Radiyal arter çıkarıldıktan sonra vazodilatatör solüsyonlarda bekletilmeli ve postoperatif dönemde de vazodilatatör ajanlar kullanılmalıdır. Açık kalma oranları ilk yıl için yaklaşık %90-95, 5 yıl içinse %80-85 civarındadır (44-46).

Gastroepiploik Arter

Gastroepiploik arter sıklıkla kalbin inferior ve lateral duvarlarını revaskülarize etmek amacıyla kullanılır. Kompetitif akımdan etkilenir ve spazma yatkındır. Ayrıca çıkarılması için laparotomi gerekir bu nedenle kullanımı yaygın değildir. Genellikle greft olarak sağ koroner arter için kullanılır (47).

Daha az sıklıkla kullanılan diğer arteriyel greftler; inferior epigastrik arter ve splenik arterdir.

2.2.1.2. Venöz Greftler

Safen venleri, ven greftleri içerisinde en sık kullanılan grefttir. Greft olarak kullanılan venler ve arterler farklı histolojik özelliklere sahiptir. Safen venlerin internal elastik laminasında fenestrasyon sayısı fazladır. Bu bölgeler yüksek arter basıncında hücre migrasyonuna olanak sağlar. Safen venlerin lenfatik drenaj sistemleri gelişmemiştir. Ayrıca venlerde valvler bulunur. Bu valvler türbülansa ve fokal kalınlaşmaya neden olur (6). Ven duvarında arterlere nazaran düz kas hücre sayısı daha azdır fakat safen veni vazokonstriktörlere arterlerden daha duyarlıdır. Vazokonstriktör mediatörler aynı zamanda inflamatuvar hücreler için proliferasyon uyarıcısıdır (48, 49). Arterler, aterosklerotik plak gelişmeye başladıktan sonra kompensatuvar olarak o bölgeden dışarıya doğru genişleyerek (pozitif remodelling) lümen açıklığını koruyabilirler fakat bu durum safen venleri için geçerli değildir (42). Safen venlerinde trombosit aktivasyonu arterlere göre daha fazladır (50). Bu farklılıklar nedeniyle venöz greftlerde intimal hiperplazi ve ateroskleroz arterlere göre daha hızlı gelişir.

KABG cerrahisi sonrası 1.yılda venöz greftlerin tam tıkanma oranı yaklaşık %15 civarındadır. 1. ve 5. yıllar arasında ise bu oran her yıl %1-2 , 5. ve 10. yıllar arasında ise her yıl %4 kadar artar (6). Greftleme işlemi sonrasındaki 10. yılda greft açıklık oranı %60'dır ve açık olan ven greftlerinin sadece %50'sinde kritik darlık bulunmamaktadır (51). BARI çalışmasında safen ven ve IMA greftlerinin açıklık oranları karşılaştırılmış, SVG'lerin 1. ve 4. yıldaki açıklık oranları sırasıyla %87 ve %83 olarak saptanmıştır (43). Goldman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise safen ven açıklığı ilk haftada %95, ilk yılda %84, 3. yılda %80, 6. yılda %69, 10. yılda %60 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada sol ön inen (LAD) artere anastomoz yapılan safen ven greftlerinde 10 yıllık açıklık oranı %65, sirkumfleks (Cx) artere yapılan greftlerde %58, sağ koroner artere (RCA) yapılan greftlerde ise bu oran %56 olarak bulunmuştur (40).

KABG cerrahisi yapıldıktan sonraki ilk yıl içinde yaklaşık %20, sonraki 5 yıl içinde ise yıllık %4 hastada SVG'de oluşan hastalıklara ve nativ koroner arterlerde gelişen patolojilere ikincil göğüs ağrısı tekrar başlar (52). Ayrıca KABG cerrahisi sonrası 5 yıl içinde yaklaşık %4, 10. yılda %20 ve 12. yılda ise hastaların %30'unda cerrahi tekrarı veya PKG'ye ihtiyaç duyulur (53). İlk cerrahi ile kıyaslandığında tekrar operasyonun mortalitesi yüksektir. Bunun nedeni de perioperatif dönemdeki miyokard infarktüsü oranının (%4-12) yüksek olmasıdır. Operasyon tekrarı ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni dejenere SVG'lerden kaynaklanan koroner ateroembolizasyondur (54). Göğüs ağrısı, ilk operasyona kıyasla reoperasyon sonrasında daha düşük oranda azalır ve reoperasyon sonrası SVG açıklık oranları daha düşüktür (55).

Reoperasyon ile morbidite ve mortalitede artış olduğundan SVG'ler için daha çok PKG ile revaskülarizasyon tercih edilir. Yapılan işlemler PKG'lerin yaklaşık %5-6'sını oluşturur (56). SVG'nin kronik oklüzyonlarında başarılı PKG oranı oldukça düşüktür (57). Genellikle SVG'ye yapılacak olan perkütan koroner girişim teknik olarak nativ damar girişimine göre daha zordur. Ayrıca perioperatif miyokard infarktüsü, hastane içi mortalite ve restenoz riski nativ damar girişimlerine göre daha yüksektir. Eğer anjiyografik olarak bakıldığında lezyon uzunsa, yaygın dejenereyse ve plak yükü fazlaysa distal embolizasyon ihtimali artacağından yapılan girişim riski daha da yükselmektedir (58). Tüm bu nedenlerden dolayı bypass cerrahisi yapılan hastaların uzun dönemde miyokardlarının beslenmesi ve canlılığının korunmasında SVG hastalığı varlığının erken dönemde saptanması çok önemlidir (7).

2.2.2. Safen Ven Graft Hastalıklarının Patogenezi

Greftlerin zamanla tıkanmasına yol açan SVG hastalıkları 3 döneme ayrılabilir. Erken dönem olarak adlandırılan ilk 1 aydaki greft oklüzyonun nedeni trombüs, 1 ay-1 yıl arasındaki ara dönem SVG dejenerasyonunun nedeni intimal hiperplazi ve 1.yıldan sonraki geç dönem dejenerasyonun temel nedeni ise aterosklerozdur. Bu patolojik gelişmeler zamanlama olarak farklı gözüktse de SVG hastalığının oluşumu ve ilerleyişinde fizyopatolojik olarak iç içe geçmiş süreçlerdir (59).

Erken Dönem (İlk ay): KABG cerrahisi sonrası ilk ayda SVG oklüzyon oranı yaklaşık %10 civarındadır (7). Altta yatan temel neden ise mural trombüstür. SVG'ler optimal şartlarda çıkarılıp hazırlansa bile tramvaya bağlı endotel hasarı gelişmektedir. Safen venleri çıplak biçimde soyulduğunda vazokonstriktör maddelere daha duyarlı hale gelir. KABG cerrahisi sırasında güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 belirgin olarak artar. Bunun sonucunda safen vende spazm nedeniyle kan akımı azalır ve staz oluşabilir (60). Safen ven çıkarılması sırasında oluşan endotel kaybı ve media hasarı lümende trombosit ve nötrofil adhezyonuna neden olur, doku plazminojen aktivatörü üretimi azalır, koagülasyon kaskadı aktif hale gelir ve fibrin birikir (60). Ayrıca greftin aşırı uzun ve kısa olmasından kaynaklanan bükülmeler ile gerilmeler, greft yapılan nativ damar çapının ince olması, yetersiz distal akım ve uzun cerrahi süresi gibi durumlar da mural trombüs oluşumuna katkıda bulunur (61).

Ara dönem (1 ay-1 yıl): KABG cerrahisi sonrasındaki 1.ay ve 1.yıl arasında SVG dejenerasyonuna neden olan durum intimal hiperplazidir. İntimal hiperplazi, intimal kompartmanda düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks elemanlarının aşırı birikimi olarak tanımlanır. Bu durum arteriyel sisteme implante olan tüm venlerde ortaya çıkar (6). İntimal hiperplazi genellikle tek başına lümende kritik bir darlığa neden olmaz fakat aterom plağın gelişimi için zemin hazırlar. Safen venler, arteriyel basınçla karşılaşınca duvar stresi artar ve endotel disfonksiyonu gelişir. Endotel disfonksiyonu sonrası intimal büyüme üzerindeki kontrol ortadan kalkar ve hiperplazi gelişir. Düz kasların proliferasyonu ve intimaya migrasyonu artar, burada ekstrasellüler matriks

birikmeye başlar. KABG cerrahisi sırasında antiproliferatif mediyatörler olan nitrik oksit, adenzin ve prostosiklin sentezinin azalması da intimal hiperplazinin başlangıç mekanizması olan düz kas hücre proliferasyonuna neden olur (59).

Geç Dönem (>1 yıl): KABG cerrahisi sonrası 1.yıldan itibaren ortaya çıkan semptomların ve SVG'de görülen değişikliğin en temel nedeni aterosklerozdur. Zamanla nativ koroner arter lezyonlarında da progresyon gelişmesine bağlı olarak semptom ortaya çıkabilir ama yapılan çalışmalar ile göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye başvuran KABG cerrahisi geçiren hastaların %70-%80'inde iskemiden sorumlu lezyonun aterosklerotik SVG dejenerasyonu ve üzerine oturmuş trombüs olduğu gösterilmiştir (62, 63). Otopsi çalışmalarında, bypass sonrası ilk 1 yıl içinde SVG'lerde aterosklerotik plak oluştuğu fakat bunların 3 yıldan önce hemodinamik olarak anlamlı bir darlığa neden olmadığı, klinik olarak önemli darlıkların 5.yıldan sonra arttığı saptanmıştır (64).

SVG'lerdeki ateroskleroz, intimal hiperplazi alanlarında lipid infiltrasyonu ile karakterizedir. SVG'lerdeki aterosklerotik süreç ve predispoze edici faktörler nativ koroner arter hastalığındaki aterosklerotik süreçle benzer özellikler taşısa da hem histolojik olarak hem de plakların dağılımı ve karakteri açısından bazı farklılıklar bulunmaktadır. Nativ koroner arter ateroskleroza; proksimal, eksantrik, fibröz bir kapsülle çevrilenmiş kapsüllü lezyonlardır. SVG ateroskleroza ise; ven grefti uzunluğunca yayılmış, halkasal, kapsülsüz, daha az gelişimli ve kırılğan lezyonlardır (65). Kırılğan ve kapsülsüz yapısından dolayı, PKG ve tekrar operasyonlar sırasında aterosklerotik birikintinin embolizasyon

riski yüksektir, hatta spontan embolizasyonlar da görülebilir (66). Genellikle operasyondan 5 yıl veya daha uzun süre sonra dejeneratif ven greftlerinde ilerlemiş aterosklerotik plağa bağlı geç greft trombozu gelişebilir. Bu durum sıklıkla tekrarlayan miyokardiyal iskemilere neden olur (67).

2.2.2.1. Safen Ven Greft Hastalığı Gelişimindeki Risk Faktörleri

Ateroskleroza neden olan risk faktörleri SVG dejenerasyonun gelişmesine ve ilerlemesine neden olur. Bu risk faktörlerinden en önemlisi dislipidemidir. Yüksek kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) ve düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) seviyeleri bypass cerrahisi sonrası 1. ve 10. yıllar arasında ortaya çıkan SVG lezyonlarıyla ilişkilidir. Fakat dislipideminin cerrahiden sonraki ilk yıl içinde oluşan lezyonlarda belirgin etkisi saptanmamıştır (67).

Sistemik HT, koroner arterlerde ateroskleroza artırır ve cerrahi sonrası ilk yıl içinde artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Ancak bypass sonrası tekrar ortaya çıkan anjinalarla belirgin bir ilişkisi bulunmamaktadır (52). HT'nin erken ve geç dönem safen ven dejenerasyonu ilişkisi net olarak gösterilememiştir. Fakat HT intimal hiperplaziyi hızlandırarak ara dönem safen ven dejenerasyonunu arttırabilir (68).

DM, KABG cerrahisi sonrası geç dönem mortaliteyi arttıran önemli bir risk faktörüdür (69). CASS çalışmasında 2.yılda ortaya çıkan tekrar ortaya çıkan anjinalar için risk faktörü olduğu bulunmuş, buna neden olarak da greftteki dejenerasyona katkısından daha çok nativ damardaki lezyonların ilerlemesinde

etkili olması gösterilmiştir (52). Daha sonra yapılan anjiyografik bir çalışmada ise SVG dejenerasyonunun diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (70).

Kadın cinsiyetin de SVG hastalığı gelişiminde bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Kadınlarda KABG cerrahisi sonrası morbidite ve mortalite erkeklere oranla daha yüksektir (71). CASS çalışmasında cerrahi sonrası ilk yıldan itibaren yeniden gelişen anjının kadınlarda daha fazla görüldüğü ve artan semptom sıklığı ile uyumlu olarak 2 yıllık SVG açıklık oranlarının erkeklere kıyasla kadınlarda daha düşük olduğu görülmüştür (52). Bu durum kadınlardaki koroner arter çapının erkeklere kıyasla daha küçük olması ile ilişkilendirilmektedir (72).

Ateroskleroza neden olan risk faktörlerine ek olarak greft yaşı, greft yapılan nativ damar ve nativ damardaki proksimal darlıkların şiddeti gibi bazı morfolojik faktörler de SVG hastalığı gelişiminde rol oynar. Bazı çalışmalarda bypass yapılan nativ damar çapı 2 mm'den büyük olduğunda 1 yıllık greft açıklık oranı %90 olarak tespit edilmiş, çap 1,5 mm'nin altında olduğunda ise bu oranın %65'lere düştüğü saptanmıştır (6, 73). Goldman ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada LAD'ye yapılan safen greftlerin açıklık oranının RCA ve Cx'e yapılanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (40). Anastomoz yapılan nativ damardaki proksimal darlık oranı ne kadar yüksekse safen vende hastalık gelişme oranı o kadar düşük olmaktadır (73). Greftin yaşı ile safen ven greftlerinde dejenerasyon gelişme oranı korelasyon göstermektedir. İlk ay içinde

safen venlerinin açıklık oranı yaklaşık %90 civarındayken, bu oran 10.yılda %60 a kadar düşebilmektedir (6).

2.3. KEMİK MORFOGENETİK PROTEİN-2 (BMP-2)

TGF- β , hücresel proliferasyon ve farklılaşmanın kontrolü, doku onarımının ve hücre dışı matriks birikiminin düzenlenmesi, immün ve inflamatuvar yanıtların modülasyonu gibi biyolojik süreçlerde önemli rol oynayan bir büyüme faktörüdür (74). BMP-2 de TGF- β ailesinin bir alt üyesidir. BMP-2 başlangıçta ektopik kemik oluşumunu indükleyen bir protein olarak tanımlanmıştır. Kemikte, BMP-2 osteoblast farklılaşmasını ve mineralizasyonunu uyarır (8). BMP-2 etkisinin bloke edilmesi, osteoblast farklılaşmasını ve kemik oluşumunu in vivo ve in vitro inhibe eder (75).

BMP'ler, bir amino N- terminal sinyal peptidi, salgılama için bir ön alan ve matür bir biyoaktif karboksi C-terminal peptidinden oluşan büyük öncü proteinler olarak sentezlenir. BMP öncü proteinler sitoplazmada dimerik pro-protein kompleksleri olarak üretilir ve bunlar serin endoproteazlar tarafından bölünür (76). BMP'ler, membran yüzeyi üzerindeki BMP tip I ve tip II serin-treonin kinaz reseptörlerinin heteromerik kompleksleri tarafından tanınırlar. Her iki reseptör de benzer bir yapıya sahiptir; kısa bir hücre dışı alan, tek bir transmembran alan ve serin-treonin kinaz aktivitesine sahip bir hücre içi alan içerirler. BMP'lerin tip I reseptörlerine afinitesi tip II reseptörlerine göre daha yüksektir ve afinitesi bir heterotetramerik reseptör kompleksi oluşumu ile artar. Tip II reseptör kinaz,

ligand yokluğunda yapısal olarak aktiftir. BMP ligandının bağlanması, BMP tip I reseptörlerini transfosforile etmek için yapısal olarak aktif olan BMP tip II reseptörlerini indükler, bu da hücre içi BMP efektör proteini olan SMAD 1, 5 ve 8'i (SMAD 1/5/8) fosforile eder. SMAD 1/5/8'in aktivasyonu yoluyla kanonik sinyalleşme ve bununla ilişkili transkripsiyonel ortak düzenleyiciler BMP'lerin temel etkilerine aracılık eder (77).

SMAD aracılı sinyal yolunun yanı sıra BMP'ler, mitojenle aktive olan protein kinazlar, fosfoinositid 3-kinaz gibi ek yolları da etkinleştirir. BMP sinyalleşmesi noggin ve kordin gibi hücre dışı ligand antagonistleri ve membran ilişkili BMP ko-reseptörleri (endoglin ve betaglikan) tarafından düzenlenir (78). BMP inhibisyonunun, bu dokularda SMAD 1/5/8'in aktivasyonunun yanı sıra inflamasyon, ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyonu etkili bir şekilde zayıflattığı gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak hiperlipidemi ile ilişkili oksidatif stres ve hepatik kolesterol biyosentezi inhibe olmuş, serum total kolesterol ve LDL seviyeleri düşüş göstermiştir (79).

BMP-2' nin vasküler kalsifikasyon, plak insitabilitesi ve inflamasyon gibi ateroskleroz süreçlerinde de rol oynadığı gösterilmiştir (9). BMP-2, kemik oluşumunun düzenlenmesinde olduğu kadar vasküler kalsifikasyonda da önemli bir moleküldür. Vasküler kalsifikasyonun seyrinin kemik mineralizasyonu ile pek çok benzerliği olduğu tahmin edilmektedir. Damar duvarında bulunan hücreler osteojenik ve kondrojenik hücrelere diferansiye olarak vasküler kalsifikasyon sürecinde rol oynamaktadır. Damar düz kas hücreleri ve perisitler değişime en

yatkın olan ve osteojenik – kondrojenik protein yapımını üstlenen esas hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan proteinlerin hem aterosklerotik plaklarda hem de medial kalsifikasyon alanlarında direkt veya indirekt olarak rol aldıkları gösterilmiştir. BMP-2 de, damar düz kas hücrelerinden salınan vasküler kalsifikasyonda rol alan bu proteinlerden biridir (80).

Damar düz kas hücrelerinin, media tabakasından intimaya göçü aterosklerozda çok önemlidir ve aterosklerotik plaklar ile stenotik lezyonların oluşumunda merkezi bir rol oynar. Artmış BMP-2 düzeyi damar düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonunu arttırır. Yine BMP-2 seviyelerindeki yükselme oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonu indükleyerek proinflamatuvar, proaterojenik etkiler sergiler ve vasküler düz kas hücrelerinde osteojenik bir fenotipi indükleyerek plak kalsifikasyonuna neden olur (10, 11). Vasküler yataktaki BMP-2 indüksiyonu, inflamasyon, oksidatif stres ve hiperglisemi gibi birçok faktör tarafından düzenlenir. BMP-2'nin indükleyici faktörleri arasında yer alan inflamasyon, vasküler kalsifikasyonun düzenlenmesinde diğerlerine göre daha önemli bir rol oynar (81).

Matrix GLA proteini (MGP), kemikten izole edilen küçük bir ekstrasellüler matriks proteinidir. MGP eksikliğinin kemikte erken kalsifikasyona, trakea gibi normalde kalsifiye olmayan kıkırdığın kalsifikasyonuna ve erken ölüme yol açan ciddi vasküler kalsifikasyona neden olduğu bilinmektedir. MGP aşırı ekspresyonu, vasküler kalsifikasyonu, inflamasyonu ve ateroskleroza azaltır. Dolayısıyla, MGP bir kalsifikasyon inhibitörü olarak işlev görür; ancak moleküler

mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (82). Yapılan bazı çalışmalar MGP'nin bu işlevini BMP-2 inhibisyonu sağlayarak gerçekleştirdiğini göstermiştir (79).

Monositler, ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynar. Kardiyovasküler risk faktörleri, monositlerin endotele adhezyonunu ve bunların damar duvarına migrasyonunu hızlandırır. Orada monositler çoğalmaya başlar, makrofajlara ve son olarak köpük hücrelerine dönüşerek lokal inflamasyona ve plak gelişimine neden olur. Monositlerin artan sayısı ve artan katılımı aterosklerotik plak oluşumuyla ilişkilendirilirken, monositlerin inhibisyonu aterosklerotik plakların boyutunun azalmasına yol açar (83). Monositler dokuya girdikten sonra M1 ve M2 olmak üzere iki farklı makrofaja dönüşürler. M1 makrofaj; inflamatuvar tepkileri arttırırken, M2 makrofaj ise anti-inflamatuvardır, doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar (84). Yapılan bir çalışmada BMP-2'nin insan mononükleer hücre kemotaksisini, adhezyonunu indüklediği ve monositlerin makrofaja farklılaşmasını modüle ettiği, monositlerin M2 makrofaja dönüşmesini engellediği gösterilmiştir (85).

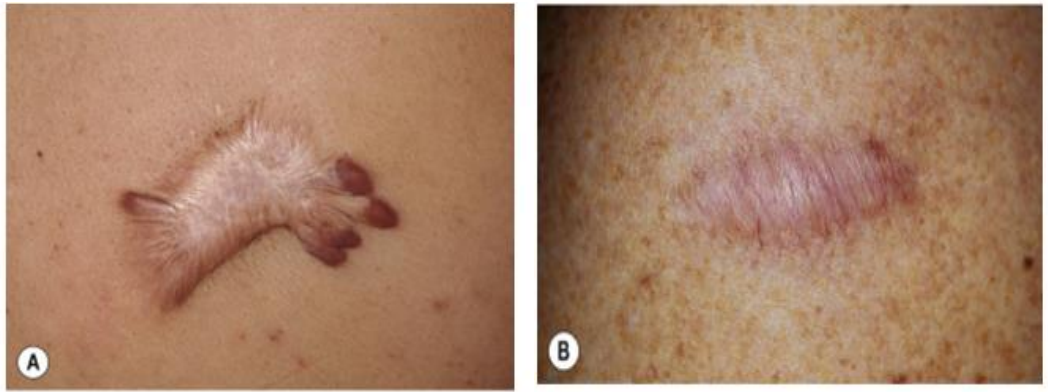
Yapılan çalışmaların tümü, BMP-2'nin vasküler kalsifikasyonu düzenlemede önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, BMP-2'nin vasküler kalsifikasyonu düzenlediği mekanizmalar açıklanmayı beklemektedir. Eğer bu mekanizmalar açıklanabilir ve BMP inhibisyonu sağlanabilirse, bu durum ateroskleroz ve vasküler kalsifikasyonun tedavisinde yardımcı olabilir.

2.4. PROLİFERATİF SKARLAR

Yara, dokunun ya da organın normal yapısının ve işlevinin altta yatan yumuşak doku yapılarıyla birlikte bozulması durumuna denir. Yara iyileşmesi, bir organizmanın, bir dokusunun/organının fiziksel bütünlüğünün bozulması karşısında, bu dokunun/organın homeostazını yeniden sağlamak ve bütün organizmanın fizyolojisini kararlı duruma getirmek üzere verdiği yanıtı ifade eder. Yara iyileşmesi, doku hasarına hücrel bir yanıt olarak ortaya çıkar ve keratinositlerin, fibroblastların, endotel hücrelerinin, makrofajların ve trombositlerin aktivasyonunu içerir. Süreç, organize hücre göçünü ve anjiyogenez için endotel hücrelerinin aktifleşmesini içerir. Bu hücre tipleri tarafından salınan birçok büyüme faktörü ve sitokin, yara iyileşmesini koordine eder ve sürdürür. Yara iyileşmesi, birbiri ile iç içe geçmiş hemostaz, inflamasyon, epitelizasyon, fibroplazi ve maturasyon evrelerinden oluşur (86, 87).

Yara iyileşmesi sonucunda olgun ve sağlıklı bir skar elde etmek için sitokinlerin aracılık ettiği, yapısal proteinlerin ve glikoproteinlerin uygun oranlarda depolandığı ve uzaklaştırıldığı bir denge mevcuttur. Hipertrofik skar ve keloid; deride yara sınırlarının ötesine uzanan, aşırı hücre popülasyonu ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikimiyle karakterize, anormal yara iyileşmesi sonucu oluşan proliferatif skar tipleridir. Keloidler, bitişikteki normal deriyi kapsayacak şekilde orijinal yaralanma alanının ötesine uzanan lifli büyümelerdir. Hipertrofik skarlar benzer bir klinik görünüme sahip olabilir, ancak keloidlerin aksine yara alanı sınırları içinde kalır ve zamanla kendiliğinden

gerileme eğilimindedir (12). Sternotomi sonrası hipertrofik skar, kelloide göre daha fazla görülmektedir. Bu proliferatif skarların oluşmasında birçok etken mevcut olup patogenezi halen açık değildir (13).



Resim 1: A) Keloid

B) Hipertrofik Skar (88)

Hipertrofik skar ve keloidin kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Hipertrofik skar insidansı, keloid insidansından daha fazladır. Keloid, koyu pigmentli insanlarda daha sık görülür. Her ikisi de yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir, ancak genellikle 2.dekaddan sonra gelişme eğilimleri daha fazladır. Yaşlılarda hipertrofik skar ve keloid görülme sıklığı ise giderek azalır (89). Hipertrofik skar ve keloidin, normal deriden ve normal skar dokusundan farklı olarak vaskülaritesi ve mezenkimal hücre dansitesi fazladır. Ayrıca inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kalınlaşmış epidermis tabakası da normal dokudan farklılık gösterir. Her iki lezyonda da dominant hücre tipi fibroblastlardır. Vaskülarizasyon paternleri ile normal deri ve normal skar

dokusundan ayrılmalarına rağmen, hipertrofik skar ve keloidin vaskülarizasyon paternleri aynıdır. Her ikisinde de artmış mikrosirkülasyon ve tıkanmış mikrodamarlar görülür (90, 91).

Keloidlerin ve hipertrofik skarların teşhisi genellikle klinikdir, skar şekline, boyutuna ve büyüme paternine göre karar verilir (88). Klinik olarak hipertrofik skarlar, sert, kırmızı, bazen hassas ve ince bir epitel ile kaplı lezyonlar olarak görünmektedir. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilseler de keloidler gibi göğüs, omuz ve sırtta görülme ihtimali daha yüksektir ve ayak tabanında çok nadir görülür. İlginç bir şekilde cildin direkt olarak kemiği örttüğü alanlarda hipertrofik skar oluşmaz (92).

Hem ateroskleroz hem de proliferatif skarlar sitolojik ve patofizyolojik olarak ortak özelliklere sahiptir. Her ikisi de yaralanma yani inflamasyon sonrası anormal iyileşme süreci olarak kabul edilir. Yaralanmaya verilen tepki olayı başlatır; fibroblastlar, makrofajlar / monositler, endotel hücreleri ve kronik inflamatuvar süreçler hem proliferatif skarların hem de aterosklerozun ilerlemesine neden olur (14). Büyüme faktörleri ve sitokinler yara iyileşmesi için önkoşuldur ve proliferatif skarın ve aterosklerozun gelişimine katkıda bulunur. Proliferatif skar oluşumunda görülen büyüme faktörlerinden en önemlileri TGF- β ve PDGF'dir. Bu büyüme faktörlerinin intimal hiperplaziyi ve hücre dışı matriks birikimini uyardığı bilinmektedir (93, 94).

Proliferatif skarlardaki TGF-beta'nın fazla miktarda ve uzun süreli varlığı ile BMP-2 ekspresyonundaki dengesizliğin skar gelişiminde etkili olduğu ve aterosklerozun başlangıcı olan endotel disfonksiyonun proliferatif skarı olan sternotomili hastalarda daha fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (15, 16).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Aralık 2019 – Eylül 2020 tarihleri arasında, polikliğine başvuran daha önce KABG cerrahisi uygulanmış ve koroner bypass için en az bir safen veni kullanılan, kararlı anjina semptomları olan veya noninvaziv tetkikler ile iskemi saptanan ve bu nedenle koroner anjiyografi yapılan toplam 74 hasta alınmıştır. Hastalar koroner anjiyografi sonucuna göre safen ven greft dejenerasyonu olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Tüm hastalar, sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Bu çalışma kesitsel tarzda planlanarak yapılmıştır. Bütün hastaların tıbbi öyküleri alınmış, fizik muayeneleri yapılmış ve demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, kullandıkları ilaçları, komorbid hastalıkları, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, proliferatif skar durumları, koroner anjiyografi sonuçları ve KABG cerrahi tarihleri kaydedilmiştir. Ayrıca tüm hastaların elektrokardiyografi ve ekokardiyografi incelemeleri yapılmıştır. Daha önceden DM tanısı konulan ve oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisi altında olan ya da hemoglobin A1c (HbA1c) değeri $>6,5$ olan hastalar diyabetik olarak kabul edilmiştir. Daha önce HT tanısı ile tedavi başlanmış olanlar ile KAG

uygulanmadan önceki takibinde bakılan kan basıncı değerin en az iki ölçümde 140/90 mmHg üzerinde olan hastalar hipertansif olarak kabul edilmiştir. Son 6 ay veya daha fazla süredir sigara içen hastalar aktif içici olarak tanımlanmıştır. Nisan 2020 tarihinden itibaren çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde çalışmaya alındıkları esnada SARS-CoV-2 polimeraz reaksiyon zincir testi pozitifliği saptanmamıştır.

Dışlama Kriterleri

1. Akut koroner sendrom geçirmekte olan hastalar
2. Son 1 ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü olan hastalar
3. KABG cerrahisi operasyonundan 1 yıldan daha az süre geçen hastalar
4. Dekompanse kalp yetmezliği bulunan hastalar
5. Orta-ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar
6. Ciddi böbrek yetersizliği olan hastalar (MDRD4 veya Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan kreatinin klirensinin 30 ml/dk/1,73 m²'nin altında olması veya diyaliz)
7. Aktif enfeksiyonu ya da inflamasyonu olan hastalar
8. Bilinen malignitesi olan hastalar
9. Kronik inflamatuvar hastalık tanısı olan hastalar
10. Çalışmaya alındıktan sonra çalışmaya katılmaktan vazgeçen hastalar

Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından, GE Innova IGS 520 anjiyografi cihazında, standart anjiyografik teknikler kullanılarak yapılmıştır. Koroner anjiyografi sonuçları hastaların laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri konusunda bilgi sahibi olmayan en az iki tecrübeli kardiyolog tarafından yorumlanmıştır. Safen ven greftlerinde $\geq\%50$ lezyonu olan hastalar SVG dejenerasyonu olan gruba, $\leq\%50$ lezyonu olanlar ise dejenerasyonu olmayan gruba ayrılmıştır.

Rutin Laboratuvar İnceleme

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler için KAG işlemi öncesinde koldan toplardamar kanı örnekleri alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya, İmmünoloji ve Hematoloji Laboratuvarları'nda standart protokoller kullanılarak tam kan sayımı, tam kan biyokimyası, C-reaktif protein (CRP), HbA1c ve lipid profili çalışılmıştır.

BMP-2 ölçümü

Serum BMP-2 düzeylerinin ölçümü için, pıhtı aktivatörü ve separator jel içeren, 13x100 mm, 5 mL'lik tüplere kanlar alınmıştır. Hastalara ait tüpler santrifüj öncesinde 30dk bekletildikten sonra 3000 rpm'de 20 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında elde edilen serumlar ependorf tüplerine aktararak analiz edildikleri güne kadar -80°C 'de saklanmıştır.

Çalışmada serum BMP-2 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile ölçülmüştür. ELISA analizinde gerçekleştirilen yıkama işlemleri Biotek marka yıkama cihazı (ELx 50 Bioelisa Washer, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile, absorbans okumaları ise Biotek Marka okuyucu (ELx 800 UV Universal Microplate Reader, Bio-Tec. Instruments, Inc.) ile yapılmıştır.

Serum BMP-2 düzeylerinin ölçümü YL Biont marka Human BMP-2 (Bone morphogenetic protein 2) ELISA Kiti (Cat. No: YLA 1888 HU; Lot: YLZC8934JV) kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Kitin alt ölçüm limiti 0.01 ng/mL; ölçüm aralığı 0.05-15 ng/mL; kite ait CV değerleri çalışma içi <%8, çalışmalar arası CV değerleri ise <%10 olarak verilmiştir. Çalışma hastalara ait serumların kit prospektusundaki talimatlar dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Standart ve numunelere ait absorbanslar 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Standartların konsantrasyonları ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak numunelerdeki konsantrasyonlar hesaplanmıştır ve elde edilen sonuçlar ng/mL birimi ile sunulmuştur.

Proliferatif Skar Değerlendirilmesi

Hastalarda proliferatif skar varlığına klinik olarak karar verilmektedir (88). Hastaların KABG cerrahisi sonrası sternotomi bölgesindeki yara izleri, koroner anjiyografi öncesinde iyi aydınlatılmış bir ortamda değerlendirildi. Sternotomi bölgesindeki skarın boyutuna, şekline, büyüme paternine ve pigmentasyonuna

bakıldı. Anormal yara iyileşmesi özelliği gösteren skarlar proliferatif skar olarak kabul edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin elde edilmesinin ardından veri analizi için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22 versiyonu kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılım paterni Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılım paterni normal olan sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma; dağılım paterni normal olmayan değişkenler ortanca (interquartil aralık) olarak verildi. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan gruplar arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında, Bağımsız Örneklem T testi; normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Dejenere safen ven sayısına göre serum BMP-2 düzeylerinin analizi için Kruskal Wallis H testi kullanıldı. 3 grup karşılaştırıldığında Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Kategorik değişkenler χ^2 (Ki-kare) testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için, dağılım paternine göre Pearson korelasyon testi veya Spearman korelasyon testi kullanıldı. SVG dejenerasyonun bağımsız belirleyicilerini saptamak amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli ‘Lojistik Regresyon Analizi’ yöntemi uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. Tüm p değerleri için $<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde Aralık 2019 – Eylül 2020 tarihleri arasında daha önce koroner arter bypass operasyonu geçirmiş, en az bir safen veni greft olarak kullanılmış, kararlı anjina semptomları olan veya noninvaziv tetkikler ile iskemi saptanan, bu nedenle koroner anjiyografi yapılan ve çalışma kriterlerini sağlayan 74 hasta dahil edilmiştir. Anjiyografik olarak safen veninde %50 veya daha fazla lezyon olan 48 hasta SVG dejenerasyonu olan gruba, %50'den daha lezyonu olan 26 hasta ise SVG dejenerasyonu olmayan gruba dahil edildi.

4.1. Hastaların Bazal Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların; 58 (%78,4)'i erkek, 16 (%21,6)'sı kadın ve ortalama yaşları 65 ± 10 idi. Hastaların 48 (%64,9)'inde SVG dejenerasyonu saptanırken, 26 (%35,1)'sında SVG dejenerasyonu saptanmadı. SVG dejenerasyonu olan grubun yaş ortalaması 66 ± 10 ; greft dejenerasyonu olmayan grubun yaş ortalaması ise 64 ± 11 idi ($p=0,408$). SVG dejenerasyonu olan grupta kadın sayısı 9 (%18,7), erkek sayısı 39 (%81,3) iken; SVG dejenerasyonu olmayan grupta kadın sayısı 7 (%26,9), erkek sayısı ise 19 (%73,1) idi ($p=0,415$). SVG dejenerasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri benzer olup; tüm parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

izlenmemiştir ($p>0,05$). Her iki grubun bazal demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların demografik özellikleri

Değişkenler	Safen ven greft dejenerasyonu olmayan (n=26)	Safen ven greft dejenerasyonu olan (n=48)	p değeri
Yaş, yıl	64±11	66±10	0,408
Erkek cinsiyet, n (%)	19 (73,1)	39 (81,3)	0,415
Kadın cinsiyet, n (%)	7 (26,9)	9 (18,7)	0,415
Hipertansiyon, n (%)	19 (73,1)	39 (81,3)	0,415
Diyabetes mellitus, n (%)	10 (38,5)	23 (47,9)	0,435
Dislipidemi, n (%)	21 (80,8)	41 (85,4)	0,743
Miyokard İnfarktüs öyküsü, n (%)	8 (30,8)	15 (31,3)	0,966
Sigara			0,635
İçmemiş, n (%)	8 (30,8)	10 (20,8)	
Aktif, n (%)	6 (23,1)	13 (27,1)	
Bırakmış, n (%)	12 (46,2)	25 (52,1)	
Kronik Böbrek Hastalığı, n (%)	5 (19,2)	9 (18,8)	1
Atriyal Fibrilasyon, n (%)	4 (15,4)	4 (8,3)	0,440

* Normal dağılım özelliği gösteren değişkenlerde veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

4.2. Hastaların Ekokardiyografi ve Laboratuvar Özellikleri

SVG dejenerasyonu olan grupta trigliserid düzeyi, dejenerasyon olmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Trigliserid dışındaki tüm laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri her iki grup arasında benzer olup anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). SVG dejenerasyonu olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların ekokardiyografi ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Safen ven greft dejenerasyonu olmayan (n=26)	Safen ven greft dejenerasyonu olan (n=48)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	13.9±1.9	13.6±1.5	0,523
Trombosit sayısı ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	225 $\times 10^3 \pm 58 \times 10^3$	238±63	0,428
Beyaz küre ($\times 10^3 \mu\text{l}$)	7,7±2,2	7,8±1,7	0,788
Açlık kan şekeri (mg/dl)	101 (95-147)	116 (96-165)	0,479
Kreatinin (g/dl)	0,93 (0,80-1,04)	0,94 (0,86-1,06)	0,598
Ürik asit (mg/dl)	5,65 (5,10-6,80)	5,90 (5,05-6,75)	0,950
LDL (mg/dl)	95 (73-120)	97 (74-130)	0,887
HDL(mg/dl)	43 (36-48)	40 (26-44)	0,361
Trigliserid (mg/dl)	103 (91-149)	165 (122-220)	<0,001
Total kolesterol (mg/dl)	171 (135-192)	176 (146-191)	0,564
HbA1c (%)	5,95 (5,60-7,80)	6,25 (5,80-7,70)	0,353
Pro-BNP (pg/ml)	234 (123-634)	235 (60-999)	0,946
TSH (mIU/L)	1,30 (1,01-1,90)	1,8 (1,03-2,45)	0,169
CRP (mg/L)	3,05 (2,10-5,60)	4,05 (2,10-6,05)	0,504
Sol ventrikül EF (%)	51 (45-60)	50 (46-54)	0,418

BNP: Beyin Natriüretik Peptid, CRP: C-Reaktif Protein, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, HbA1c: Hemoglobin A1c, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, TSH: Trioid Stimule Edici Hormon

*Normal dağılım özelliği gösteren değişkenlerde veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenlerde veriler ortanca (çeyrekler açıklığı) şeklinde verilmiştir.

4.3. Hastaların İlaç Kullanım Özellikleri

SVG dejenerasyonu olan ve olmayan hastalar arasında; asetil salisilik asit (ASA), beta bloker, P2Y12 inhibitörü, statin, ACEİ/ARB, oral antikoagülan, oral antidiyabetik ve insülin kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun ilaç kullanım özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların ilaç kullanım özellikleri

Değişkenler	Safen ven greft dejenerasyonu olmayan (n=26)	Safen ven greft dejenerasyonu olan (n=48)	p değeri
ASA, n (%)	21 (80,4)	38 (79,2)	0,870
Beta bloker, n (%)	25 (92,3)	46 (95,8)	0,609
P2Y12 inhibitörü, n (%)	4 (15,4)	10 (20,8)	0,758
Statin, n (%)	22 (84,6)	35 (72,9)	0,253
ACEİ/ARB, n (%)	20 (76,9)	40 (83,3)	0,544
Oral antikoagülan, n (%)	4 (15,4)	4 (8,3)	0,440
Oral antidiyabetik, n (%)	10 (38,5)	23 (47,9)	0,435
İnsülin, n (%)	6 (23,1)	12 (25)	0,854

ASA: Asetil Salisilik Asit, ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri

4.4. Hastaların Anjiyografik Özellikleri

Hastaların anjiyografik özelliklerine bakıldığında 48 (%64,9) hastada SVG dejenerasyonu izlendi, 26 (%35,1) hastada ise SVG dejenerasyonu izlenmedi. SVG dejenerasyonu olan grupta 44 (%91,7) hastada, SVG dejenerasyonu olmayan grupta ise 22 (%84,7) hastada IMA'nın da greft olarak kullanıldığı görüldü.

SVG dejenerasyonu olan grupta 21 (%48,3) hastada 1 safen ven grefti, 23 (%47,9) hastada 2 safen ven grefti, 4 (%8,3) hastada ise 3 safen ven grefti vardı. SVG dejenerasyonu olmayan grupta ise 13 (%50) hastada 1 safen ven greftinin, 12 (%46,2) hastada 2 safen ven greftinin, 1 (%3,8) hastada 3 safen ven greftinin kullanıldığı görüldü. İki grup arasında kullanılan safen ven ve IMA greft sayısı benzer olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların koroner anjiyografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların anjiyografik özellikleri

Değişkenler	Safen ven greft dejenerasyonu olmayan (n=26)	Safen ven greft dejenerasyonu olan (n=48)	p değeri
IMA, n (%)	22 (84,6)	44 (91,7)	0,440
Kullanılan safen ven greft sayısı, n (%)			0,720
1	13 (50)	21 (48,3)	
2	12 (46,2)	23 (47,9)	
3	1 (3,8)	4 (8,3)	

IMA: Internal Mammarian Arter

4.5. Hastaların Safen Ven Graft Yaşı

SVG dejenerasyonu olan grupta ortalama safen greft yaşı 12 (6-16,5) yıl, SVG dejenerasyonu olmayan grupta ise 7 (5-10) yıl olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,028$). Grupların SVG yaşı özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların safen ven greft yaşı özellikleri

Değişken	Safen ven greft dejenerasyonu olmayan (n=26)	Safen ven greft dejenerasyonu olan (n=48)	p değeri
Safen ven greft yaşı (yıl)	7 (5-10)	12 (6-16,5)	0,028

* Normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenlerde veriler ortalama (çeyrekler açıklığı) şeklinde verilmiştir.

4.6. Safen Ven Graft Dejenerasyonu ile Serum BMP-2 Düzeyi Arasındaki İlişki

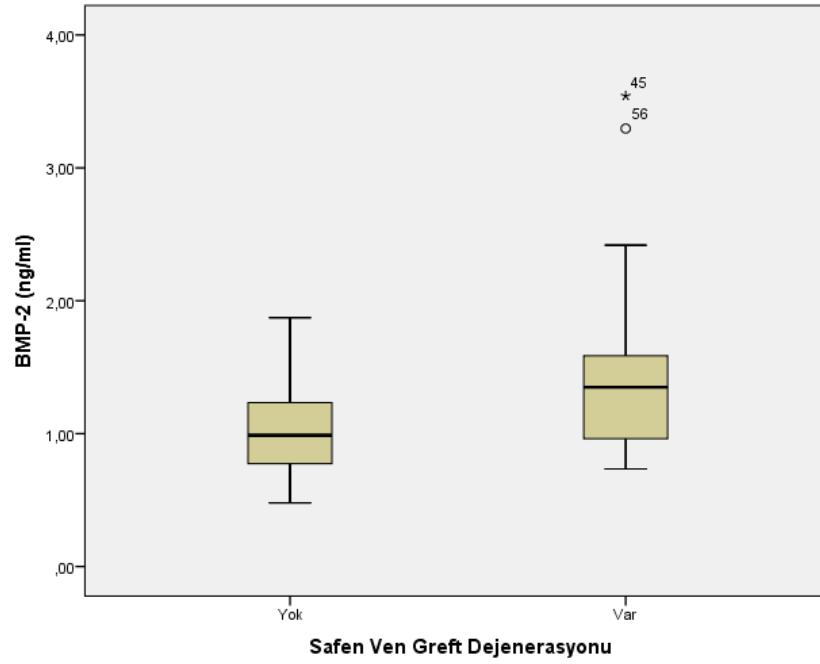
Çalışmaya alınan hastaların ortalama serum BMP-2 düzeyi SVG dejenerasyonu olan grupta 1,35 (0,96-1,56) ng/ml, SVG dejenerasyonu olmayan grupta ise 0,99 (0,77-1,23) ng/ml olarak saptandı. SVG dejenerasyonu olan grupta serum BMP-2 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,002$). Her iki grubun serum BMP-2 düzeyi Tablo 6'da ve Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 6. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların serum BMP-2 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Safen ven greft dejenerasyonu olmayan (n=26)	Safen ven greft dejenerasyonu olan (n=48)	p değeri
Serum BMP-2 düzeyi (ng/ml)	0,99 (0,77-1,23)	1,35 (0,96-1,56)	0,002

BMP-2: Kemik Morfogenetik Protein-2

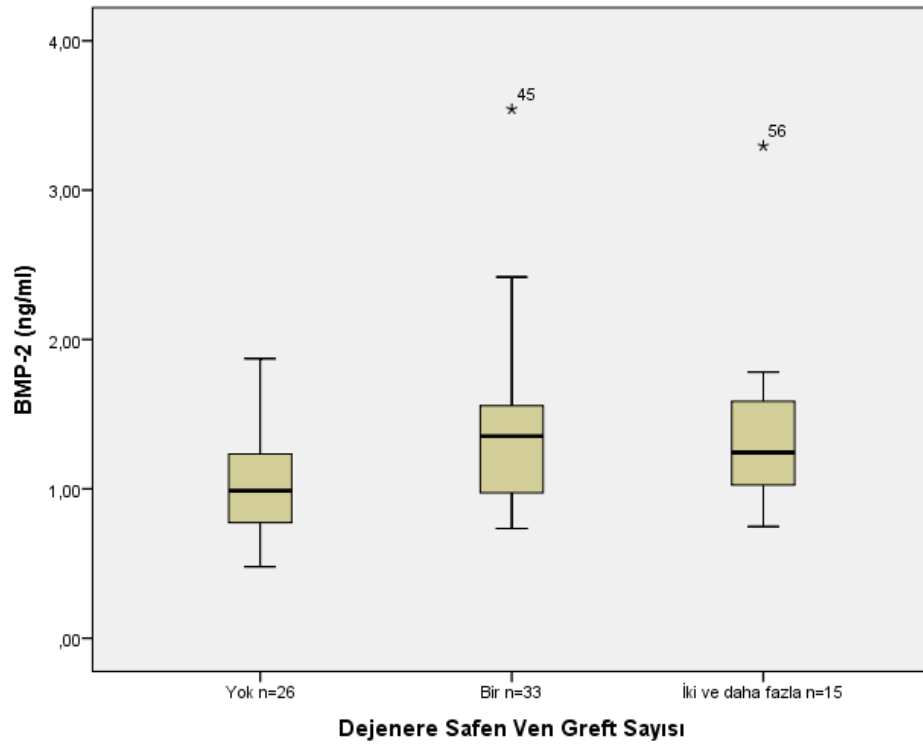
* Normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenlerde veriler ortanca (çeyrekler açıklığı) şeklinde verilmiştir.



Şekil 3. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan grupların serum BMP-2 düzeylerinin karşılaştırılması (p=0,002)

4.7. Dejenere Safen Ven Greft Sayısı ile Serum BMP-2 Düzeyi Arasındaki İlişki

SVG dejenerasyonu olmayan hastalarda ortalama serum BMP-2 düzeyi 0,99 (0,83-1,36) ng/ml, bir safen veninde dejenerasyonu olanlarda 1,35 (0,97-1,56) ng/ml, iki veya daha fazla safen veninde dejenerasyonu olanlarda ise 1,24 (0,95-1,61) ng/ml idi. SVG dejenerasyonu olan hastalarda serum BMP-2 düzeyleri SVG dejenerasyonu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. (Dejenere safen yok & 1 adet safen dejenere $p=0,003$, dejenere safen yok & 2 veya daha fazla safen ven dejenere $p=0,035$, 1 adet safen ven dejenere & 2 veya daha fazla safen ven dejenere $p=0,747$)



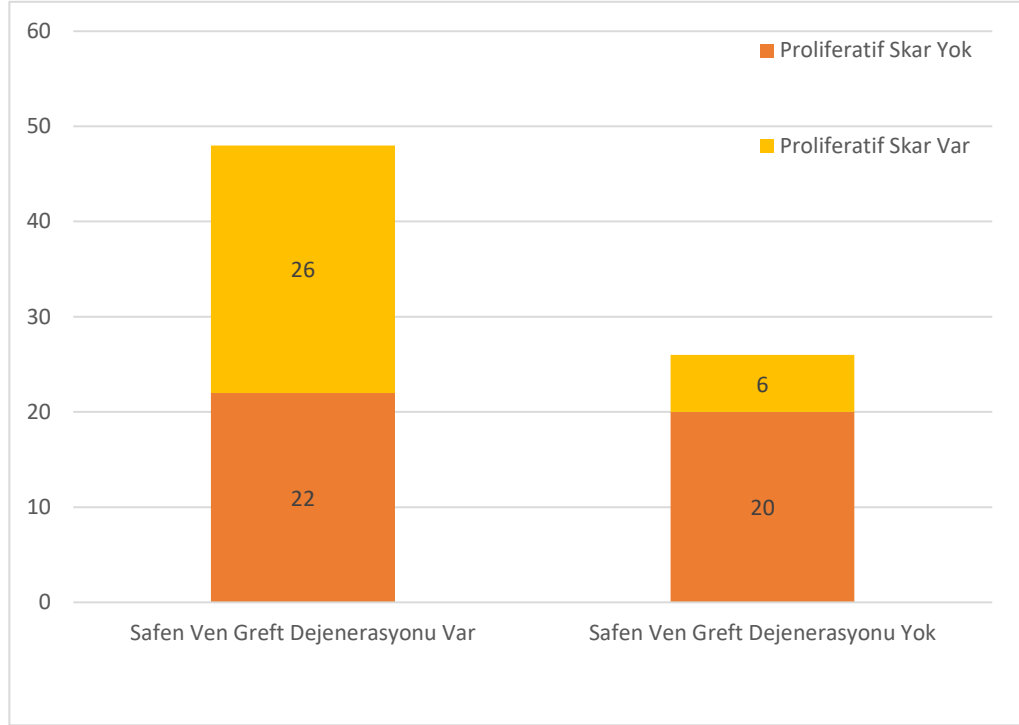
Şekil 4. Dejenere SVG sayısı ile BMP-2 düzeyi arasındaki ilişki

4.8. Safen Ven Greft Dejenerasyonu ile Proliferatif Skar Varlığı Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan 74 hastanın 32 (%43,2)'sinde proliferatif skar var iken, 42 hastada (%56,8) proliferatif skar yoktu. SVG dejenerasyonu olan 48 hastanın 26 (%54,2)'sında, SVG dejenerasyonu olmayan 26 hastanın ise 6 (%23,1)'sında proliferatif skar vardı. İki grup arasında proliferatif skar varlığına bakıldığında; SVG dejenerasyonu olan grupta istatistiksel anlamlı olarak proliferatif skar daha fazlaydı ($p=0,010$). Her iki gruptaki hastaların proliferatif skar varlığı Tablo 7'de ve Şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 7. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan hastalardaki proliferatif skar varlığının karşılaştırılması

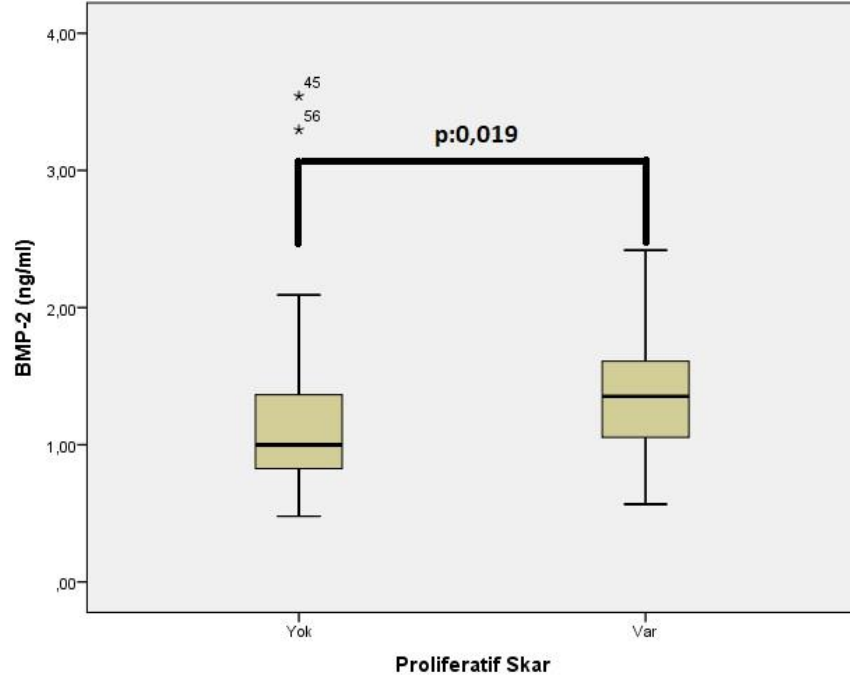
Değişkenler	Safen ven greft dejenerasyonu olmayan (n=26)	Safen ven greft dejenerasyonu olan (n=48)	p değeri
Proliferatif skar varlığı, n (%)	6 (23,1)	26 (54,2)	0,010



Şekil 5. SVG dejenerasyonu olan ve olmayan hastalardaki proliferatif skar varlığının karşılaştırılması

4.9. Serum BMP-2 Düzeyi ile Proliferatif Skar Varlığı Arasındaki İlişki

Çalışmaya alınan proliferatif skarı olan 32 (%43,2) hastanın ortalama serum BMP-2 düzeyi 1,35 (1,05-1,61) ng/ml iken proliferatif skarı olmayan 42 (%56,8) hastanın ise 1,00 (0,83-1,36) ng/ml idi. Proliferatif skarı olan hastalarda serum BMP-2 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,019$).



Şekil 6. Serum BMP-2 düzeyi ile proliferatif skar varlığı arasındaki ilişki

4.10. Serum BMP-2 Düzeyinin Laboratuvar Parametreleri ile Korelasyonu

Serum BMP-2 düzeyinin laboratuvar parametreleri ile korelasyonuna bakıldığında pozitif ya da negatif yönde anlamlı korelasyon gösteren parametre saptanmadı. Serum BMP-2 düzeyi ile pozitif yönde en iyi korelasyon gösteren parametre HbA1c idi, fakat bu da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,076$). Serum BMP-2 düzeyinin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Serum BMP-2 düzeyinin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

Değişkenler	r	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	0,78	0,510
HDL kolesterol (mg/dl)	-0,144	0,222
LDL kolesterol (mg/dl)	0,115	0,329
Trigliserid (mg/dl)	0,100	0,396
Total kolesterol (mg/dl)	0,112	0,342
CRP (mg/L)	-0,092	0,426
HbA1c (%)	0,208	0,076

CRP: C-Reaktif Protein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, HbA1c: Hemogloblin A1c, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein,

4.11. Safen Ven Greft Dejenerasyonunun Bağımsız Prediktörleri

SVG dejenerasyonunun bağımsız belirleyicilerinin araştırılması için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; trigliserid ($p=0,005$), proliferatif skar varlığı ($p=0,006$), serum BMP-2 düzeyi ($p=0,043$) ve safen ven greft yaşı ($p=0,023$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Buna göre trigliserid ve BMP-2 düzeyi yüksek olan, proliferatif skarı bulunan ve ileri safen yaşına sahip olan hastalarda safen ven greft dejenerasyonunun daha fazla olduğu ve bu parametrelerin SVG dejenerasyonunun bağımsız öngördürücüsü oldukları saptandı. Tablo 9’da çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre SVG dejenerasyonunun bağımsız prediktörleri gösterilmiştir.

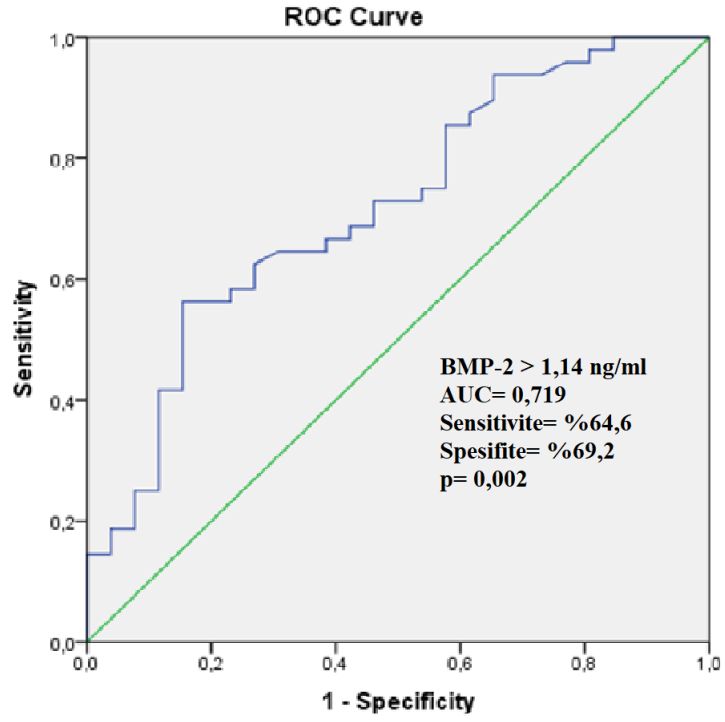
Tablo 9. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre SVG dejenerasyonunun bağımsız prediktörleri

	Tek değişkenli				Çok değişkenli			
		%95 Güven Aralığı				%95 Güven Aralığı		
Değişkenler	OR	Alt	Üst	P	OR	Alt	Üst	P
Trigliserid (mg/dl)	1,015	1,005	1,025	0,082	1,014	1,004	1,024	0,005
Proliferatif skar varlığı (%)	3,939	1,345	11,537	0,012	8,990	1,875	43,103	0,006
Serum BMP-2 düzeyi (ng/ml)	8,855	1,991	39,389	0,004	6,966	1,058	45,845	0,043
Safen ven greft yaşı (yıl)	1,112	1,014	1,220	0,025	1,163	1,021	1,323	0,023
Diabetes mellitus (%)	1,472	0,557	3,891	0,436				
Açlık kan şekeri (mg/dl)	1,003	0,995	1,012	0,486				
HbA1c (%)	1,137	0,827	1,564	0,428				

BMP-2: Kemik Morfogenetik Protein-2, HbA1c: Hemogloblin A1c

4.12. ROC Analizi

Verilerin ROC analizinde SVG dejenerasyonu ile serum BMP-2 düzeyi karşılaştırıldı. Serum BMP-2 düzeyi ile SVG dejenerasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. 1,14 ng/ml’lik serum BMP-2 seviyesinin %64,6 duyarlılık (sensitivite) ve %69,2 özgüllük (spesifite) ile SVG dejenerasyonunu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı değeri olduğu görülmüştür.



Şekil 7. SVG dejenerasyonunu öngörmeye serum BMP-2 düzeyleri için ROC Curve

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SVG dejenerasyonunun serum BMP-2 düzeyi ve proliferatif skar varlığı ile arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. SVG dejenerasyonu olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek serum BMP-2 düzeyi ve proliferatif skar varlığı saptadık. Ek olarak proliferatif skarı olan hastalarda serum BMP-2 düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti. Bu çalışmanın sonucunda serum BMP-2 düzeyinin, proliferatif skar varlığının, trigliserid düzeyinin ve safen greft yaşının bağımsız olarak SVG dejenerasyonunu öngördürdüğünü saptadık.

Koroner arter hastalığı tedavisinde, farmakolojik ajanlar, PKG ve KABG cerrahisi gibi koroner revaskülarizasyon yöntemleri kullanılmaktadır (3). Son yıllarda medikal tedavide ve PKG’de önemli gelişmeler sağlanmıştır. Buna karşın KABG cerrahisi, koroner arter hastalığının tedavisindeki önemli yerini korumaktadır ve gelişmiş ülkelerde yapılan en sık yapılan majör operasyondur (4).

Bypass cerrahisi sırasında tıkanan koroner damar yapısına göre arteriyel ve/veya safen ven greftleri kullanılmaktadır. Arteriyel greftlerin aksine SVG’ler aterosklerotik dejenerasyona olan artmış eğilimleri nedeniyle daha erken ve daha fazla oranda tıkanma eğilimi göstermektedir. Bypass cerrahisini izleyen ilk yılda SVG’lerin %15’i tıkanmaktayken, bu oran 10 yıl sonra %50–60’lara çıkabilmektedir. KABG cerrahisinden beklenen faydayı ancak açık kalan işlevsel greftler sunabilir. Safen venlerdeki bu yüksek tıkanma hızları KABG cerrahisinden beklenen faydaların azalmasına ve tedavinin palyatif hale gelmesine

neden olmaktadır. Bu açıdan bypass cerrahisi yapılan hastalarda uzun dönemdeki miyokard beslenmesi ve canlılığının devamında SVG hastalığının erken dönemde saptanması çok önemlidir (7).

Birçok araştırmada koroner aterosklerozun oluşmasında önemi olan fazla miktarda kardiyovasküler risk faktörü ve biyokimyasal parametreler gösterilmesine karşın, bu risk faktörlerinin KABG operasyonu sonrası oluşan ateroskleroz progresyonu üzerindeki etkileri konusunda çelişkili sonuçlar olup, ateroskleroz progresyonuna olan net etkileri bilinmemektedir (95).

Campeau ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kolesterol düzeyi ile aterosklerotik progresyon arasında ilişki saptanmış ve KABG cerrahisi sonrası 10. yılda SVG hastalığı olanlarda LDL düzeyinin yüksek, HDL düzeyinin ise düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yaş, hipertansiyon ve sigara içiminin ateroskleroz progresyonu ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (51).

Lytle ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KABG operasyonu sonrası hastalara rutin olarak ilk yılda ve 5. yılda koroner anjiyografi yapılmış, ikinci anjiyografide anjina, diyabet, hiperlipidemi gibi ateroskleroz belirteçleri greft tıkanıklılığı ile daha fazla ilişkili bulunmuştur (96). Yine yapılan bir çalışmada sigara içiminin ve insülin bağımlı DM'nin greft açıklığı ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (6).

Yapılan başka bir çalışmada DM'nin uzun süreli KABG açıklığına etkisini araştırılmış ve hem arter hem de ven greftlerinde diyabetin uzun dönem greft açıklığını etkilemediği fakat mortaliteyi arttırdığı sonucunu bulunmuştur. Yine

aynı çalışmada daha genç yaşta opere olan ve trigliserid düzeyi yüksek olan kişilerde greft açıklık oranı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (97).

Koshizaka ve arkadaşları yaptığı çalışmada diyabeti olan ve olmayan ayrıca KABG operasyonundan önce insülin kullanan ve kullanmayan hastaların anjiyografik ve klinik sonuçlarını analiz etmişlerdir. Damar greft yetmezliği oranları diyabeti olan ve olmayan hastalarda benzer olarak bulunmuş, ancak diyabet tanısı olan hastalarda diyabeti olmayan hastalara göre daha kötü klinik sonuçlar izlenmiştir. Yine benzer şekilde insülin kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü klinik sonuçlar görülmüştür (98).

HT, nativ damar hastalığı ve klinik aterosklerotik olaylar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda SVG'lerdeki aterosklerozun klasik risk faktörleri ile ilişkili olduğu bildirilmekle beraber HT'nin sadece intimal hiperplazide rolü olabileceği ve safen plak rüptüründe daha önemli bir etken olduğu bildirilmiştir (66, 99).

Bizim çalışmamızda SVG dejenerasyonu olanlarda olmayanlara kıyasla serum trigliserid düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti. Hastalar yaş, cinsiyet, DM, HT, LDL düzeyi, HDL düzeyi, sigara, aspirin ve statin kullanımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu.

Greftin yaşı ile SVG'lerde dejenerasyon gelişme oranı korelasyon göstermektedir. İlk ay içinde safen venlerinin açıklık oranı yaklaşık %90 civarındayken, bu oran 10.yılda %60 a kadar düşebilmektedir (6). Bizim çalışmamızda da SVG dejenerasyonu olan grupta olmayanlara kıyasla safen ven yaşı anlamlı olarak daha ileriydi.

Kullanılan safen sayısının erken greft yetmezliğinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; multipl safen kullanımının erken tıkanıklık ve izleyen 5. yılda daha fazla revaskülarizasyon ihtiyacı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (100). Çalışmamızda ise SVG dejenerasyon olan ve olmayan grupta greft sayıları benzer olup istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

BMP-2; TGF- β ailesinin bir alt üyesidir. BMP-2' nin vasküler kalsifikasyon, plak insitabilitesi ve inflamasyon gibi ateroskleroz süreçlerinde de rol oynadığı gösterilmiştir (9). Artan BMP-2 seviyeleri, oksidatif stres ve endotelial disfonksiyonu indükleyerek proinflamatuvar, proatrojenik etkiler sergiler ve vasküler düz kas hücrelerinde osteojenik bir fenotipi indükleyerek plak kalsifikasyonuna neden olur (10, 11).

Yapılan çalışmalar, BMP-2'nin hem fizyolojik hem de patolojik vasküler süreçlerde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (101, 102). Vasküler düz kas hücreleri, insan damarlarında yüksek oranda eksprese edildiği bildirilen önemli bir BMP-2 kaynağıdır (103). BMP-2'nin vasküler kalsifikasyonu düzenleyebileceği fikri ilk olarak insan aterosklerotik lezyonlarında BMP-2 ekspresyonunu tanımlayan Demer ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür (104). Bostrom ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla da bu hipotez desteklenmiştir (105).

Towler ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, vasküler kalsifikasyon için hiperlipidemik ve diyabetik bir fare modeli oluşturulmuş ve BMP-2 ilişkili bir sinyal yolunun vasküler kalsifikasyona neden olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (106). Chen ve arkadaşları, normal seruma kıyasla üremik

serumda önemli ölçüde daha yüksek BMP-2 seviyeleri bulmuş ve BMP-2'nin düz kas hücrelerinin kalsifikasyonunu indükleyebileceğini göstermiştir (107).

Derwall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farmakolojik BMP inhibisyonunun, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü eksikliği olan farelerde ateroskleroz ve kalsifikasyon üzerindeki etkisi test edilmiştir. BMP inhibitörü verilen farelerde ateroskleroz plak gelişiminin yanı sıra onunla ilişkili vasküler inflamasyon, osteojenik aktivite ve kalsifikasyonun güçlü bir şekilde inhibe olduğu gösterilmiştir (79).

BMP sinyalinin vasküler fonksiyondaki kritik rolü insanda yapılan genetik çalışmalarla daha da desteklenmiştir. Genetik analiz, BMP sinyal fonksiyonunu etkileyen genlerdeki mutasyonların, vasküler disfonksiyon, kalıtsal hemorajik telanjiektazi ve pulmoner arteriyel hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon ve tümör anjiyogenez gibi hastalıklara yol açtığını ortaya koymuştur. Ek olarak, vasküler hasar, hipertansiyon veya ateroskleroza bağlı vasküler homeostaz bozukluğunun BMP'lerin ekspresyonunu etkilediği gösterilmiş, böylece BMP'lerin anormal vasküler yanıtlarda bir rolü olduğu düşünülmüştür (108).

Zheng ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda plazma BMP-2 düzeyi ile stent restenozu arasındaki ilişki incelenmiş, hastalar stent restenozu olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Stent restenozu olan hasta grubunda olmayanlara kıyasla BMP-2 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve BMP-2 düzeyinin stent restenozunun bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır (109). Yapılan başka

bir çalışmada ise artmış BMP-2 düzeylerinin ateroskleroz yükü ve koroner kalsifikasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur (110).

Bu çalışmaların tümü, BMP-2'nin vasküler kalsifikasyonu düzenlemede önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmalardan yola çıkarak BMP-2'nin SVG denerasyonunda etkili olabileceğini düşündük. Bu çalışma, literatür tarandığında SVG dejenerasyonu ile serum BMP-2 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda SVG dejenerasyonu olan grupta serum BMP-2 düzeyi, greft dejenerasyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve ek olarak BMP-2 düzeyinin SVG dejenerasyonunda bağımsız bir biyobelirteç olduğu bulunmuştur.

Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada DM tanısı olan ve olmayan hastalarda plazma BMP-2 düzeyleri ile KAH arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. DM ve KAH tanısı olmayan kontrol grubuna göre, DM tanısı olanlarda plazma BMP-2 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve BMP-2 düzeyinin kan glukoz seviyeleri ve HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada plazma BMP-2 düzeyinin KAH tanısı olanlarda olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu ve koroner arter lezyonlarının derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda da serum BMP-2 düzeyi ile pozitif yönde en iyi korelasyon gösteren parametre HbA1c idi, fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bunun sebebi çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların ilaçlarını düzenli kullanıyor olmaları, buna bağlı kan glukoz düzeylerinin regüle olması ve hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamız serum BMP-2 düzeyinin SVG dejenerasyonunu tahmin etmede faydalı olabileceğini göstermiştir. Fakat BMP-2'nin SVG dejenerasyonunda kesin rolünü ve klinik bir biyobelirteç olarak en etkili şekilde nasıl kullanılabileceğini belirlemek için ek çalışmalar gerekmektedir.

Hipertrofik skar ve keloid; deride yara sınırlarının ötesine uzanan, aşırı hücre popülasyonu ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikimiyle karakterize, anormal yara iyileşmesi sonucu oluşan proliferatif skar tipleridir. Hem ateroskleroz hem de proliferatif skarlar sitolojik ve patofizyolojik olarak ortak özelliklere sahiptir. Her ikisi de yaralanma yani inflamasyon sonrası anormal iyileşme süreci olarak kabul edilir. Yaralanmaya verilen tepki olayı başlatır; fibroblastlar, makrofajlar / monositler, endotel hücreleri ve kronik inflamatuvar süreçler hem proliferatif skarların hem de aterosklerozun ilerlemesine neden olur (14).

Özdöl ve arkadaşları yaptıkları çalışmada proliferatif skarı olan ve olmayan hastalarda koroner arterlerdeki stent restenozu oranını karşılaştırmışlardır. Çalışma popülasyonu, açık kalp ameliyatı nedeniyle median sternotomi izi olan, ameliyat sonrası herhangi bir dönemde koroner arter hastalığı nedeniyle stent yerleştirilen ve kontrol koroner anjiyografi yapılan hastalardan oluşturulmuştur. Proliferatif skarı olan grupta stent restenozu anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (111).

Dustan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada keloid oluşumunun siyahi popülasyonda HT ve vasküler hastalık riskini arttırdığını bulmuşlardır (112). Bhavsar ve arkadaşları da koroner olayların güçlü bir prediktörü olan karotis aterom plak alanının keloidi olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu bulmuşlardır (113).

Endotel disfonksiyonu iyi bilinen bir ateroskleroz belirticidir. Endotel disfonksiyonu ile aterosklerotik yük pozitif korelasyon gösterir (114). Ziyrek ve arkadaşları, brakial arterdeki endotel bağımlı vazodilatör cevabı ölçerek proliferatif skarı olan hastalarda endotel disfonksiyonun daha fazla olduğunu göstermişlerdir (115).

Büyüme faktörleri ve sitokinler yara iyileşmesi için önkoşuldur ve proliferatif skarın ve aterosklerozun gelişimine katkıda bulunurlar. Proliferatif skar oluşumunda görülen büyüme faktörlerinden en önemlileri TGF- β ve PDGF'dir. Bu büyüme faktörlerinin intimal hiperplaziyi ve hücre dışı matriks birikimini uyardığı bilinmektedir (93, 94). Bunun yanı sıra çalışmalar, bu büyüme faktörlerinin vasküler yeniden şekillenme ve ateroskleroz sürecinde rol oynadığını göstermektedir (116, 117).

Bu çalışmalar aterosklerozun ve proliferatif skarların oluşumunda ortak noktalar olduğunu göstermektedir. Biz de KABG cerrahisi nedeniyle sternotomi yapılan ve o bölgede proliferatif skarı varlığı ile SVG dejenerasyonu gelişiminin ilişkili olabileceğini düşündük. Çalışmamızda SVG dejenerasyonu olan grupta olmayan gruba göre proliferatif skar varlığının anlamlı olarak daha yüksek

olduğunu gördük ve proliferatif skar varlığının, SVG dejenerasyonun bağımsız öngördürücüsü olduğunu saptadık.

Çalışmamızda, serum BMP-2 düzeyi SVG dejenerasyonu ile pozitif korelasyon göstermişti. Proliferatif skarı olan ve olmayan hastalarda serum BMP-2 düzeyleri karşılaştırıldığında ise; skarı olan grupta BMP-2 düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum proliferatif skar ile ateroskleroz oluşumunun ortak yolaklara sahip olduğunu desteklemektedir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, nispeten küçük örneklem büyüklüğü ve hastaların tek merkezden toplanmış olmasıdır. Belki de bu nedenle uzun dönem greft dejenerasyonuna etki eden diğer faktörler çalışmamızda dejenerasyon gelişiminin bağımsız belirleyicileri olarak bulunmadı. Hastaların, KABG cerrahisi yapıldığı tarihteki serum BMP-2 düzeyinin bilinmiyor olması ve bu nedenle SVG dejenerasyonu olan ve olmayan hastalarda BMP-2 düzeyindeki değişimin cerrahi öncesi değerlerle karşılaştırılamaması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığını oluşturmaktadır. Ayrıca greft hazırlanmasında kullanılan cerrahi teknikler, ven greftini korumak için kullanılan solüsyonun tipi ve sıcaklık derecesi, bypass yapılan nativ koroner arterin çapı ve anastomoz öncesi darlığın derecesi gibi durumlar göz önüne alınmadı.

6. SONUÇLAR

KABG cerrahisi yapılan hastalarda SVG dejenerasyonunun; serum BMP-2 düzeyi ve proliferatif skar varlığı ile arasındaki ilişki değerlendirildi. SVG dejenerasyonu olan hastalarda dejenerasyonu olmayanlara kıyasla daha yüksek serum BMP-2 düzeyi ve proliferatif skar varlığı saptandı. Ek olarak proliferatif skarı olan hastalarda serum BMP-2 düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmamız serum BMP-2 düzeyinin ve proliferatif skar varlığının SVG dejenerasyonunu tahmin etmede faydalı olabileceğini göstermiştir. Ateroskleroz, proliferatif skarı olan ve yüksek serum BMP-2 düzeyine sahip grupta daha agresif seyrettiği için, KABG operasyonlarından sonra bu özelliklere sahip hastaların gelecekte daha fazla cerrahi veya perkütan revaskülarizasyon girişimlerine ihtiyaç duyabileceğini söyleyebiliriz. Bundan dolayı bu hastalar daha yakın takip ve daha yoğun medikal tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Proliferatif skar varlığı ile BMP-2'nin SVG dejenerasyonunda kesin rolünü ve BMP-2'nin klinik bir biyobelirteç olarak en etkili şekilde nasıl kullanılabileceğini belirlemek için ek çalışmalar gerekmektedir.

Ayrıca bu çalışmanın sonucunda serum BMP-2 düzeyi, proliferatif skar varlığı, trigliserid düzeyi ve safen greft yaşı SVG dejenerasyonu göstermede bağımsız belirleyiciler olarak saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Onat A, Karakoyun S, Akbas T, Karadeniz FO, Karadeniz Y, Cakir H, et al. [Turkish Adult Risk Factor survey 2014: Overall mortality and coronary disease incidence in Turkey's geographic regions]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43(4):326-32.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12-85.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77.
4. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet.* 2001;358(9285):870-5.
5. Lopes RD, Hafley GE, Allen KB, Ferguson TB, Peterson ED, Harrington RA, et al. Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(3):235-44.
6. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation.* 1998;97(9):916-31.
7. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(3):616-26.
8. Bostrom K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem.* 2001;276(17):14044-52.

9. Yao Y, Bennett BJ, Wang X, Rosenfeld ME, Giachelli C, Lusis AJ, et al. Inhibition of bone morphogenetic proteins protects against atherosclerosis and vascular calcification. *Circ Res*. 2010;107(4):485-94.
10. Li X, Yang HY, Giachelli CM. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):271-7.
11. Willette RN, Gu JL, Lysko PG, Anderson KM, Minehart H, Yue T. BMP-2 gene expression and effects on human vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res*. 1999;36(2):120-5.
12. Nemeth AJ. Keloids and hypertrophic scars. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1993;19(8):738-46.
13. Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2009;35(2):171-81.
14. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *American heart journal*. 1999;138(5 Pt 2):S419-20.
15. Wang R, Ghahary A, Shen Q, Scott PG, Roy K, Tredget EE. Hypertrophic scar tissues and fibroblasts produce more transforming growth factor-beta1 mRNA and protein than normal skin and cells. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2000;8(2):128-37.
16. Ziyrek M, Sahin S, Acar Z, Sen O. The Relationship between Proliferative Scars and Endothelial Function in Surgically Revascularized Patients. *Balkan Med J*. 2015;32(4):377-81.
17. Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention. *Can J Cardiol*. 2009;25(2):e57-62.

18. The top 10 causes of death 2018 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].
19. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018 2019 [Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626#>].
20. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(4):284-92.
21. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T, et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation*. 2015;132(4):241-50.
22. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113(6):e85-151.
23. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1177-8.
24. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295(8):420-5.
25. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295(7):369-77.
26. Kamil Adalet, Koylan N. Klinik Kardiyoloji-Ateroskleroz 2019. 393-401 p.
27. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):323-30.
28. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;29(s3):S101-S6.

29. Spronk HM, van der Voort D, Ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thrombosis journal*. 2004;2(1):12.
30. Tetik S, Tanriverdi B. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2016;21:1-9.
31. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100(13):1481-92.
32. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2019;14(14):1435-534.
33. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *Jama*. 1973;223(7):792-4.
34. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. Operative technique. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1969;58(2):178-85.
35. Cheng TO. History of coronary artery bypass surgery--half of a century of progress. *International journal of cardiology*. 2012;157(1):1-2.
36. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation*. 1983;68(5):939-50.
37. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982;2(8309):1173-80.
38. Hueb WA, Soares PR, Almeida De Oliveira S, Ariê S, Cardoso RH, Wajsbrot DB, et al. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass

surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):li107-13.

39. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *American heart journal*. 2001;142(1):119-26.
40. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2149-56.
41. Mestres CA, Rives A, Igual A, Vehi C, Murtra M. Atherosclerosis of the internal mammary artery. Histopathological analysis and implications on its results in coronary artery bypass graft surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1986;34(6):356-8.
42. van Son JA, Smedts F, de 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. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;55(1):106-13.
43. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM. Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 2002;106(21):2652-8.
44. Achouh P, Boutekadjirt R, Toledano D, Hammoudi N, Pagny JY, Goube P, et al. Long-term (5- to 20-year) patency of the radial artery for coronary bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;140(1):73-9, 9.e1-2.
45. Santarpino G, Onorati F, Scalas C, De Gori M, Cristodoro L, Zofrea S, et al. Radial artery achieves better flowmetric results than saphenous vein in the elderly. *Heart and vessels*. 2009;24(2):108-15.

46. Schwann TA, Zacharias A, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Sequential radial artery grafts for multivessel coronary artery bypass graft surgery: 10-year survival and angiography results. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(1):31-9.
47. Glineur D, Hanet C, Poncelet A, D'Hoore W, Funken JC, Rubay J, et al. Comparison of saphenous vein graft versus right gastroepiploic artery to revascularize the right coronary artery: a prospective randomized clinical, functional, and angiographic midterm evaluation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008;136(2):482-8.
48. Cox JL, Chiasson DA, Gotlieb AI. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Progress in cardiovascular diseases*. 1991;34(1):45-68.
49. Lüscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, von Segesser L, et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Engl J Med*. 1988;319(8):462-7.
50. Del Rizzo DF, Yurkova N, Moon MC, Litchie B, Zahradka P. Platelet-derived growth factor-induced expression of c-fos in human vascular smooth muscle cells: implications for long-term graft patency. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;74(1):90-5.
51. Campeau L, Enjalbert M, Lespérance J, Bourassa MG, Kwiterovich P, Jr., Wacholder S, et al. 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 aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 1984;311(21):1329-32.
52. Cameron AA, Davis KB, Rogers WJ. Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). *Coronary Artery Surgery Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(4):895-9.

53. Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *The American journal of cardiology*. 1994;73(2):103-12.
54. Cameron A, Kemp HG, Jr., Green GE. Reoperation for coronary artery disease. 10 years of clinical follow-up. *Circulation*. 1988;78(3 Pt 2):1158-62.
55. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Woods EL, Stewart RW, Golding LA, et al. Reoperation for coronary atherosclerosis. Changing practice in 2509 consecutive patients. *Annals of surgery*. 1990;212(3):378-85; discussion 85-6.
56. Brilakis ES, Wang TY, Rao SV, Banerjee S, Goldman S, Shunk K, et al. Frequency and predictors of drug-eluting stent use in saphenous vein bypass graft percutaneous coronary interventions: a report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data CathPCI registry. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010;3(10):1068-73.
57. Al-Lamee R, Ielasi A, Latib A, Godino C, Ferraro M, Arioli F, et al. Clinical and angiographic outcomes after percutaneous recanalization of chronic total saphenous vein graft occlusion using modern techniques. *The American journal of cardiology*. 2010;106(12):1721-7.
58. O'Connor GT, Malenka DJ, Quinton H, Robb JF, Kellett MA, Jr., Shubrooks S, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions in 1994-1996. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):681-91.
59. Hassantash SA, Bikdeli B, Kalantarian S, Sadeghian M, Afshar H. Pathophysiology of aortocoronary saphenous vein bypass graft disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008;16(4):331-6.
60. te Velthuis H, Jansen PG, Oudemans-van Straaten HM, van Kamp GJ, Sturk A, Eijssman L, et al. Circulating endothelin in cardiac operations: influence of blood pressure and endotoxin. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(3):904-8.

61. Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, de Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Annals of surgery*. 2013;257(5):824-33.
62. Chen L, Thérioux P, Lespérance J, Shabani F, Thibault B, De Guise P. Angiographic features of vein grafts versus ungrafted coronary arteries in patients with unstable angina and previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1493-9.
63. Douglas JS, Jr. Percutaneous approaches to recurrent myocardial ischemia in patients with prior surgical revascularization. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;6(2):98-108.
64. Kalan JM, Roberts WC. Morphologic findings in saphenous veins used as coronary arterial bypass conduits for longer than 1 year: necropsy analysis of 53 patients, 123 saphenous veins, and 1865 five-millimeter segments of veins. *American heart journal*. 1990;119(5):1164-84.
65. Ratliff NB, Myles JL. Rapidly progressive atherosclerosis in aortocoronary saphenous vein grafts. Possible immune-mediated disease. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1989;113(7):772-6.
66. Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts. Morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)*. 1986;6(6):594-600.
67. Walts AE, Fishbein MC, Matloff JM. Thrombosed, ruptured atheromatous plaques in saphenous vein coronary artery bypass grafts: ten years' experience. *American heart journal*. 1987;114(4 Pt 1):718-23.
68. Nguyen HC, Grossi EA, LeBoutillier M, 3rd, Steinberg BM, Rifkin DB, Baumann FG, et al. Mammary artery versus saphenous vein grafts: assessment of basic fibroblast growth factor receptors. *The Annals of thoracic surgery*. 1994;58(2):308-10; discussion 10-1.
69. Lawrie GM, Morris GC, Jr., Glaeser DH. Influence of diabetes mellitus on the results of coronary bypass surgery. Follow-up of 212 diabetic patients ten to 15 years after surgery. *Jama*. 1986;256(21):2967-71.

70. Singh SK, Desai ND, Petroff SD, Deb S, Cohen EA, Radhakrishnan S, et al. The impact of diabetic status on coronary artery bypass graft patency: insights from the radial artery patency study. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S222-5.
71. Brandrup-Wogensen G, Berggren H, Hartford M, Hjalmarson A, Karlsson T, Herlitz J. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 1996;17(9):1426-31.
72. Loop FD, Golding LR, MacMillan JP, Cosgrove DM, Lytle BW, Sheldon WC. Coronary artery surgery in women compared with men: analyses of risks and long-term results. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(2 Pt 1):383-90.
73. Roth JA, Cukingnan RA, Brown BG, Gocka E, Carey JS. Factors influencing patency of saphenous vein grafts. *The Annals of thoracic surgery*. 1979;28(2):176-83.
74. Singh NN, Ramji DP. The role of transforming growth factor-beta in atherosclerosis. *Cytokine & growth factor reviews*. 2006;17(6):487-99.
75. Abe E, Yamamoto M, Taguchi Y, Lecka-Czernik B, O'Brien CA, Economides AN, et al. Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: antagonism by noggin. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000;15(4):663-73.
76. Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, King D, Julian J, Nohe A. Bone morphogenetic proteins: a critical review. *Cellular signalling*. 2011;23(4):609-20.
77. Massagué J. How cells read TGF-beta signals. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2000;1(3):169-78.
78. Xia Y, Yu PB, Sidis Y, Beppu H, Bloch KD, Schneyer AL, et al. Repulsive guidance molecule RGMA alters utilization of bone morphogenetic protein (BMP) type II receptors by BMP2 and BMP4. *J Biol Chem*. 2007;282(25):18129-40.
79. Derwall M, Malhotra R, Lai CS, Beppu Y, Aikawa E, Seehra JS, et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling reduces vascular calcification and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(3):613-22.

80. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res.* 2005;97(2):105-14.
81. Fukui N, Zhu Y, Maloney WJ, Clohisy J, Sandell LJ. Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha in normal and osteoarthritic chondrocytes. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 2003;85-A Suppl 3:59-66.
82. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997;386(6620):78-81.
83. Pardali E, Waltenberger J. Monocyte function and trafficking in cardiovascular disease. *Thrombosis and haemostasis.* 2012;108(5):804-11.
84. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell.* 2011;145(3):341-55.
85. Pardali E, Makowski LM, Leffers M, Borgscheiper A, Waltenberger J. BMP-2 induces human mononuclear cell chemotaxis and adhesion and modulates monocyte-to-macrophage differentiation. *J Cell Mol Med.* 2018;22(11):5429-38.
86. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library.* 2004;9:283-9.
87. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert reviews in molecular medicine.* 2011;13:e23.
88. Machan S, Molina-Ruiz AM, Requena L. Dermal Hypertrophies. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology.* 4 ed: Elsevier; 2018. p. 1712-22.
89. Köse O, Waseem A. Keloids and hypertrophic scars: are they two different sides of the same coin? *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al].* 2008;34(3):336-46.
90. Amadeu T, Braune A, Mandarim-de-Lacerda C, Porto LC, Desmoulière A, Costa A. Vascularization pattern in hypertrophic scars and keloids: a stereological analysis. *Pathology, research and practice.* 2003;199(7):469-73.

91. Kischer CW. Comparative ultrastructure of hypertrophic scars and keloids. *Scanning electron microscopy*. 1984(Pt 1):423-31.
92. Rockwell WB, Cohen IK, Ehrlich HP. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review. *Plastic and reconstructive surgery*. 1989;84(5):827-37.
93. Nikol S, Isner JM, Pickering JG, Kearney M, Leclerc G, Weir L. Expression of transforming growth factor-beta 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(4):1582-92.
94. Uchida K, Sasahara M, Morigami N, Hazama F, Kinoshita M. Expression of platelet-derived growth factor B-chain in neointimal smooth muscle cells of balloon injured rabbit femoral arteries. *Atherosclerosis*. 1996;124(1):9-23.
95. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38.
96. 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):1-6.
97. Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Rajeswaran J, Riaz H, Bakaeen FG, et al. Influence of Diabetes on Long-Term Coronary Artery Bypass Graft Patency. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(5):515-24.
98. Koshizaka M, Lopes RD, Reyes EM, Gibson CM, Schulte PJ, Hafley GE, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass graft surgery: results from the Project of Ex-vivo Vein Graft Engineering via Transfection IV trial. *American heart journal*. 2015;169(1):175-84.
99. Peykar S, Angiolillo DJ, Bass TA, Costa MA. Saphenous vein graft disease. *Minerva cardioangiologica*. 2004;52(5):379-90.
100. Mehta RH, Ferguson TB, Lopes RD, Hafley GE, Mack MJ, Kouchoukos NT, et al. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: one-year graft failure and five-year

outcomes from the Project of Ex-Vivo Vein Graft Engineering via Transfection (PREVENT) IV trial. *Circulation*. 2011;124(3):280-8.

101. Csiszar A, Smith KE, Koller A, Kaley G, Edwards JG, Ungvari Z. Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression in endothelial cells: role of nuclear factor-kappaB activation by tumor necrosis factor-alpha, H₂O₂, and high intravascular pressure. *Circulation*. 2005;111(18):2364-72.
102. Zhang H, Bradley A. Mice deficient for BMP2 are nonviable and have defects in amnion/chorion and cardiac development. *Development (Cambridge, England)*. 1996;122(10):2977-86.
103. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93(6):2393-402.
104. Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(4):1800-9.
105. Zebboudj AF, Imura M, Boström K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem*. 2002;277(6):4388-94.
106. Cheng SL, Shao JS, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. MSX2 promotes osteogenesis and suppresses adipogenic differentiation of multipotent mesenchymal progenitors. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45969-77.
107. Chen NX, Duan D, O'Neill KD, Wolisi GO, Koczman JJ, Laclair R, et al. The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells. *Kidney international*. 2006;70(6):1046-53.
108. Lowery JW, de Caestecker MP. BMP signaling in vascular development and disease. *Cytokine & growth factor reviews*. 2010;21(4):287-98.
109. Zheng WP, Yang M, Su LX, Ning Y, Wen WW, Xin MK, et al. Association between plasma BMP-2 and in-stent restenosis in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2017;471:150-3.

110. Zhang M, Sara JD, Wang FL, Liu LP, Su LX, Zhe J, et al. Increased plasma BMP-2 levels are associated with atherosclerosis burden and coronary calcification in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:64.
111. Ozdol C, Turhan S, Tulunay C, Altin AT, Atmaca Y, Candemir B, et al. Association between proliferative scars and in-stent restenosis. *J Cutan Med Surg*. 2007;11(6):206-10.
112. Dustan HP. Does keloid pathogenesis hold the key to understanding black/white differences in hypertension severity? *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1995;26(6 Pt 1):858-62.
113. Bhavsar S, Nimigan A, Hackam DG, O'Gorman DB, Gan BS, Spence JD. Keloid scarring, but not Dupuytren's contracture, is associated with unexplained carotid atherosclerosis. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 2009;32(2):E95-102.
114. Manganaro A, Ciraci L, Andre L, Trio O, Manganaro R, Saporito F, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: insights from a flow-mediated dilation study. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(6):583-8.
115. Ziyrek M, Şahin S, Acar Z, Şen O. The Relationship between Proliferative Scars and Endothelial Function in Surgically Revascularized Patients. *Balkan Med J*. 2015;32(4):377-81.
116. Dol-Gleizes F, Delesque-Touchard N, Marès AM, Nestor AL, Schaeffer P, Bono F. A new synthetic FGF receptor antagonist inhibits arteriosclerosis in a mouse vein graft model and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One*. 2013;8(11):e80027.
117. Lan TH, Huang XQ, Tan HM. Vascular fibrosis in atherosclerosis. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2013;22(5):401-7.

8.ÖZET

KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA SAFEN VEN GREFT DEJENERASYONUN; SERUM KEMİK MORFOGENETİK PROTEİN-2 DÜZEYİ VE PROLİFERATİF SKAR VARLIĞI İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Koroner arter hastalığı tedavisinde yaşanan gelişmelere rağmen koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi tedavisindeki önemli yerini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda cerrahiden henüz bir dekad sonra safen ven greftlerinin (SVG) %50' sinden fazlasında dejenerasyon geliştiği görülmüştür.

Yapılan çalışmalarla kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2)' nin vasküler kalsifikasyon, plak insitabilitesi ve inflamasyon gibi ateroskleroz süreçlerinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Hipertrofik skar ve keloid; deride yara sınırlarının ötesine uzanan, aşırı hücre popülasyonu ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikimiyle karakterize, anormal yara iyileşmesi sonucu oluşan proliferatif skar tipleridir. Hem ateroskleroz hem de proliferatif skarlar sitolojik ve patofizyolojik olarak ortak özelliklere sahiptir.

KABG cerrahisi yapılan hastalarda başarıyı belirleyen en önemli faktör greftlerin açıklığıdır, uzun dönemde greft açıklığını belirleyen en önemli etken ise aterosklerozdur. Bu çalışmada safen veni kullanılarak KABG cerrahisi yapılmış

olan hastalarda SVG dejenerasyonunun, serum BMP-2 seviyesi ve sternotomideki proliferatif skar varlığıyla olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya, en az bir safen ven bypass grefti olan 74 hasta alındı. Koroner anjiyografi sonucuna göre 26 hasta SVG dejenerasyonu olmayan, 48 hasta SVG dejenerasyonu olan gruba alındı. Serum BMP-2 düzeyi dejenerasyonu olan grupta dejenerasyon olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,002$). SVG dejenerasyonu olan grupta proliferatif skar varlığı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,01$). Ek olarak proliferatif skar olan hastalarda serum BMP-2 düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,019$).

Bu çalışmanın sonucunda serum BMP-2 düzeyinin, proliferatif skar varlığının, trigliserid düzeyinin ve safen greft yaşının SVG dejenerasyonunun bağımsız belirleyicileri olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Safen ven greft dejenerasyonu, BMP-2, proliferatif skar

9. SUMMARY

SAPHENOUS VEIN GRAFT DEGENERATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY; RELATIONSHIP BETWEEN THE SERUM BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2 LEVEL AND THE PRESENCE OF PROLIFERATIVE SCAR

Despite all developments in the management of coronary artery disease, coronary artery bypass graft (CABG) surgery is still an important option in such patients. Studies have shown that > 50% of saphenous vein grafts (SVG) have degeneration after a decade.

Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) has been shown to play a role in atherosclerotic process such as vascular calcification, plaque instability, and inflammation.

Hypertrophic scar and keloid; are types of proliferative scar that extend beyond the wound margins in the skin and characterized by excessive cell and extracellular matrix accumulation. Atherosclerosis and proliferative scars have similar characteristics both cytologically and pathophysiologically.

The most important factor determining the outcome of patients undergoing CABG surgery is the patency of the venous grafts and atherosclerosis has the major influence in the long term follow up. In this study, we aim to investigate the

association between SVG degeneration, serum BMP-2 level and the presence of proliferative scar in sternotomy in patients who underwent CABG.

We included 74 patients in the study. 48 patients with and 26 patients without SVG degeneration were detected. Serum BMP-2 level was significantly higher in degeneration group compared to the group without degeneration ($p = 0.002$). The presence of proliferative scar was significantly higher in patients with SVG degeneration ($p = 0.01$). Additionally, serum BMP-2 levels were significantly higher in patients with proliferative scar ($p = 0.019$).

In conclusion, we found that serum BMP-2 level, presence of proliferative scar, triglyceride level and saphenous graft age are independent determinants of SVG degeneration.

Keywords: Saphenous vein graft degeneration, BMP-2, proliferative scar

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı: Emin Erdem

Soyadı: Kaya

Doğum Yeri: Nizip, Gaziantep

Doğum Tarihi: 29.06.1986

Yabancı Dil: İngilizce

Elektronik Posta Adresi: eminerdemkaya@hotmail.com

Eğitim:

Uzmanlık: 2016 - 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji
Anabilim Dalı

2014-2016 Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye
Anabilim Dalı

Üniversite: 2006 - 2013 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lise: 2001 - 2004 Kahramanmaraş Süleyman Demirel Fen Lisesi

İş Deneyimi:

Nizip Toplum Sağlığı Merkezi- 2013

Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı - 2014-2016

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı – 2016-2020

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Avrupa Kardiyoloji Derneği

Türk Kardiyoloji Derneği