



T.C.

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Hasan CÜCE

**KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİNDE EN SIK KULLANILAN GREFT
DAMARLARININ BAYPAS ÖNCESİ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE
TGF- β_1 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu DURSUNOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Serpil KALKAN

KONYA- 2008

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Hasan CÜCE

KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİNDE EN SIK KULLANILAN GREFT
DAMARLARININ BAYPAS ÖNCESİ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN VE
TGF- β_1 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu DURSUNOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Serpil KALKAN

KONYA- 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Kardiyovasküler Sistem	3
2.2. Kan Damarları Histolojisi	
2.2.1. Temel Organizasyon: Tabakalı Yapı	4
2.2.2. Arterler	4
2.2.2.1. Elastik ya da İletici Arterler	5
2.2.2.2. Musküler ya da Dağıtıcı Arterler	6
2.2.2.3. Arterlerin Geçiş Bölgeleri ve Özelleşmiş Tipleri	7
2.2.3. Arterioller	8
2.2.4. Kapillerler	9
2.2.5. Venüller	9
2.2.6. Venler	10
2.2.6.1. Küçük Çaplı Venler	10
2.2.6.2. Orta Çaplı Venler	10
2.2.6.3. Büyük Çaplı Venler	11
2.2.6.4. Özelleşmiş Venler	11
2.2.7. Vasküler Duvarın Beslenmesi	12
2.2.8. Vasküler Endotelyal Hücreler	12
2.2.9. Vasküler Düz Kas Hücreleri	14
2.2.10. İnternal Mammarian Arter (İMA)	15
2.2.11. Radial Arter (RA)	16
2.2.12. Safen Ven (SV)	17
2.3. Kan Damarları Embriyolojisi	17
2.4. Arterlerde ve Venlerde Yaşlanmayla Birlikte Oluşan Değişiklikler	18
2.5. İntimal Hiperplazi ve İntima-Media Kalınlığı	20

2.6. Ateroskleroz.....	22
2.6.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	24
2.6.1.1. Yaş.....	24
2.6.1.2. Cinsiyet.....	25
2.6.1.3. Hipertansiyon.....	26
2.6.1.4. Diyabetes Mellitus.....	26
2.6.1.5. Hiperlipidemi.....	28
2.6.1.6. Sigara.....	28
2.7. Transforming Growth Faktör Beta (TGF-β).....	29
2.8. Koroner Arter Baypas Cerrahisi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Hastalar.....	34
3.2. Damarların Hazırlanması.....	34
3.3. Histolojik ve Morfometrik Analiz.....	34
3.4. Histopatolojik Analiz.....	35
3.5. İmmunohistokimyasal İnceleme.....	35
3.6. İstatiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR	
4.1. Hasta Özellikleri.....	37
4.2. Histolojik Değerlendirme.....	38
4.3. Morfometrik Analiz.....	40
4.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	42
4.5. Damar Gruplarında TGF-β₁ Ekspresyonu.....	48
4.6. Damar Gruplarında TGF-β₁ Ekspresyonu ile Damar Duvar Kalınlıklarının	
Karşılaştırılması.....	53
4.7. Damar Gruplarında TGF-β₁ Ekspresyonu ile İntimal Hiperplazi ve	
Aterosklerozun Karşılaştırılması.....	55
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	57
6. ÖZET.....	64
7. ABSTRACT.....	66
8. KAYNAKLAR.....	68
9. TEŞEKKÜR.....	80

KISALTMALAR

AD	: Anlamalı değil
bFGF	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
CRP	: C-reaktive protein
E	: Ekspresyon
ET-1	: Endotelin 1
EDRF	: Endotel kökenli relaksing faktör
FMB	: Foto mikroskopik büyütme
IL-1	: İnterlökin 1
IgG₁	: İmmunglobulin G 1
İMA	: İnternal mammarian arter
İK	: İntima kalınlığı
İMK	: İntima-media kalınlığı
KABG	: Koroner arter baypas greft cerrahisi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MK	: Media kalınlığı
MI	: Miyokard infarktüsü
NO	: Nitrik oksit
PDGF	: Platelet kökenli büyüme faktörü
PLL	: Poly-L-Lysine
RA	: Radial arter
SV	: Safen ven
TGF-α	: Transforming growth faktör alfa
TGF-β_1	: Transforming growth faktör beta 1
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör

TABLO DİZİNİ

TABLO 1: KABG yapılan 34 hastanın temel özellikleri

TABLO 2: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal kalınlık, medial kalınlık ve intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması

TABLO 3: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal kalınlık, medial kalınlık ve intima-media kalınlıklarının ikili grup karşılaştırmaları

TABLO 4: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal hiperplazi ve aterosklerotik lezyonların sayı ve yüzdelерinin gösterilmesi

TABLO 5: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında TGF- β_1 ekspresyonunun sayı ve yüzdelерinin gösterilmesi

TABLO 6: Safen ven (SV)'de TGF- β_1 ekspresyonunun damar duvar kalınlıkları ile karşılaştırılması

TABLO 7: Radial arter (RA)'de TGF- β_1 ekspresyonunun damar duvar kalınlıkları ile karşılaştırılması

TABLO 8: İnternal mammarian arter (İMA)'de TGF- β_1 ekspresyonunun damar duvar kalınlıkları ile karşılaştırılması

TABLO 9: Damar duvar kalınlıkları, intimal hiperplazi ve ateroskleroz ile TGF- β_1 ekspresyonunun korelasyonları

TABLO 10: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında TGF- β_1 ekspresyonu ile intimal hiperplazi ve aterosklerozun karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL 1: İMA'in histolojik yapısı, Verhoeff elastik lif boyası

ŞEKİL 2: RA'in histolojik yapısı, Verhoeff elastik lif boyası

ŞEKİL 3: SV'in histolojik yapısı, Verhoeff elastik lif boyası

ŞEKİL 4: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal kalınlık (İK), medial kalınlık (MK) ve intima-media kalınlıklarının (İMK) karşılaştırılması

ŞEKİL 5: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal hiperplazinin derecesine göre damar yüzdelerinin gösterilmesi

ŞEKİL 6: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, aterosklerozun derecesine göre damar yüzdelerinin gösterilmesi

ŞEKİL 7: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında intimal hiperplazi ve ateroskleroz dereceleri ve TGF- β_1 ekspresyon yoğunluklarının karşılaştırılması

ŞEKİL 8: SV'de belirgin intimal hiperplazi, Masson-Trichrome boyası

ŞEKİL 9: SV'de belirgin intimal hiperplazi, Verhoeff elastik lif boyası

ŞEKİL 10: SV'de hafif intimal hiperplazi, Hematoksilen-Eosin boyası

ŞEKİL 11: İMA'de hafif intimal hiperplazi, Hematoksilen-Eosin boyası

ŞEKİL 12: İntimal hiperplazi ve aterosklerotik lezyon gözlenmeyen İMA, Hematoksilen-Eosin boyası

ŞEKİL 13: RA'de hafif intimal hiperplazi, Hematoksilen-Eosin boyası

ŞEKİL 14: RA'de belirgin intimal hiperplazi, Hematoksilen-Eosin boyası

ŞEKİL 15: Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) damar gruplarında, TGF- β_1 ekspresyon (negatif, 1+, 2+ ve 3+) yoğunluklarına göre damar yüzdelerinin gösterilmesi

ŞEKİL 16: SV'de 3+ TGF- β_1 ekspresyonu

ŞEKİL 17: İMA'de 2+ TGF- β_1 ekspresyonu

ŞEKİL 18: İMA'de 1+ TGF- β_1 ekspresyonu

ŞEKİL 19: RA'de 1+ TGF- β_1 ekspresyonu

ŞEKİL 20: İMA'de negatif TGF- β_1 ekspresyonu

ŞEKİL 21: RA'de negatif TGF- β_1 ekspresyonu

ŞEKİL 22. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal kalınlıklar ile TGF- β_1 ekspresyonunun (negatif, 1+, 2+ ve 3+) karşılaştırılması

ŞEKİL 23. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal hiperplazi ve ateroskleroza göre TGF- β_1 ekspresyon yoğunluklarının gösterilmesi

1. GİRİŞ

Koroner ateroskleroz, gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en başta gelen nedenidir ve gelişmekte olan ülkelere de gittikçe artmaktadır (1). Koroner arter hastalığında, miyokardın revaskülarizasyonu için koroner arter baypas greft cerrahisi (KABG), en etkili ve uzun süreli çözümdür (2). KABG, gelişmiş ülkelerde yapılan en sık majör operasyondur ve tüm dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon hastaya yapılmaktadır (3). Koroner cerrahisinde hedef, hastalara en uzun süre açık kalacak greftlerin seçilmesidir. Safen Ven (SV), İnternal Mammary Arter (İMA) ve Radial Arter (RA) koroner cerrahisinde en sık kullanılan greftlerdir. KABG sonrası, neointimal hiperplazi ve/veya ateroskleroz nedeniyle gelişen oklüzyon veya stenoz greft yetmezliklerinin esas nedenidir ve greftlerin uzun dönem açık kalma oranlarını etkilemektedir (4). Kullanılan greftler arasında, greft oklüzyonu ve greft açıklık oranlarında fark vardır. İMA için oldukça iyi uzun dönem açıklık oranları bildirilmiştir ve İMA'nın KABG'nde üstün bir greft olduğu düşünülmektedir (5,6). Oysa SV greftlerinin progresif intimal hiperplazi ve ateroskleroz nedeniyle tıkanmaya başlaması çok erken dönemlerde ortaya çıkmaktadır (7). RA'nın uzun dönem açıklık oranlarının ise, SV'e göre daha iyi olduğu, ancak İMA'den daha düşük olduğu gösterilmiştir (8). Uzun dönem açıklık oranlarındaki bu farklılıklar, bu damarlarda intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişme insidenslerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. İMA'de intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişme insidensinin oldukça düşük olduğu bilinmektedir (9,10,11,12). Oysa SV'de daha önce yapılan çalışmalarda yüksek oranda intimal hiperplazi ve ateroskleroz görüldüğü ortaya konmuştur (13). RA'nın intimal hiperplazi ve ateroskleroz insidensinin ise İMA' den daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14,15).

İntimal hiperplazi ve intima-media kompleksinin kalınlığının artışının, ateroskleroz patogenezinde en erken morfolojik değişiklik olduğu ve ateroskleroza öncü bir lezyon olduğu düşünülmektedir (16,17). İntimal hiperplazi, vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks depolanması ile karakterizedir (16) ve koroner aterosklerozun yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara gibi risk faktörleri ile etkilenmektedir (18). İntimal hiperplazide, damarların histolojik yapıları ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve ekstrasellüler matriks üretim kapasiteleri ve onları etkileyen büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımı gibi pek çok faktör rol oynamaktadır. Damarların düz kas hücrelerinin migrasyon, proliferasyon ve

matriks sentezini etkileyen büyüme faktörlerinden biri de TGF- β_1 'dir. TGF- β_1 , immunmodölatör, anti-inflamatuar ve büyümeyi inhibe edici özelliklerinden dolayı aterosklerozda koruyucu bir sitokin olarak düşünülmüştür (19). Ancak damar duvarında TGF- β_1 'in rolü komplekstir. Bu molekül büyümeyi uyarıcı ve inhibe edici etkilerin her ikisine de sahiptir ve ekstrasellüler matriks moleküllerinin sentezini uyarmaktadır (20). Ayrıca insan aterosklerotik ve restenotik lezyonlardaki hücreler, TGF- β_1 'in antiproliferatif etkilerine direnç kazanmıştır (21). Sonuç olarak TGF- β_1 'in, kardiyovasküler hastalık durumunda, koruyucu etkisinin kaybolduğu ve patojenik etki kazandığı görülmektedir (19). TGF- β_1 'in, esas olarak ekstrasellüler matriks proteinlerinin indüksiyonu yoluyla intimal hiperplazi ve ateroskleroz patogeneğinde rol oynadığı düşünülür (22). Baypas sonrası oklüze ya da stenoze greftlerde, TGF- β_1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (23). Ancak baypas öncesi damarlarda TGF- β_1 ekspresyonunu araştıran çalışma sayısı oldukça azdır.

Bu çalışmada, KABG'nde en sık kullanılan greftler olan SV, İMA ve RA greftlerinin baypas öncesi TGF- β_1 ekspresyonları değerlendirilmiş ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Greft olarak kullanılan bu damarlarda intimal hiperplazi ve ateroskleroz oranları belirlenmiş ve TGF- β_1 ekspresyonunun intimal hiperplazi ve aterosklerozla ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca damarların morfometrik analizleri yapılmış ve TGF- β_1 ekspresyonu ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak damarların baypas öncesi histolojik yapılarının ve patolojik değişikliklerinin bilinmesi baypas sonrası gelişen greft yetmezlikleri hakkında bize ipuçları verebilir. İntimal hiperplazi ve aterosklerozda önemli bir rol oynadığı düşünülen TGF- β_1 'in greft damarlarında baypas öncesi incelenmesi bu açıdan önemlidir ve bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır. Böylece KABG için en uygun grefti seçmek mümkün olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Kardiyovasküler sistemin histogenezisinde, farklı lokal fonksiyonel gereksinimleri karşılayan sistemin temel organizasyonunu düzenleyen adaptif değişiklikler kadar, genetik yapının da etkisi olduğu düşünülmektedir. Kan dolaşımının fizyolojik ve biyofiziksel koşulları, kardiyovasküler sistemin doku kompozisyonu ve yapısal organizasyonunda oldukça etkilidir. Belli fizyolojik koşullar, kardiyovasküler sistem boyunca farklı şekilde hüküm sürer ve buna uygun olarak segmental özelleşmeler meydana gelir. Büyüklük, yapı ya da fonksiyon gibi birkaç kriter, bu birbirini izleyen segmentleri tanımlamak ve sınıflandırmak için kullanılmıştır. Fakat her sınıflama kısmen keyfidir ve kesin değildir. Damarların farklı geçiş formları vardır. Lokal koşulların değişmesiyle bunlar birbirlerine transforme olabilirler.

Büyük damarlar ve onların 100µm'den daha büyük dalları çıplak gözle görülebilir ve makrovaskulature olarak adlandırılır. 100µm'den daha küçük çaplı damarlar ise yalnızca mikroskop ile görülebilir ve mikrovaskulature olarak adlandırılır. Arterioller, kapillerler, venüller ve arteriovenöz anastomozlar mikrovaskulature olarak bilinir (24).

Kardiyovasküler Sistem

Kalp

Kan Damarları

Arterler

Elastik (İletici) Arterler

Musküler (Dağıtıcı) Arterler

Arterioller

Kapillerler

Venüller

Perisitik Venüller

Musküler Venüller

Venler

Küçük ve Orta Çaplı Venler

Büyük Çaplı Venler

2.2. KAN DAMARLARI HİSTOLOJİSİ

2.2.1. Temel Organizasyon: Tabakalı Yapı

Kan damarlarının doku komponentleri endotelyum, elastik elementler, musküler doku ve bağ dokusundan oluşur. Bu doku komponentleri konsantrik tabakalar şeklinde düzenlenmiştir. Kan damarları 3 konsantrik tabaka ya da tunika içerir;

1. Tunika İntima; En iç tabakadır. Endotelyum, bazal lamina, subendotelyal bağ dokusu ve internal elastik laminadan oluşur.

2. Tunika Media; Musküler doku, elastik lamella ve eksternal elastik laminadan oluşur.

3. Tunika Adventisya; Değişik komponentler içeren bağ dokusundan oluşur.

Kan damarlarının tabakalı yapısı iki fonksiyonel faktörün etkisi altında segmental farklılaşmaya uğrar;

1. Mekaniksel faktörler; Primer olarak kan basıncı esasen büyük damarları (İletici ve dağıtıcı arterleri ve venleri) etkiler. Onların elastik ve musküler doku bileşenlerinin miktarı ve yerleşimini belirler.
2. Metabolik faktörler; Dokuların lokal ihtiyaçlarını gösterir. Özellikle kapillerler ve postkapiller perisitik venüller denilen kan-doku değişimlerine aracılık eden mikrodamarlarda etkilidir. Bu seviyede yapısal elementler yalnızca endotelyum ve bazal laminadan oluşmaktadır. İzole anatomik yapılar olan büyük damarların aksine, kapillerler ve perisitik venüller, kanlandıkları dokunun yapısal ve fonksiyonel bir parçası olarak görülürler (24).

2.2.2. ARTERLER

Kanı, kalpten dokulardaki ve organlardaki kapiller yatağa taşıyan geniş bir tubuler yapı sistemini kapsar. Mikrovasküler komponentlerin boyutlarından farklı olarak, arterlerin ve venlerin boyutları büyük ölçüde türe özeldir ve esas olarak total kan volümüne dayanır (24). Arterler, seyirleri boyunca defalarca dallanırlar ve böylece çapları gittikçe azalırken, sayıca büyük miktarlara ulaşırlar. Büyük arterlerden kapillerlere doğru gidildikçe, damar duvarının özelliğinde ve çapında devamlı bir değişim söz konusudur. Bununla birlikte çapları, baskın yapısal komponentleri ve temel fonksiyonları esas alınarak arterleri sınıflandırmak mümkündür (25).

2.2.2.1. Elastik ya da İletici Arterler

Kanı, kalpten musküler arterlere ileten büyük damarlardır. Aorta, pulmonar, innominate (brachiocephalic), subclavian (vertebral ve internal mammarian dalları), common carotid ve common iliac arterler bu gruba dahildir (24). Kalbe komşu bu majör damarlar sistol esnasında gerilirler ve diastolde duvarlarının elastik geri çekilmesi, kalp atımının aralıklı olmasına rağmen, sistemde kan akımının devamlı olmasını sağlayan yardımcı bir pompa olarak hizmet eder (25).

Çok sayıda pencereci elastin tabakaları içeren duvara sahiptir. Geniş lümenlerine kıyasla duvarları nispeten incedir; damar çapının 1/10'undan daha azdır (24).

İntima; yaklaşık 100-130µm kalınlığındadır ve duvar kalınlığının yaklaşık 1/6'sını oluşturur. Endotelyal hücreler, plasmalemmal veziküllerden zengindir ve değişen miktarlarda stoplazmik filamentler içerirler. Endotelyal hücreler, tight junction ve gap junctionların güçlü organize kombinasyonları ile bağlanırlar. Arteriyel endotelyumun permabilite özellikleri henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Veziküller, geniş aralıkta moleküler türlerin transendotelyal transportunda aktif olarak görülürler. Bazal lamina incedir ve belirgin retiküler görünüştedir. Subendotelyal tabaka, longitudinal olarak yerleşmiş kollagen ve elastik lifler, seyrek fibroblastlar ve birkaç uzamış, çoğunlukla longitudinal olarak ard arda sıralanan düz kas hücreleri içerir. Lamina elastika interna, ışık mikroskobunda ayrı bir yapı olarak daha az belirgindir, elektron mikroskobunda tunika media ile karışan ilk elastik lamella olarak görülür. Böylece çok büyük damarlarda tunika intima, tunika mediadan zayıf olarak ayrılır (24).

Media; en kalın tabakadır, 500µm kalınlığındadır ve esas olarak 5-10µm aralıklarla yerleşen, büyük miktarda elastik dokudan oluşan, 40-70 konsantrik pencereci elastik laminalardan oluşur. Her lamina 2-3µm kalınlığındadır ve birbirlerini izleyen tabakalar, sıklıkla elastik lifler ya da bandlar ile birbirlerine bağlanırlar (24). Elastik lamina arasındaki alanlar, ince kollagen ve elastik lifler, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinden oluşan ince bağ dokusu tabakasıdır. Düz kas hücreleri, özellikle tunika medianın en iç tabakasında, irregüler sınırları ve testere dişli kenarları ile yassılaştırmış, dallanmış elementlerdir, karakteristik uzamış nukleusa sahiptirler. Bu düz kas hücreleri, onları elastik laminaya bağlayan kollagen liflerle yakın bir şekilde çevrenir. Bu yapıların arasında,

önemli miktarda metakromatik amorf temel madde bulunur. Bu temel maddenin bazofilisi ve metakromazisinin kondroidin sülfat varlığı yüzünden olduğuna inanılır (25).

Adventisya; nispeten incedir, etrafındaki bağ dokusundan kesin olarak ayırtedilemez. Longitudinal-helikal seyirli kollagen demetleri, benzer şekilde yerleşen birkaç elastik lif, mast hücreleri ve nadir longitudinal düz kas hücrelerinden oluşur. Tunika medianın en dış pencereci laminası eksternal elastik laminaya uyar, ışık mikroskobunda her zaman belirgin değildir, yüksek büyütmede kesintili lamella olarak görülür (24).

Büyük arter ve venlerin duvarları, lümeninden diffüzyon yoluyla beslenmek için fazla kalındır. Beslenme, ana damar dallarından ya da komşu arterlerden kaynaklanan vasa vasorum denilen küçük arterlerle sağlanır. Vasa vasorumlar ve lenfatikler, medianın yalnızca dış yarısına kadar bulunurlar, bazen myelinize ve nonmyelinize sinirler eşlik eder. Adventisya çevre bağ dokusuyla karışır (24).

2.2.2.2. Musküler ya da Dağıtıcı Arterler

Elastik arterler aşamalı olarak musküler arterleri oluştururlar. Arterlerin en geniş sınıfıdır. Vücudun değişik bölge ve organlarına kanı ileten musküler arterlerin genel organizasyonu, elastik arterlere benzerdir ancak hücre tipleri ve liflerin oranları farklıdır. Duvarları esas olarak musküler dokudan oluşmuştur. Düz kas, bölge kanlanması için damarın çapını aktif olarak değiştirebilir. Bu kategori, arteriyel sistemdeki damarların çoğunluğunu içerir. Koroner, brachial, radial, femoral ve popliteal arterler bu kategoriye aittir. Musküler arterler çapta, 1cm'den, 0.3 mm'ye kadar geniş ölçüde değişiklik gösterir. Duvar kalınlıkları, damar çapının 1/4'ü kadardır (24).

İntima; endotelyumları elastik arterlerin endotelyumlarına benzerdir. Küçük arterlerde, endotelyal hücrelerin uzantıları, elastika internanın pencereleri içinden uzanır ve alttaki düz kas hücreleri ile temas eder (myoendotelyal bağlantılar). Aynı açıklıklar yoluyla intimanın temel maddesi, medianın temel maddesiyle devam eder. Endotelyal hücreler, tight junction ve gap junctionlarla bağlanırlar. Bağlantıların değişik etkilerle (diyabet, nikotin, epinefrin, anjiyotensin II, serotonin), hızlı bir şekilde gevşeme ya da genişlemeye uğradıkları gözlenir. Sonuç olarak lipoproteinler ve diğer büyük moleküller vasküler duvar

tarafından yakalanabilirler. Bazal lamina incedir ve genellikle büyük arterlerde devamlıdır. Subendotelyal tabaka, bazı özelleşmiş arterlerde longitudinal demetler şeklinde organize olmuş düz kas hücreleri ve kollagen lifler içerir. Bazı damarların dallanma bölgelerinde, dışarı çıkıntı yapan “intimal yastıklar” tanımlanmıştır. Lamina elastika interna, genellikle belirgin ve pencerelidir, elektron mikrograflarda, kıvrıntılı açık bir tabaka olarak görülür (24).

Media; genellikle muskülerdir ve konsantrik olarak düzenlenmiş 10 ila 40 helikal tabakadan oluşur. Sayıları küçük arterlerde 3 ila 4’e kadar inebilir. Musküler hücreler, bazal lamina ve kollagen lifler ile çevrelenmiştir ve pencere ve helikal olarak yerleşmiş elastik lamellalar ya da izole elastik liflerin arasına dağılmıştır. Düz kas, medianın tek hücreli komponentidir. Media ve adventisya sınırında görülen lamina elastika eksterna, özellikle küçük damarlarda ince ve kesintilidir (24).

Adventisya; bazen mediadan daha kalındır ve fibroblastlar, elastin iplikleri ve longitudinal ya da oblik olarak yerleşmiş kollagen bandları içerir. Adventisya, belirli bir sınırı olmaksızın çevre bağ dokusu ile devam eder. Adventisyanın gevşek kıvrımı ve komponentlerinin baskın longitudinal dizilimi, damar çapının devamlı olarak değişimine izin verir ancak arter kesildiğinde meydana gelen retraksiyon miktarını sınırlar (25).

2.2.2.3. ARTERLERİN GEÇİŞ BÖLGELERİ VE ÖZELLEŞMİŞ TİPLERİ

Bir arter tipinden diğerine geçiş bölgelerini tanımlamak bazen zordur. Elastik ve musküler arterler arasındaki geçiş bölgeleri **Mixt Tip Arterler** olarak bilinir. Mediaları, pek çok bölgede elastik lamina ile ayrılan düz kas lif adaları içerir.

Mixt ya da elastik tip arterlerin, musküler tip arterlere ani olarak geçtikleri yerde kısa geçiş bölgeleri meydana gelir, bu bölgelerde damarlar **Hibrid Tip Arterler** olarak adlandırılır. Media iki farklı bölgeden oluşur; lümene bakan internal bölgede daha çok düz kas hücreleri, adventisyaya bakan eksternal bölgede daha çok elastik lamellalar içerir (25).

Lokal fonksiyonel gereksinimlere adaptasyonların sonucu olarak, bazı arterler karakteristik yapısal modifikasyonlar sergilerler; vasküler duvarın kalınlığında artma ya da azalma ya da musküler ya da elastik komponentlerden birinin özel gelişimi gibi (24).

2.2.3. ARTERİOLLER

Arterioller en küçük arterlerdir. Mediaları bir ya da iki düz kas hücre tabakasından oluşmuştur. Damarların çapı genellikle 300µm'den daha küçüktür. Kapillerlerin proksimalinde, özellikle bu terminal kısım musküler, sfinkter benzeri yapıyı (prekapiller sfinkter bölgesi) oluşturduğunda, çap 75 ila 30µm'ye kadar inebilir. Duvar kalınlığı, çapın yarısı kadar olabilir.

İntima; endotelyum, bazal lamina ve subendotelyal tabaka içerir. Endotelyal hücreler arterlerde bulunanlara benzeyen, güçlü organize bağlantılarla bağlanır. Endotelyal hücrelerin bazal uzantıları, bitişik düz kas hücreleri ile myoendotelyal bağlantıları oluşturmak için elastik laminanın pencereleri içinden penetre olur. Subendotelyal tabaka genellikle incedir ve gevşek bağ dokusu ve birkaç kollagen ve elastik liflerden oluşur. İnternal elastik lamina incedir ve 50µm'den büyük arteriollerde pencereci olarak görülür, küçük terminal arteriollerde görülmez.

Media; sıklıkla bir nadiren iki, helikal olarak düzenlenmiş düz kas hücre tabakası içerir. Düz kas hücreleri, bazal lamina ve kollagen lifler ile çevrelenir.

Arteriollerin terminal kısımları metarteriol ya da prekapiller sfinkter bölgesi olarak adlandırılır, 5µm'ye kadar azalan koni şekilli lümene sahiptir. Mediaları birkaç düz kas hücresi içerir. Düz kas hücrelerinin bazıları myoendotelyal bağlantılar yaparlar. Kas kontraksiyonu arterioller-kapiller bağlantıların aralıklı olarak açılıp kapanmalarını sağlar. Arterlerde tanımlanan tipte intima yastıkçıkları, prekapiller sfinkterle yakın ilişkili olarak bazı arteriollerde bulunmuştur. Arterioller seviyesinde periferel direnç, arteriyel sistemde normal kan basıncının korunmasından sorumlu temel faktördür.

Adventisya; incedir ve fibriler elementler, birkaç makrofaj, mast hücreleri, plazma hücreleri, fibroblastlar ve anmyelinize sinir lifleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşmuştur (24).

2.2.4. KAPİLLERLER

Arteriollerin terminal kolları kapillerler olarak adlandırılır. Duvarları yalnızca endotelyum, bazal lamina ve birkaç perisitten oluşmuştur. Kan kapillerlerinin çapları 5 ila 10µm arasında değişir ve ortalama uzunlukları 200 ila 1000 A°dur. Musküler dokunun kaybolması ile belirgin olan arterioller ve kapillerler arasındaki sınırdan farklı olarak kapillerlerden venüllere geçiş derecelidir ve yapısal olarak iyi tanımlanmamıştır. Dokulardaki kapiller yoğunluk, özellikle O₂ alınımlı olmak üzere metabolik hızın büyüklüğünü yansıtır. Kapillerlerde media hemen hemen yoktur. Adventisya, çevre bağ dokusuyla devam eden ince bir perikapiller bağ dokusu tabakasından oluşur. Yapısal farklılıkları olan kapillerler, kan ile etrafındaki dokular arasında değişik düzeylerde madde alışverişi yapılmasına olanak verirler. Böylece tabakaların yapısı bir kapillerden diğerine göre değişir. Endotelyum ve alttaki bazal laminanın devamlılığı ve görünümüne dayanarak kapillerler; devamlı, pencereli ve aralıklı kapillerler olarak üçe ayrılır.

Devamlı kapillerler, devamlı bir endotelyum ve bazal lamina ile karakterizedir. Endotelyumu pencere içermez ve endotelyal hücreler tight junctionlarla bağlanmıştır. Her iki yüzde plasmalemmal veziküller içerir. Pencereli kapillerlerin endotelyal hücreleri büyük pencereler içerir ve bu pencereler ince bir diyafram ile örtülüdür. Bazal lamina devamlıdır. Renal glomerullerde diyaframsız pencereli kapillerler mevcuttur. Aralıklı kapillerlerde, endotel duvarı aralıklıdır ve endotelyal hücrelerde diyaframsız bol pencere vardır. Bazal lamina genelde devamlı değildir (24).

2.2.5. VENÜLLER

Kapillerlerden venüllere dereceli bir geçiş vardır. Postkapiller venüllerin çapları 10-50µm arasında değişir ve perisitlerin varlığı ile karakterizedir. Perisitik venüller, 50-200µm çaplı, medialarında bir ya da iki ince düz kas hücre tabakası içeren musküler venüllere açılırlar.

Perisitik venüllerin endotelyumları 0.2-0.4µm kalınlığındadır, genellikle devamlıdır, fakat bazen az sayıda pencere içerebilir. Hücreler gevşek olarak organize intersellüler bağlantılarla bağlanırlar, bunlar tüm vasküler sistem boyunca karşılaşılan en gevşek endotelyal bağlantılardır. Gap junctionlar genellikle yoktur. Bazal lamina incedir.

Subendotelyal tabaka zayıf olarak gelişir. Tam bir media yoktur. Adventisya ince bir bağ dokusu tabakasıdır. Postkapiller venüller, kan-intertisyel sıvı değişimlerinde önemli bir rol oynar.

Musküler venüller, genellikle arteriollere eşlik eder, onlara göre duvarları daha ince ve lümenleri düzensiz ve kollabedir. Endotelyumları devamlıdır. Endotelyal hücreler, tight junction ve gap junction olmak üzere iki tip bağlantı ile bağlanmışlardır. İnce bir bazal lamina ve subendotelyal tabaka vardır. Media belirgindir, bir ya da iki yassı düz kas hücre tabakasından oluşmuştur. Düz kas hücreleri bazal lamina, az bir temel madde, ince bir kollagen ve elastik lif ağı ile çevrelenir. Adventisya nispeten kalındır (24).

2.2.6. VENLER

Kan kapiller ağdan, kalbe venlerle taşınır. Kalbe doğru ilerlerken duvarları kalınlaşır, çapları dereceli olarak artar. Venler genellikle arterlere eşlik ederler. Arterlerden daha fazla sayıdadır ve çapları arterlerden daha büyüktür. Yine arterlere göre duvarları daha ince, daha esnek ve daha az elastiktir. Böylece kesitlerde, venler genellikle kollabe ve lümenleri düzensiz ve yarıklıdır. Sıklıkla küçük, orta ve büyük çaplı venler olmak üzere 3 tipe ayrılır. Ancak venlerin duvar yapısı ile çapları her zaman uyumlu değildir. Ayrıca çok fazla varyasyon gösterir, aynı venin farklı bölgeleri dahi farklılıklar gösterebilir. Arterlerde görülen musküler ve elastik doku venlerde neredeyse gelişmemiştir, oysa bağ dokusu komponentleri çok daha belirgindir (25).

2.2.6.1. Küçük Çaplı Venler

Yaklaşık 0.2-1mm çaplıdır. İntima; endotelyum ve ince bir bazal laminadan oluşur. Media; ince elastik ve kollagen lif ağı arasına yayılan 2 ila 4 sıra düz kas hücre tabakasından oluşur. Adventisya; longitudinal olarak yerleşmiş ince elastik ve kollagen lifler ve birkaç fibroblast ve makrofaj içerir (24).

2.2.6.2. Orta Çaplı Venler

1-10mm arasında değişen bir çapa sahiptir. Duvar kalınlıkları çapın 1/10'u kadardır. Ana gövdeleri hariç, visseranın ve ekstremitelerin distal kısımlarının bilinen tüm venleri bu

kategoriye aittir. İntima; incedir, endotelyumu poligonal ve düzensiz sınırlı hücreler içerir, bazıları komşu kas hücreleriyle myoendotelyal bağlantılar yaparlar. Bazal lamina incedir, subendotelyal tabaka birkaç hücre ve ince kollagen ve elastik lifler içerir. Zayıf olarak belirlenen internal elastik lamina, yerçekimine karşı kanı ileten alt ekstremite venlerinde bulunur. İntima lümenin içine valv denilen ve her iki yüzde endotelyum ile örtülen bir konnektif merkezden oluşan semilunar katlantıları verir. Valvlerin serbest kenarları kalbe doğru yönelmiştir ve kanın yerçekimsel geri akışını önlemeye yardım eder. Media; ince bir elastik lif ağı ve birkaç fibroblastın arasına katılan longitudinal kollagen lif demetleri ile ayrılan 2 ila 4 sıra sirküler düz kas hücre tabakasından oluşmuştur. Eksternal elastik lamina zayıf olarak belirlenir. Adventisya; mediadan daha kalındır ve sıklıkla longitudinal olarak yerleşen düz kas hücreleri ve kollagen ve elastik lifler içeren gevşek bağ dokusundan oluşur, vasa vasorumlar, lenfatikler ve anmyelinize sinir lifleri gözlenir (24).

2.2.6.3. Büyük Çaplı Venler

9-10mm'den daha büyük venlerdir. Eksternal juguler, innominate, azygos, pulmonar, eksternal iliac, renal, adrenal, superior mezenterik, splenic, portal ve vena cava bu kategoriye ait venlerdir. Duvar kalınlıkları oldukça incedir, çapın 1/20'si kadardır. İntima; orta çaplı venlere benzer, endotelyal hücreler tight ve gap junctionlar olmak üzere iki tip bağlantı ile birbirlerine bağlanırlar. İntima, ince bir bazal lamina ve kollagen lif ağı, seyrek elastik elementler ve longitudinal kas lif demetlerinden oluşan kalın bir gevşek bağ dokusu tabakası içerir. İnternal elastik lamina büyük ölçüde pencereci ya da fragmentedir. Media; incedir, genel organizasyonu orta çaplı venlere benzer, birkaç düz kas hücre tabakasından oluşur. Eksternal elastik lamina zayıf olarak belirlenir ya da yoktur. Adventisya; duvarın en kalın kısmıdır ve longitudinal olarak yerleşmiş kalın kollagen ve elastik lif demetleri, benzer yerleşim gösteren düz kas lifleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Vasa vasorumlar ve lenfatikler arterlerden daha iyi gelişmiştir ve bazen intimaya kadar uzanır (24).

2.2.6.4. Özelleşmiş Venler

Fonksiyonel adaptasyonlar, bazı venlerin özellikle musküler kompozisyonunda olmak üzere yapısal elementlerinde artma ya da azalmaya neden olmuştur.

Düz Kastan Zengin Venler; Longitudinal olarak yerleşmiş kas demetlerine her üç tabakada da rastlanabilir. İnternal juguler, ön kol venleri, safen ven, popliteal, femoral, mezenterik ve uterin venlerde intimada, extremité ve umblikal venlerde mediada, abdominal kavite venlerinde adventisyada düz kas demetleri görülmektedir.

Düz Kastan Yoksun Venler; Meningeal ve dural sinusler, retina, kemik, dalak trabekülleri, maternal plasenta ve tırnak yatağı venlerinde ve vena kavanın bazı bölgelerinde media tabakası yoktur (24).

2.2.7. VASKÜLER DUVARIN BESLENMESİ

Vasküler duvar, vasa vasorum denilen kendi besleyici damarları ile donatılır. İyi gelişmiş mediaya sahip büyük damarlarda, intima besin materyalini mikrovaskulaturda olduğu gibi sadece luminal kandan diffüzyon yoluyla almaz, bunun yanında beslenme adventisyada ve bazı arterlerde medianın dış katmanında bulunan vasa vasorumlarla sağlanır. Duvarın geri kalan kısmı diffüzyonla beslenir. Venlerin vasa vasorumları daha boldur ve intimaya arterlerin vasa vasorumlarından daha çok penetre olurlar (24).

2.2.8. VASKÜLER ENDOTELYAL HÜCRELER

Vasküler endotel, birçok senteze yönelik ve metabolik özellikleri olan, çok yönlü multifonksiyonel bir dokudur. Yarı geçirgen bir membran olarak endotel, arteriyel duvar içine ve kapillerlerin ve venüllerin duvarları içinden küçük ve büyük moleküllerin geçişlerini kontrol eder. Endotel, kan ve dokular arasındaki etkileşimde aktif bir katılımcıdır. Trombüs oluşumuna katkıda bulunması yanı sıra endotel hasarı, en azından kısmen aterosklerozun başlaması, hipertansiyonun vasküler lezyonları ve diğer bozukluklardan sorumlu olabilir (26, 27).

Vasküler endotelyum, kardiyovasküler homeostazisde önemli fonksiyonlara sahiptir. Vazoaktif maddeleri salgılama yoluyla, vasküler düz kas hücre relaksasyonu ve plateletlerin proagregatuar ve antiagregatuar davranışları arasındaki dengeyi koruyarak antitrombotik özelliklerin sağlanmasında rol oynar (28). Ayrıca vasküler duvar remodelinginde önemli regülatuar etkilere sahiptir. Endotel kaynaklı bazı mediatörler, vasküler düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonunu ve böylece intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişimini etkilemektedirler (29). Endotelyumdan salgılanan prostosiklin,

nitrik oksit (NO) ve endotel kökenli relaksing faktör (EDRF) vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon yaparak vazodilatör etki gösterirken, endotelin-1 (ET-1), anjiotensin II, noradrenalin, prostoglandin F₂ ve tromboksan A₂ ise düz kas hücrelerinin kasılmasını uyarak vazokonstrüktör etki gösterirler. Bu faktörler, lokal vasküler tonu kontrol etmenin yanı sıra, vasküler düz kas hücre migrasyon ve proliferasyonunu, platelet agregasyonunu ve endotelyuma lökosit adhezyonunu kontrol ederler. Prostosiklin ve NO, platelet adhezyon ve agregasyonunu inhibe eder (28) ve yine prostoglandin E₁, prostosiklin ve NO'nun vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ettikleri bilinir (30). Noradrenalin ise vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olmaktadır (31) ve ateroskleroz ile restenoza katkıda bulunduğu kabul edilir.

Endotelyal fonksiyon, özellikle arterlerde ateroskleroz gelişimini etkileyebilir (32). Majör kardiyovasküler risk faktörleri endotelyum bağımlı vazoaaktif homeostazisi etkilemektedir. Diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi risk faktörlerin varlığında, vazodilatör ve vazokonstrüktör faktörlerin endotelyal üretimi arasındaki denge bozulmuştur. Bu durumda, düz kas hücre migrasyon ve proliferasyonunun kontrolü kaybolmakta ve bu, intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişmesine öncülük etmektedir. Ayrıca hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemide zedelenmiş relaksasyon ve antitrombotik kapasite vazokonstriksiyon ve trombüs oluşumunu kolaylaştırır. Bu durum greft olarak kullanılan damarların vazospazmına, erken ve geç greft disfonksiyonu ve yetmezliğine neden olabilir (28).

Endotelyal disfonksiyon, yapısal olarak sağlam olan endotel hücrelerinin çeşitli uyaranlara bazı fonksiyonlarında ayarlama yaparak ve yeni özellikler kazanarak cevap vermesidir ve sıklıkla çevresel uyarılara cevap olarak oluşan, endotel hücrelerinin fonksiyonel durumunda potansiyel olarak geriye dönüşlü değişiklikleri tanımlamada kullanılır. Endotelyal disfonksiyonda, vazodilatör ve vazokonstrüktörlerin endotelyal üretimi arasındaki denge bozulmuştur. Endotel hücreleri birçok stimulusla en çok da sitokinlerle aktive olarak endotelyal lökosit adhezyon molekülleri, büyüme faktörleri, sitokinler ve vazoaaktif meditörlerin indüksiyonunu sağlarlar (27).

2.2.9. VASKÜLER DÜZ KAS HÜCRELERİ

Vasküler düz kas hücreleri, normal veya farmakolojik uyarıya cevap olarak vazokonstriksiyon ve dilatasyon, çeşitli tipte kollagen, elastin ve proteoglikanların sentezlenmesi, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınması, migrasyon ve proliferasyonu içeren birçok fonksiyon yapma yeteneğindedirler. Düz kas proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks komponentlerinin yapımı intimal hiperplazi ve aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunur (27).

Sağlam damarda medial düz kas hücreleri proliferasyon açısından nispeten sessizdir ve lümen çapını kontrol etmek için büyük oranda kontraktıl hücreler olarak özelleşmişlerdir ve dolayısıyla sinirsel, hormonal ve lokal etkilere cevap vererek kan akımını kontrol ederler. Kontraktıl fenotipten proliferatif/sentetik fenotipe geçiş fenotipik modülasyon olarak adlandırılır. Fenotipik modülasyonun vasküler anormalliklerde ve damar duvarının travmaya cevabında rol oynadığı düşünülür (33).

Vasküler düz kas hücre proliferasyonunun sadece lümenin tıkanmasına neden olarak değil, aynı zamanda kollagen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriksin üretimi ve toplanması ve devamında intra ve ekstrasellüler lipid depolanması yoluyla aterogeneze katkıda bulunduğu düşünülür. Proliferasyon, kontraktıl fenotipten sentetik fenotipe geçerek daha aterojenik olan hücrelere neden olur (33). Vasküler düz kas hücrelerinin büyümeleri, büyüme promotorları ve büyüme inhibitörlerinin dengesi ile kontrol edilir ve normal yetişkin damarlarda bu denge, vasküler düz kas hücre büyümesinin oldukça düşük bir oranıyla sonuçlanır. Ancak bu denge mekaniksel ya da kimyasal etkilerle ortaya çıkan vasküler zedelenmede, vasküler düz kas hücre büyümesi lehine bozulur (31).

Vasküler düz kas hücre promotorları sadece trombositlerden değil endotel hücreleri ve makrofajlardan da kaynaklanan platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), interlökin 1 (IL-1) ve noradrenalin içerir. İnhibitörler heparan sülfatları, nitrik oksit (NO)/endotel kökenli relaksing faktör (EDRF), prostosiklin, prostoglandin E₁, interferon-gamma ve transforming growth faktör beta (TGF- β)’dan oluşur (27).

Vasküler zedelenmede, vasküler düz kas hücrelerinin intima da proliferasyonu ile ortaya çıkan intimanın yeniden yapılanması, neointima formasyonu olarak bilinir. Neointimal kalınlaşma belli koşullar altında bir iyileşme cevabı olarak düşünülür ancak küçük ve orta çaplı damarlarda ya da damar greftlerinde darlık veya tıkanmaya yol açabilecek kadar abartılı hale gelebilir. Neointimal kalınlaşmanın ateroskleroza bir zemin oluşturduğu düşünülür. İntimada gözlenen bu hücrelerin, gen markırlarının ekspresyonuna dayanarak düz kas hücre orijinli olduğu söylenebilir ve intimal vasküler düz kas hücreleri olarak adlandırılır (17).

2.2.10. İNTERNAL MAMMARY ARTER (İMA)

İMA'nın histolojisi 1-3 cm'lik aralıklarla incelenmiştir. İMA'nın subklavian arterden çıktığı kısım, elastik subklavian arter ve İMA arasında bir geçiş alanı olup, bu kısımda media elastik yapıdadır. Kişilerin büyük çoğunluğunda İMA değişken bir histolojik yapı gösterir. Toplam uzunluğun ilk %20-30'luk kısmında elastomusküler yapıya sahiptir ve düz kas içeriği elastik lamel içeriğinden daha baskındır. Toplam uzunluğun %40-60'luk orta kısmında elastik yapıya geçiş gözlenir. Bu kısımdan sonraki distal %20-30'luk kısım boyunca ikinci bir elastomusküler segment bulunur. Bu elastomusküler kısmın epigastrik bifurkasyona kadar devam ettiği gözlenmekle birlikte bazen bu kısım olmadan İMA yapısının aniden musküler bir yapıya dönüştüğü de gözlenmiştir (4).

İMA'nın %30-70'lik kısmında elastik lamellerin sayısı değişik seviyelerde sabit kalmaktadır (ortalama 9). Mediada elastik lamellerin olmaması, intimal hiperplazi üzerinde çok önemli bir etkiye sahiptir. Yalnızca musküler yapı gösteren kısımda intima, diğer katmanlara oranla daha kalındır ve daha fazla intimal hiperplazi göstermektedir. İnternal elastik laminadaki fenestrasyonların sayısı da buna paralellik göstermektedir; proksimalde ortalama 21, distalde ortalama 89'dur (4).

İMA'nın ortalama lümen alanı proksimal elastomusküler ve elastik kısımlarda 1.9mm^2 , distal elastomusküler segmentte ise 1.2mm^2 dir. İMA'nın lümen çapı proksimalden distale doğru azalsa da, bu azalma ancak %90'lık distal kısımda istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmaktadır. İMA'nın morfolometrik analizinde, intima ve medianın ortalama genişliği $350\pm 92\mu\text{m}$ olarak bulunmuştur. Vasa vasorumlar adventisya ile sınırlıdır (4).

İMA'de ateroskleroz insidensinin nadir olduğu bilinmektedir (6,9,10,34). Hücre migrasyonunu ve ardından hiperplazi başlangıcını engelleyen yoğun, non-fenestre, intakt bir internal elastik lamina vardır. Az sayıda düz kas hücresi içeren ince bir media tabakası olması nedeniyle çok az bir vazoreaktivite oluşur (10). Bu az sayıdaki düz kas hücrelerinde bile değişik biyokimyasal işlevler ve yapısal özellikler gösteren hücre grupları mevcuttur (35). İMA düz kas hücreleri, PDGF'e (36) ve noradrenaline (31) çok az bir proliferasyon yanıtı vermektedir. İMA'de, vazodilatör ve platelet inhibitörü olan prostosiklin (37) ve çok güçlü bir vazodilatör olan NO ve EDRF üretimi (38) SV'lere göre fazladır. Ayrıca İMA ve SV'lerin lipid ve glikozaminoglikan içeriklerine bakıldığında SV'lerde daha fazla aterojenite tespit edilmiştir (39).

2.2.11. RADİAL ARTER (RA)

RA, kaslı bir arterdir. İntiması oldukça incedir ve direkt olarak internal elastik laminaya dayanır (40). RA, İMA'e benzer bir endotelial yapıya sahiptir. Ancak NO ve EDRF üretimi İMA'e göre daha düşük kapasitededir (41). Oldukça yoğun düz kas hücreleri içeren kalın bir media tabakası vardır ve bu tabakanın beslenmesi lümenin diffüzyon yoluyla olmaktadır (10). NO salınımının düşük olması ve kalın media tabakası arterin, vazospazma ve özellikle medianın dış kısımlarında iskemiye yatkın olmasına neden olur. RA'nın internal elastik laminasında, İMA'e göre daha fazla sayıda fenestrasyonlar olduğu gözlenmiştir (10). İnternal elastik laminadaki fenestrasyonların ortalama sayısı, İMA'nın yalnızca elastomusküler kısımları ile benzerlik göstermektedir ve tüm seyri boyunca hemen hemen sabittir; 45 ± 28 (4). İnternal elastik laminadaki bu fenestrasyonlar, erken ve progresif intimal hiperplaziyi stimüle etmektedir (10). İntima ve medianın ortalama kalınlığı $529 \pm 52 \mu\text{m}$ 'dir. Vasa vasorumlar çoğunlukla adventisya ile sınırlıdır (4).

RA'lerde [intimal hiperplazi oranları yüksek olarak bulunmuştur \(40\)](#). RA'de ateroskleroz insidensi bilinmemektedir ancak İMA'den daha fazla oranda ateroskleroz gözlenmiştir (42). Greft olarak kullanılan RA'lerde hızlanmış intimal hiperplaziyle sık olarak karşılaşılır. Bu duruma, damarın dilatasyonu ya da etrafındaki dokunun soyulması sırasında ortaya çıkan endotel hasarı neden olabilir. İnternal elastik laminaya fokal hasar, düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonlarına neden olmaktadır. Adventisyadaki vasa vasorumların hasarı iskemiye neden olur ve bu da intimal hiperplazi oluşmasına katkı

sağlar (10). RA greft yetmezlikleri intimal hiperplazi ve vazospazm nedeniyle oluşmaktadır.

2.2.12. SAFEN VEN (SV)

Orta çaplı bir ven olup, intimada longitudinal olarak yerleşmiş düz kas demetleri görüldüğü için özelleşmiş ven grubuna girmektedir. İntima, damarın luminal yüzeyinde ince bir endotelyal tabakadan oluşur. Bunun altında pencereci bir bazal membran ve nadir intimal hücreler vardır (43). Endotelyal yapısı arterlerden farklıdır. Endotelyal hücrelerin subendotelyal yapı ile bağlantıları zayıftır, endotelyal geçirgenlik artmıştır, vazoaaktif bileşenlere daha çok duyarlıdır. Prostosiklin, NO, EDRF gibi vazodilatör maddelerin salınımı daha azdır (37,38), oysa çok güçlü bir vazokonstrüktör olan ET-1'e venler, arterlere göre daha fazla duyarlıdır (44).

İntima, kapakçıklar içermektedir. Zayıf olarak belirlenen bir internal elastik lamina vardır. Media, kollagen ve elastik lifler ile ayrılmış, içte longitudinal dışta sirküler yerleşimli düz kas hücrelerinden oluşur. Eksternal elastik lamina gözlenmez. Adventisya, medidan daha kalındır ve bol vasa vasorum içerir (4).

SV'lerde intimal hiperplazi sıklıkla görülmektedir (13). Graft olarak kullanılan SV'ler baypas sonrası sıklıkla ilk yıl içinde intimal hiperplazi nedeniyle luminal daralma gösterirler ve greft yetmezlikleri sıktır (7). Cerrahide, ven kesimi sırasında oluşan vasküler hasarın greft yetmezliğinden sorumlu olabileceği düşünülür (43). Arterlere göre venlerin vasa vasorumları intimaya daha yakın penetre olurlar. Ven greftlerinde vasa vasorumların hasarı hipoksi ile sonuçlanır ve bu, neointima ve ateroskleroz gelişmesine neden olmaktadır (45).

2.3. KAN DAMARLARI EMBRİYOLOJİSİ

Anjiogenezis sırasında yeni kan damarlarının oluşumu, farklılaşmış endotelyal hücrelerin proliferasyonu ve remodelingi sonucu oluşan kapillerlerden kaynaklanır. Genel olarak angiogenik proses, aktivasyon ve rezolüsyon fazı olmak üzere ikiye ayrılır. Aktivasyon fazında, vasküler geçirgenlik ve bazal membran yıkımı artar. Bu, endotelyal hücrelerin proliferasyonuna ve ekstrasellüler alana göç etmelerine ve yeni kapillerler

oluşturmalarına neden olur. Rezolüsyon fazında, endotelial hücrelerin proliferasyon ve migrasyonları sonlanır ve bazal membran yeniden inşa edilir. Daha sonra mezenkimal hücreler, endotelial tüpe alınır ve yeni oluşan damarlarını çevreleyen düz kas hücreleri ve perisitlere farklılaşır (46).

Anjiogenezisin kontrolü büyüme faktörleri, hücrelerarası matriks elemanları ve çeşitli hücrelerin birbirleriyle etkileşimi sonucu gerçekleşir. Normal fizyolojik koşullarda ve hastalık durumlarında anjiogenezisi düzenleyen mekanizmlar tam olarak anlaşılamamıştır. Fizyolojik ya da patolojik koşullarda olsun, endotel hücrelerin çoğalabilmeleri için, kan gereksinimi duyan doku tarafından gönderilen bir sinyale yanıt verdiği ileri sürülmektedir. Endotel hücre yanıtı en az 4 evrede gerçekleşmektedir. Endotel hücresi önce bulunduğu damarın bazal laminasını delmelidir, ikinci olarak sinyale doğru hareket etmelidir. Üçüncü olarak endotelial hücreler çoğalmalı ve dördüncü olarak tüpleri oluşturmalıdır. Angiogenik yanıtın 4 evresini de uyaran büyüme faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında vasküler endotelial growth faktör (VEGF), FGF ve TGF- β sayılabilir (47).

2.4. ARTERLERDE VE VENLERDE YAŞLANMAYLA BİRLİKTE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

Arterlerin struktürel yapısı, insanlarda 20-25 yaşına kadar devam eden sürekli bir differansiyasyon yoluyla dereceli olarak kazanılır (24). Arterler matur formlarına ancak erişkin hayatta ulaşırlar (25). Örneğin aorta doğumda musküler bir damardır. Orta yaşla birlikte, düz kas ve su içeriği azalırken, kollagen, elastik lifler ve mukopolisakkaridlerde göreceli bir artış olur (24). Kalp ve arterler mekanik olarak her zaman aktiftir ve diğer sistem ve organlardan daha fazla aşınmaya ve yaş tahribatlarına maruz olarak görünmektedir (25). Her arter kendi differansiyasyon ve yaşlanma yoluna ve programına sahiptir. Yaşlanmada regresif fizyolojik değişiklikler, ateroskleroz ya da ateroskleroza öncülük eden benzer patolojik değişikliklerden kesin olarak ayrılamaz (24). Bazı yazarlar bu değişiklikleri fizyolojik olarak bazıları ise patolojik olarak görürler. Aterosklerozun gelişme derecesi belli bir yaşta, bu damar için ortalamanın üstünde olduğu zaman ateroskleroza patolojik bir oluşum olarak bakmak mantıklı görünmektedir (25). Normal involüsyon ve patolojik durum arasındaki sınır değişiklikler; vasküler duvar kalınlığında artış, kollagen lifler arasında çapraz bağların sayısında artış, düz kas hücrelerinin endoplazmik retikulumunda göreceli azalma, intimada, düz kas hücre migrasyon ve

proliferasyonu ve onların ürünlerinin toplanmasıyla yama şeklinde irregüler kalınlaşma, musküler arterlerin mediasında kalsiyum tuzları ve lipidlerin depolanması ve elastika internanın ayrılmasını kapsar (24).

Progresif intimal fibrozis hemen hemen tüm damarları etkiler. Benzer şekilde medianın fibröz doku miktarında yaşam boyunca bir artış söz konusudur (26). Hayvan deneyleri göstermiştir ki, yaşlanma, vaskulaturu aterosklerotik hastalığa ve vasküler zedelenmeye yatkın kılar ve bu yatkınlık damar duvarının kendisinde yaşla ortaya çıkan değişikliklerin bir işlevidir. Çünkü vasküler düz kas hücreleri pek çok vasküler hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynarlar. İntimal kalınlaşma, vasküler düz kas hücreleri ve monositlerin predominant olarak toplanması yüzündendir ve bu hücre tiplerinin her ikisi de genç ratların intimasında yoktur. İntimal kalınlaşma bölgeleri ateroskleroz gelişmesine yatkındır (17).

Yaşlanmayla birlikte ekstraselüller matriksin reorganizasyonu ortaya çıkar; kollagen yoğunluğu artarken, elastin azalır (48). Ek olarak elastin liflerinde organizasyon bozulur, daha ince ve fragmente olur (49). Kollagen ve elastindeki bu değişiklikler, fibrozis artışıyla ve vasküler duvarın sertleşmesiyle sonuçlanır (50). Yaşlanmayla birlikte elastik dokunun, genellikle internal elastik laminanın fregmantasyonu yaygındır. Bazı yaşlı arterlerde, konsantrik intimal kalınlaşma modelini oluşturan, internal elastik laminanın mükerrer şekilde reduplikasyonu görülür (26).

Yaşlı ve genç hayvanlardan izole edilen vasküler düz kas hücreleri arasında intrasellüler sinyallerde belirgin farklılıklar vardır, yaşlı vasküler düz kas hücrelerinin kontraktil fenotipten sentetik fenotipe hızlı bir geçişi söz konusudur. Bu farklılıklar, TGF- β_1 gibi inhibitörlere yaşlı hücrelerin yetersiz yanıtı yüzünden ya da kan damarlarının integrin ekspresyonunda yaşla ilişkili değişiklikler yüzünden olabilir (51). Yaşlı damarlarda TGF- β_1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (52) ve TGF- β_1 'in proliferasyonu inhibe edici etkilerine nispeten duyarsızdırlar. Bu vasküler düz kas hücreleri, hücre yüzeyinde TGF- β_1 'e bağlanma kapasitesinde azalma ve onu aktif olarak yıkma kapasitesinde artış gösterirler (53). Yaşla ilişkili bu defektin altta yatan mekanizması bilinmez fakat insan aterosklerotik ve restenotik lezyonlarından alınan vasküler düz kas hücrelerinin, TGF- β_1 'in antiproliferatif etkilerine direnç kazanabildiği gösterilmiştir (54). TGF- β tepkisindeki bahsedilen değişiklikler, yaşlanma ile birlikte görülen fibrozis artışından kısmen sorumludur.

Elastik arterlerde yaşlanma, mediada elastik lamina kaybı ve daha belirgin bir intimal kalınlaşmaya neden olurken, musküler arterlerde, lamina elastika internanın duplikasyonu ve mediadan myositlerin migrasyonu sonucu fibrotik olan intimanın kalınlaşması söz konusudur. Media fibröz, hipertrofik ya da atrofik olur (55).

SV'de ise yaşlanma değişiklikleri flebosklerozis olarak adlandırılır. Orta yaşlı ve yaşlı hastalarda, bu venlerdeki majör değişiklikler, intimal fibrozis ve medial bağ dokusunda önemli artışla birlikte longitudinal ve sirküler kas hipertrofisidir. Bazen belirgin bir üçüncü dış longitudinal musküler tabaka, sirküler kat ve adventisya arasında oluşur. Bu değişiklikler ven baypas greftlerinde gelişen aterosklerozis formlarından dikkatli bir şekilde ayrılmalıdır (26).

2.5. İNTİMAL HİPERPLAZİ VE İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI

Diffüz intimal hiperplazi ve intima-media kompleksinin kalınlığının artışı, ateroskleroz patogeneğinde en erken morfolojik değişikliktir ve insanlarda ateroskleroz için prekürsör bir lezyon olarak düşünülmektedir (16). İntimal kalınlaşma deneysel olarak travma ile indüklenebilse de, aynı zamanda damar yaşlanmasının normal seyri sırasında oluşur. İntimal kalınlaşma, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve ekstrasellüler matriks üretiminin artışı sonucu oluşur. Vasküler düz kas hücrelerinin anormal proliferasyonunun intimal kalınlaşmada anahtar olay olduğu bilinmektedir (16,17). İntimal kalınlaşmada, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyon kapasiteleri kadar, onları etkileyen büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımı da önemlidir. Bu büyüme faktörlerinden PDGF ve FGF düz kas hücreleri için mitojendir ve intimal kalınlaşma alanlarında ekspresyonlarının arttığı gözlenmiştir (56). TGF- β , vasküler düz kas hücre büyümesinde farklı etkilere sahipken, düz kas hücre migrasyonunu ve ekstrasellüler matriks üretimini arttırmaktadır (22) ve intimal kalınlaşma alanlarında ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (57). Vasküler düz kas hücreleri yüzünden intimanın kalınlaşması muhtemelen önemlidir, çünkü intimal kalınlaşma bölgeleri ateroskleroz gelişmesine yatkındır (17).

Amerikan Heart Association Kurulu, belli morfolojik dönemlerde aterosklerozun erken lezyonlarını ve intimayı tanımlamakta ve “ kalın ve hastalıksız intima”nın mekanik strese fizyolojik bir adaptasyon olduğunu vurgulamaktadır. Bu oluşumun nedeni belli değildir

fakat genç kontrolleriyle karşılaştırıldığında yaşlı hayvanlardan alınan düz kas hücrelerinin artmış sentetik aktiviteye sahip olduklarını ve zedelenmeye karşı daha çok tepki verdiklerini gösteren deneysel kanıtlar vardır. Endotelial ve düz kas hücrelerinin turnover'i intimal kalınlaşma alanlarında artar. LDL olasılıkla arteriyel proteoglikanlarla etkileşim yoluyla intimal kalınlaşma alanlarında toplanır. Ateroskleroz lezyonları, intimal kalınlaşma alanlarında, özellikle oluşum ekzantrik ise daha erken gelişir ve daha hızlı ilerler (26).

İntimal kalınlaşmanın oluşması aynı zamanda damar duvar yapısına bağlıdır. İnternal elastik laminanın intimal kalınlaşmada önemli bir rolü vardır (58). İnternal elastik laminadaki fenestrasyonların varlığı erken ve ilerleyici özellikteki intimal hiperplaziyi uyarmaktadır (10). Histolojik incelemeler intimal kalınlaşmanın ilk aşamasının, düz kas hücrelerinin internal elastik laminadaki fenestrasyonlar yoluyla mediadan intimaya geçmesi olduğunu göstermiştir (16). İnternal elastik laminaya gelebilecek bir hasar, mediadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve sonuçta intimal kalınlaşmanın başlamasına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra çok sayıdaki elastik lamel ve internal elastik lamina, düz kas hücrelerinin invazyonuna bir bariyer oluşturur. Histolojik çalışmalarda mediada elastik lamel yokluğu ile internal elastik laminadaki fenestrasyonların sayısı arasında bir ilişki olduğu ve bunun potansiyel sonucunun da daha fazla intimal hiperplazi gelişimi olduğu gösterilmiştir (10,11). Bu sonuçlar, mediasında çok sayıda elastik lamellalar ve internal elastik laminada daha az fenestrasyonlar içeren elastik yapıya sahip bir damarın, kaslı yapıya sahip bir damara göre intimal hiperplazi gelişmesine daha dirençli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca elastik arterlerde proliferasyon potansiyeline bağlı düz kas hücrelerinin sayıca daha az olması da intimal hiperplazinin daha geç ortaya çıkmasına neden olmaktadır (10).

Vasküler patoloji çalışmaları göstermiştir ki, mediadaki düz kas hücreleri, internal elastik laminadaki hasara ve damar duvarındaki gerilimin artmasına ikincil olarak proliferasyon özelliği kazanabilen mezenkimal hücrelerdir. Bu da aktif hücre çoğalmasına ve kollagen, elastin ve proteoglikan matriks sentezlenmesine yol açar. Düz kas hücreleri mediadan intimaya geçtikten sonra elastin üretmeye başlarlar. Bu, hasarlanmış olan internal elastik laminanın lümen kısmında çok sayıda onarıcı ince katman olarak görülür. Ancak bu onarım tam bir onarım değildir ve zaman geçtikçe bu katmanda kırılmalar görülür. Bu da endotel hücrelerinin tutunmasını zorlaştırarak hücre kaybına ve çıplak alanlar oluşmasına yol açar. Bu çıplak alanlardan lipoproteinler ve kan hücreleri de dahil

olmak üzere her boyda makromolekül sızarak aterosklerotik lezyonların gelişimini hızlandırır (4).

Sonuç olarak progresif intimal hiperplazi, ateroskleroz gelişmesine bir zemin oluşturmaktadır (17). Ayrıca intimal hiperplazi, greft olarak kullanılan damarlarda stenoz ya da oklüzyona ve böylece greft yetmezliklerine neden olmaktadır (59). Ancak intimal hiperplazi ve intima-media kalınlığı ile ateroskleroz gelişimi ve greft oklüzyonu arasındaki korelasyon hala tam olarak bilinmemektedir. İntimal hiperplazinin uzun dönem açıklık oranları üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir, ancak bu hipotezi destekleyecek klinik bulgular henüz elde edilememiştir (4).

Ayrıca intimal hiperplazinin oluşumu ve intima-media kalınlığı yaş dışında cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara gibi diğer aterosklerotik risk faktörleri ve çevresel ve genetik belirleyiciler gibi pek çok değişkenle etkilenmektedir (18). Karotid intima-media kalınlığının koroner ateroskleroz için bir belirleyici olduğu düşünülmektedir ve karotid intima-media kalınlığının multipl risk faktörüne sahip kişilerde belirgin bir şekilde arttığı ve yaş, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, sigara ve diyabetin kadın ve erkeklerde intima-media kalınlık değerlerinde en güçlü etkiye sahip olduğu bulunmuştur (60).

2.6. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en başta gelen nedenidir ve gelişmekte olan ülkelerde de gittikçe artmaktadır. Temelde aterom denilen, lümene doğru büyüyen, alttaki media tabakasını zayıflatan ve bir dizi komplikasyona yol açan intimal plaklarla karakterizedir. Koroner ateroskleroz iskemik kalp hastalığına yol açabilir ve arteriyel lezyonlara trombüs eklendiğinde iskemik kalp hastalığının en ağır formu olan miyokard infarktüsü (MI) gelişir ki, bu durum tek başına ABD'deki ölümlerin %20-25'inden sorumludur (27).

Ateroskleroz, gelişmesi kompleks bir oluşumdur, yaşamın ilk yılında başlar ve her dekatta giderek artar (61). Ateroskleroz gelişmesi ve progresyonunda majör hipotezler, hasara-karşı-cevap ve retansiyona-karşı-cevap hipotezidir. Hasara karşı cevap hipotezi, endotelial hasarın düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonuna, intrasellüler ve

ekstrasellüler lipid depolanmasına ve proteoglikanları içeren ekstrasellüler matriks komponentlerinin toplanmasına yol açtığını ileri sürer (62). Retansiyona-karşı-cevap hipotezi, santral aterosjenik oluşumun, lipoproteinlerin ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks moleküllerinin subendotelyal retansiyonu ve akümülasyonu ile oluştuğunu ileri sürer (63).

Aterosklerozun ilk basamağının mediadan intimaya göç eden düz kas hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluşan diffüz intimal hiperplazi olduğu düşünülmektedir (16). Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, endotelyal geçirgenliğin artmasına, reseptör aracılı LDL endositozuna ve lökositlerin endotele adhezivitesinin artmasına neden olur. Hiperlipidemi, sigara, diyabet endotel hasarına neden olabilmektedir. Artmış LDL partikülleri okside olur ve subendotelyal alanlarda birikir. LDL özellikle intimal kalınlaşma alanlarında toplanmaktadır. Monositler endotele yapışır ve subendotelyal bölgeye göç ederek orada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar intimada çoğalırlar, okside LDL partiküllerini fagosit ederek köpük hücrelerini oluştururlar. İntimada proliferen olan düz kas hücrelerinin bazıları da lipidleri alarak köpük hücrelerine dönüşürler. Makrofaj ve düz kas hücre kaynaklı köpük hücreler, sonunda makroskopik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde olan intimada köpüksü hücre agregatları ile sonuçlanır (27).

Lezyon ilerledikçe hücre içi yanında, hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Köpük hücre odakları etrafında düz kas hücrelerinin çoğalmaları, yağlı çizgileri, yağlı-fibröz ateroma çevirir. Arteriyel düz kas hücreleri kollagen, elastin ve glikoprotein sentezlerler. Olayın ilerlemesiyle birlikte hücreden zengin yağlı ateromda kollagen, elastin ve proteoglikanların depolanmasıyla fibröz kep oluşur. Ateromlar, fibröz kepin rüptürü, trombozis, alttaki endotelyumun ülserasyonu ve kalsifikasyon gibi sekonder değişikliklerle komplike olurlar. Trombozis aterosklerozun geç dönem komplikasyonlarından ve trombüs organizasyonu plak oluşumuna ve lümenine doğru ilerlemesine katkıda bulunur. Plaklar büyüdükçe alttaki medianın atrofisi ve fibrozisine, duvar elastisitesi ve gerginliğinin bozulmasına, komşu adventisyada lenfositik infiltrasyona ve sınırları çevresinde anjiogeneze yol açar (27). Son yıllarda ateroskleroz, kronik inflamatuvar bir oluşum olarak tanımlanmıştır. Bu hipotez şu bulgularla desteklenmektedir; ateroskleroz, C-reaktive protein (CRP) gibi inflamasyon parametrelerinin artmış serum seviyeleri ile ilişkilidir. Aterosklerotik arter, kronik inflamasyonda görüldüğü gibi farklı hidrolitik enzimleri, adhezyon moleküllerini, sitokinleri ve growth faktörleri üretir. Erken

aterosklerotik lezyonlarda bulunan hücreler tipik inflamatuvar hücrelerdir (monositler/makrofajlar ve T lenfositler) (64). Aterogenezisde sitokinlerin merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (65). Özellikle PDGF, FGF ve TGF- α gibi düz kas hücreleri için uyarıcı büyüme faktörleri ateroskleroze katkı sağlamaktadır (66). PDGF, endotel ve düz kas hücrelerinin stimülatuar etkilerinden esas olarak sorumlu görünmektedir oysa her iki hücre tipinde de eksprese edilen TGF- β_1 , spesifik bir büyüme stimülatörü ya da inhibitörü olmaktan çok, uzun süreli bir büyüme regülatörü olarak hareket eder, TGF- β düz kas hücrelerinde uyarıcı ve inhibe edici etkilerin her ikisini de gösterir (20) ve ekstrasellüler matriks üretimini stimüle eder (22).

Yağlı çizgiler, her ne kadar tam gelişmiş ateromların öncü lezyonları olabiliyorlarsa da bazıları hiç şüphesiz geriler. Yağlı çizgiler ırk, coğrafya ve sonradan ateroskleroz gelişimine yatkınlığa bakılmaksızın çocuklarda eşit sıklıktaadır. Bugün ilerleme gösteren yağlı çizgilerin, adaptif intimal kalınlaşma denilen ve herkesde doğumdan itibaren var olan kalın intima segmenti üzerinde yerleşenler olduğu düşünülmektedir (27).

2.6.1. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz gelişiminin kişisel ve etnik farklılıklar göstermesi epidemiyolojik çalışmalarda risk faktörlerinin tanımlanmasına yol açmıştır. Bu faktörlerin başlıcaları, yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara kullanımıdır. Bu risk faktörlerinin koroner arter baypas cerrahisinden sonra da devam etmesi, baypas greftlerinin fonksiyon ve uzun dönem açıklık oranlarını olumsuz yönde etkilemektedir (4).

2.6.1.1. YAŞ

Yaş, ateroskleroz gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür (67). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen, klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda bile her dekadla birlikte artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar MI insidensinde 5 kattan fazla artış vardır (27).

Yaşlanma, kardiyovasküler sistemde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir. Ancak arteriyel duvarda yaşa bağlı değişikliklerin mi yoksa risk faktörlerine maruz kalma süresinin artışının mı yaşlılarda ateroskleroza katkı sağladığı bilinmez.

Yaşla birlikte, damarların intimasında ekstrasellüler matriks üretimi ve intimal kalınlaşma meydana gelmektedir. Ekstrasellüler matriksin aşırı üretimi olasılıkla yaşlanmayla birlikte damarların endotelial ve düz kas hücrelerinin fonksiyonel bozulmalarıyla ilişkilidir (68). Ayrıca deney hayvanlarının lipid ve kolesterolden zengin diyetle yaşlarına göre farklı olarak tepki verdikleri gösterilmiştir, yaşlı tavşanların aortalarında, koroner insan aterosklerozunda gözlenen lezyonlara benzer fibroateromatöz plaklar gelişmiş oysa genç tavşanlarda yalnızca yağlı çizgiler görülmüştür. Ayrıca yaşlı tavşanlarda görülen lezyonların çoğunun daha büyük çapta ve daha yaygın olduğu bulunmuştur (69).

2.6.1.2. CİNSİYET

Diğer faktörler eşitse erkekler kadınlardan ateroskleroza çok daha fazla yatkındırlar. Kadınlar menapoza kadar hastalık yapan ileri aterosklerozdan az veya çok korunur ki, predispozan durumlar olmadığı sürece premenapozal kadınlarda MI nadirdir. 35-55 yaşları arasında MI'dan ölüm oranı beyaz kadınlarda, beyaz erkeklerin beşte biridir. Menapozdan sonra korunma, MI sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedinci, sekizinci dekada doğru yavaş yavaş giderek azalır (27).

Koroner arter hastalığının şekli, ciddiyeti ve kliniksel sonuçlarında çevresel risk faktörlerinden bağımsız temel cinsiyet farklılıkları vardır (70). Bu cinsiyet farklılığı, farklı ırksal kompozisyonları, kalp hastalığı oranları ve yaşam biçimleri olan farklı ülkelerde aynıdır (71). Erkeklerde ateroskleroz risk faktörlerinin prevalansı daha yüksektir (70). Koroner arter hastalığında cinsiyet farklılığı, tüm risk faktörleri kontrol edildiğinde dahi görülmektedir (72).

Kadın sex hormonu östrojenin kardiyoprotektif etkisi daha önce yapılan bir kaç çalışmayla ortaya konmuştur (73). Ancak son yıllarda, kardiyovasküler biyoloji ve hastalıkta androjenlerin rolüne odaklanılmıştır. Kardiyovasküler hastalıkta cinsiyet

farklılığını açıklamak için östrojenin koruyucu hipotezine alternatif açıklama androjenin proaterojenik olmasıdır (70).

2.6.1.3. HİPERTANSİYON

Hipertansiyon, her yaşta ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür ve 45 yaşından sonra ise hiperlipidemiden daha da önemli olabilir. Kan basıncı 160/95 mmHg üzerinde olan 45-62 yaşındaki erkekler, kan basıncı 140/90mmHg altında olanlardan koroner arter hastalığı için 5 kat daha fazla risk taşırlar. Artan riskde hem sistolik hem diastolik seviyeler önemlidir (27).

Hipertansiyonda endotelyal disfonksiyon görülmekte ve endotelyal bağımlı relaksasyon deprese olmaktadır (28). Endotelden salınan ve güçlü bir vazokonstriktör olan ET-1 kan basıncının regülasyonunda önemli bir rol oynar ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yüksek olarak bulunmuştur (74).

Hipertansiyon, arterlerde vasküler düz kas hücre hipertrofisi, kollagen ve fibronektin toplanması ve elastik lif yıkımını içeren yapısal değişikliklere neden olur ve aterogenezisi hızlandırır. Hipertansiyonda özellikle kollagen tipI ve tipIII artar ve bu fibrozise neden olur ve hipertansiyonda hedef organ hasarının patogenezeine katkıda bulunur. Kollagenin artışı, kollagen sentezinde artışa ya da matriks metalloproteinazlarla kollagenin yıkımının azalmasına bağlı olabilir (27). Ekstrasellüler matriksin aşırı yapımı mekanik stresle ilişkili hemodinamik değişikliklere ve TGF- β gibi growth faktörlere bağlanır (75). TGF- β_1 hipertansiyondaki proliferatif ve fibrotik değişiklikler ile ilişkilidir (76). Hipertansiyonda TGF- β_1 'in dolaşımdaki seviyeleri yükselir (77).

2.6.1.4. DİYABETES MELLİTUS

Epidemiyolojik çalışmalar, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Diyabetli hastalarda çok daha fazla oranda ateroskleroz ve komplikasyonlarının geliştiği bilinir (78). Koroner arter hastalığı, diyabetli hastalarda esas ölüm nedenidir ve diyabetiklerin koroner arter hastalığı riski 2 ila 4 kat artmıştır (79).

Diyabetes mellitusta kardiyovasküler komplikasyonların temel patofizyolojik özelliği, mikroanjiopati ve makroanjiopati denilen mikro ve makro damarlarda morfolojik ve fonksiyonel değişimlerdir. Nefropati ve retinopati diyabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarıdır. Makroanjiopatik komplikasyonlar koroner arterler, periferik arterler ve karotid damarlarını etkiler. Diyabet damarlarda endotel hücre disfonksiyonu ve düz kas hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır (79). Vasküler hipertrofi ve ekstrasellüler matriks depolanması diyabetik anjiopatinin anahtar özellikleridir. Hiperglisemi ve/veya hiperinsülinemi nedeniyle oluşan düz kas hücre proliferasyonu sonucu medial kalınlaşma meydana gelmektedir (80).

Diyabetiklerde, endotel hücrelerinden prostosiklin (81) ve NO (82) salınımının daha düşük ve ET-1 (83) salınımının daha yüksek olduğu ve aynı zamanda intimada hücrelerin proliferasyon kapasitelerinin de daha yüksek olduğu bulunmuştur (84). Diyabette, İMA ve SV greftlerinde, bu greftlerin kontraktilesinin artmasına neden olan endotelyumun vazorelaksasyon aktivitesinde yetersizlik (44) ve RA greftlerinde, bu greftin diyabette vazospazma yatkınlığını arttıran vazokonstriktörlere daha büyük bir kontraksiyon yanıtı (85) görülmüştür. Bütün bunlar diyabette görülen intimal hiperplazi, ateroskleroz ve restenoza katkı sağlamaktadır.

Diyabette aterosklerotik vasküler hastalığın oluşması, diyabetle birlikte var olan diğer ateroskleroz risk faktörleri ve hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci gibi diyabet spesifik faktörlerle ilişkilidir (86). Diyabet, aterosklerozisin ilk basamakları olarak kabul edilen mediadan intimaya düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunu ve makrofaj kaynaklı köpük hücre oluşumunu stimüle eder (87). Dolayısıyla diyabet, neointimal hiperplazinin gelişmesi ve modülasyonunda önemli bir rol oynar ve KABG'nden sonra gelişen neointimal hiperplazi ve ven greft yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüdür (88). Diyabet, KABG'nin yararlarını azaltmakta ve kısa ve uzun dönem sonuçları negatif olarak etkilemektedir.

Ayrıca deneysel diyabette vasküler hipertrofinin, TGF- β_1 'in artışıyla ilişkili olduğu ve bu aşırı ekspresyonun ekstrasellüler matriks ekspansiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (89). Diyabette TGF- β 'nın artmış aktivitesinin, diyabette görülen vasküler proteoglikan sentezinin artışından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (90) bu, neointimal formasyonunun artışına neden olan mekanizmalardan biridir.

2.6.1.5. HİPERLİPİDEMİ

Hiperlipidemi, ateroskleroz için evrensel olarak kabul edilmiş temel risk faktörüdür. Belli lipoprotein tiplerinin seviyelerinde yükselme ateroskleroz riskini attırmaktadır. Kanda LDL-kolesterol seviyesinin artışı, ateroskleroza yatkınlığı arttıran en yaygın ve en önemli anormalliktir. Geniş popülasyon çalışmalarında, LDL-kolesterol seviyelerinin, koroner kalp hastalığından ölüm oranları ile yakın olarak korele olduğu gösterilmiştir (91). Çok sayıda hayvan çalışmasında, yüksek kolesterolli diyetle beslenme ve kolesterolden zengin diyetle maruz kalma süresinin artması ateroskleroz oluşmasına neden olmaktadır (92). Yüksek kolesterolli diyetlerle aterosklerotik plakların oluşturulabilmesi, ateromlardaki lipidlerin büyük kısmının plazma kökenli kolesterol ve kolesterol esterlerinin olması, serum kolesterol seviyelerinin diyet ya da ilaçlarla düşürüldüğünde hayvanlarda aterosklerotik plakların gerilediğinin bulunması hiperlipideminin ateroskleroz oluşturduğunun kanıtlarıdır (27). Koroner kalp hastalığı riski, sature yağdan zengin diyetle beslenme ile ilişkili olarak artar. Diyetteki kolesterol miktarı, plazma kolesterol seviyesinde nispeten küçük bir etkiye sahiptir. Kanda yüksek LDL seviyeleri olan hastalarda, LDL için hücre yüzey reseptörlerinin azaldığı ya da tamamen kaybolduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda koroner kalp hastalığı gelişme riski 4-5 kat artmıştır (91).

Yükselmiş LDL'nin ateroskleroza hızlandırma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Dolaşımdaki yüksek kolesterol seviyeleri, endotelial membran kolesterol miktarını arttırabilir ve endotelial hasara neden olabilir. Ayrıca LDL'nin oksidasyonunun ateroskleroz patogenezinde önemli bir rolü vardır. Okside LDL, serbest radikalleri üretir ve bu da düz kas hücreleri ve endoteliumun hasarına neden olur (91). Ayrıca okside LDL, monositler tarafından büyük bir iştahla alınır ve köpük hücreler oluşur. Aterosklerozun bir göstergesi olduğu kabul edilen okside LDL, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve sigara gibi risk faktörleriyle ilişkilidir (93).

2.6.1.6. SİGARA

Sigara, koroner kalp hastalığı için yaygın olarak kabul edilmiş önemli bir risk faktörüdür. Bu riski açıklayan patofizyolojik mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir. Sigara olasılıkla endotelial fonksiyonları, hemostatik faktörleri ve kan lipidlerini değiştirerek etki etmektedir (94). Sigara, en çok serum lipid seviyeleri olmak üzere diğer

risk faktörlerini de etkiler ancak hastalık riskinde sigaranın etkisi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (95). Serum kolesterol değerleri düşük olanlarda dahi sigara, koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olarak kanıtlanmıştır (96). Kadınlarda ateroskleroz insidensinin son yıllardaki göreceli artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yıllarca günde bir ya da daha fazla paket içildiğinde koroner arter hastalığından ölüm oranı %200'e kadar yükselmektedir. Sigaranın bırakılması bu artmış riski zaman içinde azaltır (27).

Sigara, koroner damarlarda hem aterosklerozisin derecesini, hem de daralmış damarlarda trombozis riskini arttırmaktadır (95). Sigara içenlerde LDL oksidasyonu artmıştır (97). Sigaranın arteriyel duvarın kalınlığını arttırdığı bilinir ve koroner aterosklerozla ilişkili olduğu bilinen karotid arterin intima-media kalınlığının artışıyla ilişkilidir (94).

2.7. TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR BETA (TGF- β)

TGF- β ailesi, TGF- β 'ları, kemik morfogenetik proteinleri (BMP), aktivinleri, inhibinleri ve myostatinini içeren pek çok multifonksiyonel sitokinden oluşur (98). Epitelyal, endotelyal, hematopoetik, nöronal ve bağ doku hücrelerini içeren vücutta hemen her hücre TGF- β üretir ve TGF- β reseptörlerine sahiptir. TGF- β , hücre proliferasyon, differansiyasyon ve matriks üretimini, embriyonik gelişimi, yara iyileşmesini ve angiogenezi regüle eder. TGF- β üretiminin artması ya da azalması aterosklerozis, böbrek, karaciğer ve akciğerin fibrotik hastalığı gibi pek çok hastalık durumuyla ilişkilidir. TGF- β ve reseptörleri ya da TGF- β ile ilişkili intrasellüler sinyal moleküllerindeki gen mutasyonları, özellikle kanser ve herediter hemorajik telenjektazi gibi bazı hastalıkların patogeneğinde önemlidir (99). TGF- β ; TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 olmak üzere 3 izoformdan oluşur ve bunlar heteromerik tip I ve tip II reseptör kompleksleri yoluyla sinyal verirler (98).

TGF- β_1 izoformu, kardiyovasküler sistem için oldukça önemlidir ve endotelyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri, myofibroblastlar, makrofajlar ve diğer hematopoetik hücreler tarafından eksprese edilir. TGF- β_1 ve onun sinyal mediatörleri, angiogenezde esansiyel bir rol oynamaktadır (100) ve ayrıca oluşan damarların duvar bütünlüğünün korunmasında önemli bir regülatördür. Dolayısıyla TGF- β_1 sinyalleri, kardiyovasküler sistemin gelişmesi ve normal fonksiyonunda önemli bir rol oynar (101). Bunun yanında vasküler travma

sonrası vasküler iyileşme sırasında rol oynamaktadır. Doku zedelendiğinde, parankimal hücreler ve infiltrate makrofajlar tarafından TGF- β_1 'in artmış ekspresyonuyla ilişkili olarak onarım sürecinin başlatıldığı bilinir (102).

TGF- β_1 hipertansiyon, aterosklerozis, restenozis, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği gibi pek çok kardiyovasküler hastalığın patogenezisine katkıda bulunur. Kardiyovasküler sistemde hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, migrasyonu ve apoptozisi pozitif ya da negatif olarak etkileyebilir (20). Damar duvarında TGF- β_1 'in rolü komplekstir. TGF- β_1 endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde, hücre büyümesinde bifonksiyonel etkiye sahiptir, düşük konsantrasyonlarda proliferasyonu uyarmakta, yüksek konsantrasyonlarda ise proliferasyonu baskılamaktadır, olasılıkla PDGF reseptör seviyelerini değiştirme yoluyla bu etkileri göstermektedir (103). TGF- β_1 , fibroblast proliferasyonunu ve özellikle kollagen ve fibronektin olmak üzere ekstrasellüler matriks üretimini uyarırken bu komponentlerin yıkımını azaltmaktadır (104). Kollagen I ve kollagen II gen ekspresyonlarını indüklediği bilinmektedir (105). Dolayısıyla TGF- β_1 profibrotik özelliklere sahiptir. Pek çok çalışma, TGF- β_1 blokajının deneysel fibrozisi önlediğini göstermiştir (20). TGF- β_1 aynı zamanda hipertansiyondaki proliferatif ve fibrotik değişiklikler ile ilişkilidir (76). Sonuç olarak TGF- β_1 damar duvarında, hücre büyümesinde bir büyüme promotörü ya da inhibitörü olarak fonksiyon görmekle birlikte ekstrasellüler matriks üretimini uyarmaktadır. TGF- β_1 aynı zamanda anti-inflamatuar (106) ve immunomodülatör olarak görev yapar (107).

Vasküler düz kas hücre büyüme ve differansiyasyon kontrolü, vasküler hasarla ilişkili proliferasyonun önlenmesi için önemlidir. Normal koşullar altında vasküler düz kas hücreleri kontraktıl fenotipteyken neointima formasyonu, ateroskleroz ve restenoz gibi vasküler hastalıklar sonucu oluşan vasküler hasarla proliferatif fenotipe de-differansiye olurlar (20). Normal damarda TGF- β_1 'in tip 2 reseptörü boldur ve bu reseptör yoluyla TGF- β_1 kontraktıl protein ekspresyonunu arttırırken, ekstrasellüler matriks üretimini arttırmaz, oysa hastalıklı damarlarda tip 1 reseptörleri artar ve ekstrasellüler matriks üretimini ve erken yağlı çizgi lezyon formasyonunu stimüle eder (19,54). TGF- β_1 normal damar duvar yapısını koruduğu ve inflamasyon ve ekstrasellüler matriks depolanması arasındaki dengeyi sağladığı için aterosklerozda koruyucu bir sitokin olarak düşünülmüştür. Ancak TGF- β_1 reseptör profillerindeki bu değişiklikler nedeniyle oluşan bu koruyucu etkinin kaybı ateroskleroz gelişmesine katkı sağlar (19). Ayrıca TGF- β_1 aterosklerozda, kollagen üretimi için düz kas hücrelerini stimüle ederek ve T hücrelerinin

aktivitelerini baskılayarak lezyon fenotipini düzenler, lezyon stabilitesini sağlar (20). Aterosklerotik lezyonların stabilitesi, kollajenden zengin fibröz keple sağlanır. Stabil lezyonlardaki düz kas hücreleri, stabil olmayan lezyonlara göre daha fazla miktarda TGF- β_1 eksprese ederler (108).

TGF- β_1 intimal kalınlaşmada önemli bir rol oynayabilir, vasküler düz kas hücrelerinde ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretimini stimüle ederek intimal hiperplazinin gelişmesine katkıda bulunur (22). TGF- β_1 açık bir şekilde endotelial rejenerasyonu inhibe ederek ve fibrozisi uyararak neointima formasyonunu aktive etmektedir (109) ve neointimada TGF- β_1 'in akümüasyonu gösterilmiştir (110). TGF- β_1 'in intimal kalınlaşmada görülen etkisi, deneysel olarak TGF- β_1 'in verilmesi ile sağlanmakta (111) ve TGF- β_1 'e karşı antikor kullanımıyla baskılanmaktadır (112). Ayrıca TGF- β_1 'in aşırı ekspresyonunun neointimal hiperplaziyi ve ekstrasellüler matriks toplanmasını stimüle ederek restenozise katkıda bulunduğu bilinmektedir ve restenotik lezyonlarda TGF- β_1 seviyeleri artmaktadır (113).

Sonuç olarak TGF- β_1 profibrotik ve aterojenik bir faktördür ve intimal hiperplazide, aterosklerozda ve vasküler restenotik lezyonlarda damar duvarında TGF- β_1 ekspresyonu artmaktadır (114).

2.8. KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ

Koroner arter hastalığında, miyokardın revaskülarizasyonu için KABG, en etkili ve uzun süreli çözümdür (2). KABG, gelişmiş ülkelerde yapılan en sık majör operasyondur ve tüm dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon hastaya yapılmaktadır (3). KABG, oldukça iyi kısa ve orta dönem sonuçlar sağlar ancak uzun dönem sonuçlar greft yetmezliği ile etkilenmektedir (7). Koroner cerrahisinde hedef, hastalara en uzun süre açık kalacak greftlerin seçilmesidir. Greftin seçiminde hastanın yaşı, klinik durumu yanında kullanılacak greftin çap, uzunluk, duvar kalınlığı ve ateroskleroz gelişme insidensi gibi biyolojik özellikleri ve greft bulunabilirliği de tercihte belirleyici olmaktadır (4). Baypas sonrası greftlerde gelişen stenoz veya oklüzyon nedeniyle oluşan greft yetmezlikleri, greftlerin uzun dönem açıklık oranlarını etkilemektedir. Greft intimasında düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriksin toplanmasıyla gelişen neointimal hiperplazi ve/veya

ateroskleroz greft stenozu ya da oklüzyonuna neden olmaktadır (4). Neointimal hiperplazi, greft lümenini daraltmakta ve greftte aterosklerozu bir zemin oluşturmaktadır.

KABG'nde kullanılan arteriyel greftler; İMA (sol ve sağ İMA), RA, Gastroepiploik Arter, İnferior Epigastrik Arter, Ulnar Arter, Splenik Arter, İnferior Mezenterik Arterdir. Venöz greftler ise; büyük SV, küçük SV ve Sefalik Vendir. En sık kullanılan greftler, büyük SV, İMA ve RA'dır. SV hızla çıkarılabilmesi, hazırlanmasının kolay olması, mükemmel bir akım sağlayabilmesi ve spazm olmaması gibi özelliklerinden dolayı koroner cerrahisinin ilk gününden beri kullanılmaktadır ve halen birçok cerrahi merkezde bilateral SV bir İMA ile birlikte KABG'nde en çok kullanılan greft olma özelliğini sürdürmektedir. Ancak distal ve proksimal çaplar arasında çap uyumsuzluğu, varikozite, skleroz ve özellikle obez, diyabetik ve periferik vasküler hastalığı olanlarda bacak yaralarında iyileşmeme gibi problemlerle karşılaşılabilir (4). Ayrıca ven greftlerinin progresif intimal hiperplazi ve ateroskleroz nedeniyle tıkanmaya başlaması çok erken dönemlerde ortaya çıkar. 10 yıllık açıklık oranları venöz greftler için %40 olarak bildirilmişken, İMA için bu oran %90'dır (7). İMA greftlerinde düşük ateroskleroz insidensi bildirilmiştir (6,9,10).

Arteriyel greftlerde, venöz greftlere göre daha üstün uzun dönem açık kalma oranları, arteriyel greftlere ilgiyi arttırmış ve İMA'ın yanında alternatif arteriyel greftler aranmaya başlanmıştır. Diğer arteriyel greftlerin İMA ile kombine olarak kullanılmasıyla komplet arteriyel revaskülarizasyon sağlanması amaçlanmıştır. RA ilk kez 1973 yılında Carpentier tarafından kullanılmıştır, ancak neointimal hiperplazi ve aşırı spazma bağlanan yüksek oranda yetmezlik nedeniyle kullanımdan vazgeçilmiştir. Carpentier'in kullandığı RA greftlerinin sonuçlarını incelerken bunların bir çoğunun açık kaldığını gören Acar, bu greftin kullanımı tekrar araştırmış ve RA'ın SV'e göre daha üstün olduğunu göstermiştir (115). Gerçekten yakın geçmişte yapılan bazı çalışmalar, RA'de, SV'e göre daha iyi uzun dönem sonuçlar bildirmişlerdir. Uzun dönem bir anjiyografik çalışmada, cerrahiden 9 yıl sonra RA'lerin %88'inin açık olduğu gösterilmiştir (8). Bu sonuçlar, RA'ın KABG'nde üstün bir seçenek olduğunu göstermektedir. Günümüzde RA greftlerinin kullanımı yeniden popülerite kazanmış ve İMA'dan sonra tercih edilen arteriyel greftler olmuşlardır (4).

Arteriyel greftler ile venöz greftler arasında intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişmesini ve dolayısıyla uzun dönem açıklık oranlarını etkileyecek bir takım farklılıklar

bulunmaktadır. Arteriyel ve venöz greftler arasında ve arteriyel greftlerin kendi aralarında dahi, greftlerin biyolojik özellikleri, endotelial fonksiyonları, büyüme kapasiteleri, kontraktilite ve relaksasyon özellikleri açısından farklılıklar vardır. Venöz greftlerin baypas sonrası yüksek basınca adapte olması gerekirken, arteriyel greftler buna alışıktır. Venöz duvar yalnızca vasa vasorumlarla beslenirken, arteriyel duvar vasa vasorumların yanında lümen yoluyla da beslenir (32). Arteriyel ve venöz greftlerin endotelial fonksiyonları farklıdır; prostosiklin, NO ve EDRF salınımı arteriyel greftlerde fazla iken (37,38), ET-1 salınımı ve duyarlılığı venöz greftlerde daha fazladır (44). Ayrıca arteriyel ve venöz greftlerde, intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişmesinde anahtar hücreler olan düz kas hücre nitelikleri ve intimal hiperplazi ve aterosklerozu indükleyen ve regüle eden growth faktörlerin üretimi de farklıdır. Ven greftleri düz kas hücrelerinin, arteriyel greftlere göre daha fazla oranda proliferatif ve migratuar nitelikler sergilediği (116) ve ven greftlerinde PDGF ve FGF üretiminin arteriyel greftlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (56). Daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular elastik veya elastomusküler yapıya sahip bir greftin, musküler yapıya sahip bir grefte göre intimal hiperplazi ve ateroskleroza daha direçli olduğunu düşündürmektedir (10,11,12). Dolayısıyla venöz greftler ve arteriyel greftler arasında da musküler arterler, elastik arterlerden intimal hiperplazi ve ateroskleroza daha yatkındır. Ancak daha elastik yapıya sahip olan greftlerde uzun dönem açıklık oranlarının daha yüksek olduğu hipotezinin klinik veriler ile desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak KABG'nde greft olarak kullanılacak damarların seçiminde, damarların histopatolojik özelliklerinin dikkate alınması greft açıklık oranlarına olumlu yönde etki edecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisinde, KABG nedeniyle yatan toplam 34 hasta dahil edildi. Çalışma için, S.Ü. Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulunun onayı alındı. 34 hastadan, KABG esnasında, 19 SV, 18 İMA ve 7 RA olmak üzere toplam 44 damar elde edildi. 24 hastadan 11 SV, 10 İMA ve 3 RA olmak üzere tek damar alınırken, 6 hastadan SV ve İMA, 2 hastadan SV ve RA ve 2 hastadan İMA ve RA olmak üzere toplam 10 hastadan iki damar grubu alındı.

3.2. Damarların Hazırlanması

Toplanan damarlar, 1 hafta süresince %10'luk tamponlanmış nötral formalin solüsyonunda fikse edildi. Rutin histolojik takip yapıldı ve 5µm kalınlığında transvers kesitler alındı. Alınan kesitler, Hematoksilen-Eosin boyasıyla boyandı. Ayrıca elastik lifleri göstermek amacıyla Verhoeff elastik lif boyası ve kollagen lifleri ve kas dokusunu göstermek amacıyla Masson-Trichrome bağ dokusu boyası uygulandı.

3.3. Histolojik ve Morfometrik Analiz

Damarların histolojik yapıları incelendi, Verhoeff elastik lif boyasıyla boyanarak medialarında elastik lif ve düz kas hücre miktarı ve dağılımı değerlendirildi, bu şekilde arterlerin tipleri belirlendi.

Işık mikroskopunda değerlendirilen damarların intima kalınlıkları, media kalınlıkları ve intima-media kalınlıkları ölçüldü. Ölçümler için oküler mikrometre kullanıldı. İntima kalınlığında, lümenin internal elastik laminanın dış sınırına kadar olan alan ölçüldü. Media kalınlığında, arterlerde internal elastik laminanın dış sınırı ile eksternal elastik laminanın dış sınırı arası ölçülürken, venlerde ise internal elastik laminanın dış sınırından medianın dış sınırına kadar olan alan ölçüldü. İntima-media kalınlığı, lümenin media-adventisya sınırına kadar olan alan olarak değerlendirildi. Ölçümler, her damar için 10 farklı alanda yapıldı ve bunların ortalamaları alındı. Damar grupları arasında her üç kalınlık karşılaştırıldı.

3.4. Histopatolojik Analiz

Damarlar intimal hiperplazi açısından değerlendirildi. Damarlarda, endotelyum ile internal elastik lamina arasında hücresel ya da stromal herhangi bir doku yoksa damarlar normal olarak kabul edildi. Eğer endotelyum ile internal elastik lamina arası fibröz doku ya da intimal hücreler içeriyorsa intimal hiperplazi olarak kabul edildi. İntimal hiperplazi, intimada gözlenen normal olmayan tüm değişiklikleri kapsıyordu. İntimada vasküler düz kas hücreleri ve kollagen artışı ile birlikte bazı damarlarda intimada köpük hücre oluşumları da burada intimal hiperplazi kapsamında değerlendirildi. Aterosklerotik lezyonlar olarak intimada makrofaj ya da düz kas hücre kaynaklı köpük hücreler gözlendi. İntimal hiperplazi, yaygınlığına göre hafif ve belirgin intimal hiperplazi olarak ikiye ayrıldı;

Belirgin intimal hiperplazi; Diffüz ve intimada fibröz ve hücresel doku yoğunluğu fazla
Hafif intimal hiperplazi; Fokal ya da diffüz ancak intimada gözlenen değişikliklerin yoğunluğu az

Ayrıca intimada aterosklerotik lezyonlar da, yaygınlığına göre iki gruba ayrıldı;
Hafif aterosklerotik lezyon; Köpük hücreler az sayıda ve/veya lokal
Belirgin aterosklerotik lezyon; Köpük hücreler çok sayıda ve/veya diffüz

İntimal hiperplazi ve aterosklerotik oluşumlar damar grupları arasında karşılaştırıldı.

3.5. İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunohistokimyasal incelemede, izotipi IgG₁ olan, fare monoklonal, direkt TGF- β_1 'e karşı antikor kullanıldı. Antikor Santa Cruz'dan alındı. 1:30 oranında sulandırıldı. PLL (poly-L-Lysine) ile kaplanmış lamlara alınan kesitler TGF- β_1 ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. TGF- β_1 ekspresyonunun değerlendirilmesi, boyanmanın yaygınlığına göre 4 gruba ayrılarak yapıldı;

Negatif: Hiç boyanma yok

1+ : Zayıf boyanma var

2+ : Orta derecede boyanma var

3+ : Kuvvetli boyanma var

TGF- β_1 ekspresyonu damar grupları arasında karşılaştırıldı. Ayrıca her damar grubunda, TGF- β_1 ekspresyonu ile intima kalınlığı, media kalınlığı, intima-media kalınlığı, intimal hiperplazi ve ateroskleroz arasındaki ilişki değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 11.0 (SPSS-11.0, for windows) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Hastaların temel özelliklerinin, intimal hiperplazi, ateroskleroz ve TGF- β_1 ekspresyonlarının sayı ve yüzdeler açısından değerlendirilmelerinde Ki-kare testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında; damar gruplarının (SV, İMA ve RA) TGF- β_1 ekspresyonu (negatif, 1+, 2+ ve 3+) ile duvar kalınlıkları, intimal hiperplazi ve aterosklerozun karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Damar duvar kalınlıkları ile intimal hiperplazi, ateroskleroz ve TGF- β_1 ekspresyonunun korelasyonlarının analizinde ise, Spearman korelasyon testi uygulandı. $P<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

KABG yapılan 34 hastanın temel özellikleri tablo 1’de gösterilmektedir. 22’si erkek, 12’si kadın olan hastaların yaşları 31-83 arasında değişiyordu, ortalama yaş; $64,3 \pm 12,3$ idi. Hastalar aterosklerotik risk faktörleri açısından değerlendirildi, 32 hastada hipertansiyon, 12 hastada diyabetes mellitus, 29 hastada hiperlipidemi mevcuttu ve 15 hasta sigara içiyordu. 24 hastada tek damar (11 SV, 10 İMA, 3 RA) greft olarak kullanılırken, 10 hastada iki damar (6 SV+İMA, 2 SV+RA, 2 İMA+RA) greft olarak kullanıldı. Toplam 19 SV, 18 İMA, 7 RA olmak üzere 44 damar incelendi, damarların 28’i erkek 16’sı kadın hastaya aitti.

Tablo 1. KABG yapılan 34 hastanın temel özellikleri

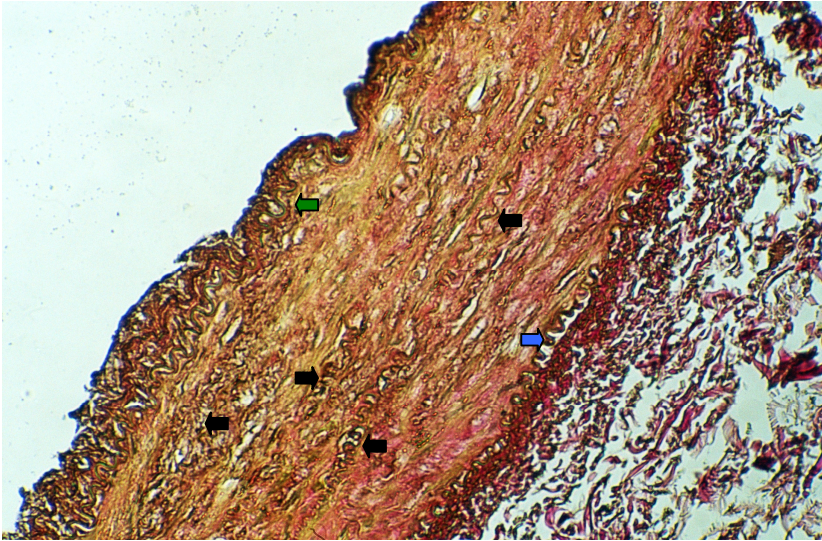
	n	%
Erkek	22	64,7
Kadın	12	35,3
Yaş, yıl	$64,3 \pm 12,3$	
Hipertansiyon	32	94,1
Diyabetes mellitus	12	35,3
Hiperlipidemi	29	85,3
Sigara içenler	15	44,1
KABG damar sayısı		
Tek damar	24	70,6
SV	11	
İMA	10	
RA	3	
İki damar	10	29,4
SV+İMA	6	
SV+RA	2	
İMA+RA	2	

KABG: Koroner arter baypas greft cerrahisi

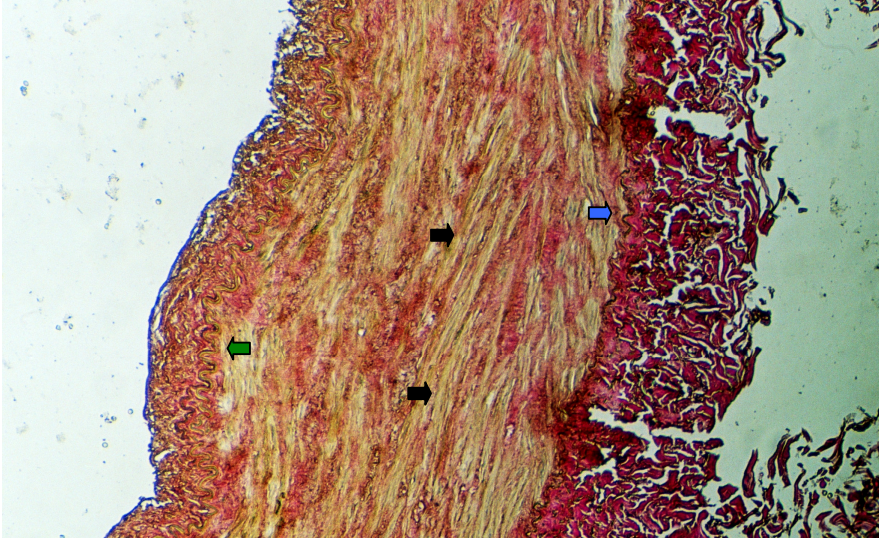
SV: Safen ven, İMA: İnternal mammarian arter, RA: Radial arter

4.2. Histolojik Değerlendirme

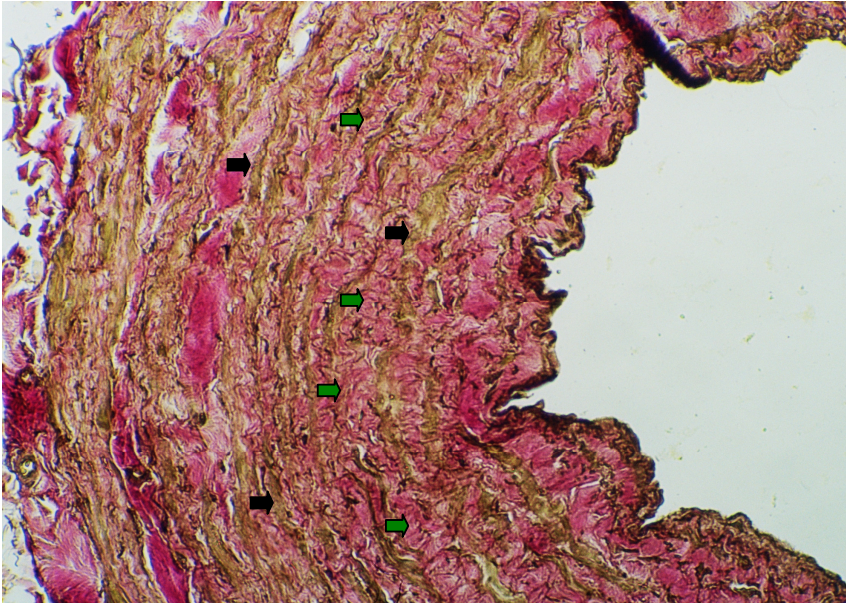
Damarların histolojik olarak değerlendirilmelerinde, SV, İMA ve RA'lerin birbirlerinden farklı özelliklere sahip oldukları bulundu. İncelenen İMA'lerin tümü, mediada çok sayıda elastik lamella ve az sayıda düz kas hücresi içermesiyle tipik bir elastik arter yapısı gösterdi (Şekil 1). Oysa RA'lerin tümü, belirgin bir internal ve eksternal elastik lamina ile sınırlandırılmış medialarında çok sayıda düz kas hücresi ve tek tük ince elastik lamella içermesiyle tipik musküler arterlerdi (Şekil 2). SV, nispeten ince bir mediaya sahipti ve mediasında düz kas hücreleri ve kollagen lifler vardı, elastik lamellalar görülmedi. İnternal elastik lamina zayıf olarak görülürken, eksternal elastik lamina gözlenmedi (Şekil 3).



Şekil 1. İMA'nın histolojik yapısı, mediasında çok sayıda elastik lifler (siyah oklar) ve lamina elastika interna (yeşil ok) ile lamina elastika eksterna (mavi ok) görülüyor. Verhoeff elastik lif boyası, FMB,x66



Şekil 2. RA'in histolojik yapısı, mediasında çok sayıda düz kas hücreleri (siyah oklar) ve daha az sayıda elastik lif içeriyor. Lamina elastika interna (yeşil ok) ve lamina elastika eksterna (mavi ok) belirgin. Verhoeff elastik lif boyası, FMB,x33



Şekil 3. SV'in histolojik yapısı, media düz kas hücreleri (siyah oklar) ve kollagen liflerden (yeşil oklar) oluşuyor. Verhoeff elastik lif boyası, FMB,x66

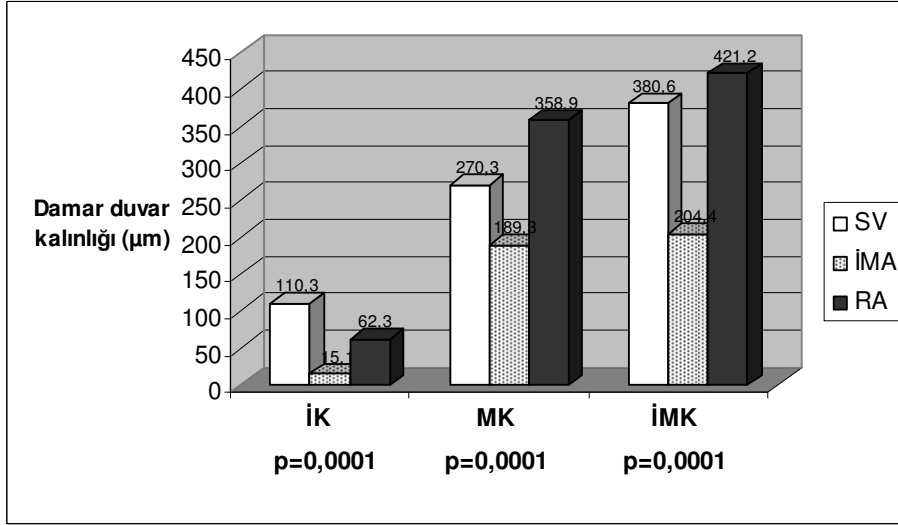
4.3. Morfometrik Analiz

Tablo 2’de SV, İMA ve RA gruplarında, intima kalınlığı, media kalınlığı ve intima-media kalınlıkları gösterilmektedir. Bu üç damar grubunda, her üç kalınlıkta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Her üç kalınlık için $p=0,0001$). SV’in ortalama intima kalınlığı $110,3\pm66\mu\text{m}$, media kalınlığı ise $270,3\pm61,4\mu\text{m}$ idi. İMA’in intima kalınlığı $15,1\pm11,5\mu\text{m}$, media kalınlığı ise $189,3\pm40,7\mu\text{m}$ idi. RA’in intima kalınlığı $62,3\pm51\mu\text{m}$ iken, media kalınlığı $358,9\pm62\mu\text{m}$ olarak bulundu. SV, İMA ve RA’e göre daha kalın bir intimaya sahipti (İntimal kalınlık için, SV ve İMA arasında $p=0,0001$, SV ve RA arasında $p=0,03$). RA ise İMA’dan daha kalın bir intimaya sahipti ($p=0,001$). En az intimal kalınlık İMA’de görüldü (Şekil 4). Media kalınlığı en fazla RA’de, sonra SV’de, en az ise İMA’de görüldü (Medial kalınlık için SV ve İMA arasında $p=0,0001$, SV ve RA arasında $p=0,004$ ve İMA ve RA arasında $p=0,0001$). İntima-media kalınlığı ise, yine en fazla RA’de, en az İMA’de görüldü (SV ve İMA arasında $p=0,0001$, İMA ve RA arasında $p=0,0001$). (Şekil 4). Ancak SV ve RA arasında, intima-media kalınlığında gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Duvar kalınlıklarının ikili grup karşılaştırmaları tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal kalınlık, medial kalınlık ve intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması

Damar Duvar Kalınlıkları (μm)	SV (n=19)	İMA (n=18)	RA (n=7)	p
İntimal kalınlık	$110,3\pm66,0$	$15,1\pm11,5$	$62,3\pm51,0$	0,0001
Medial kalınlık	$270,3\pm61,4$	$189,3\pm40,7$	$358,9\pm62$	0,0001
İntima-media kalınlığı	$380,6\pm98,1$	$204,4\pm44,8$	$421,2\pm84,6$	0,0001

Şekil 4. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal kalınlık (İK), medial kalınlık (MK) ve intima-media kalınlıklarının (İMK) karşılaştırılması



İMK'nda, SV ve RA arasındaki fark anlamlı değil ($p>0,05$).

Tablo 3. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal kalınlık, medial kalınlık ve intima-media kalınlıklarının ikili grup karşılaştırmaları

	SV / İMA (p=)	SV / RA (p=)	İMA / RA (p=)
İntimal kalınlık	0,0001	0,03	0,001
Medial kalınlık	0,0001	0,004	0,0001
İntima-media kalınlığı	0,0001	AD	0,0001

AD: Anlamlı değil

4.4. Histopatolojik Değerlendirme

Tablo 4, incelenen damarların intimal hiperplazi ve ateroskleroz oranlarını göstermektedir. SV'lerin tümünde değişik derecelerde intimal hiperplazi saptandı, 9'unda (%47,4) hafif intimal hiperplazi, 10'unda (%52,6) belirgin intimal hiperplazi vardı (Şekil 5). SV'lerde gözlenen intimal hiperplazi, intimada belirgin derecede düz kas hücre ve kollagen artışıyla karakterize olarak genellikle diffüz formdaydı (Şekil 8, 9). SV'lerin 4'ünde (%21,1) hafif derecede, 9'unda (%47,4) belirgin derecede olmak üzere toplam 13 damarda (%68,4) aterosklerotik lezyonlar görüldü (Şekil 6, 8, 9), 6 damarda (%31,6) aterosklerotik lezyon yoktu (Şekil 6, 10). İMA'lerin 7 tanesinde (%38,9) hafif intimal hiperplazi görüldü (Şekil 5, 11), 11 damarda (%61,1) intimal hiperplazi görülmedi (Şekil 5, 12). İMA'lerinde görülen intimal hiperplazi daha çok fokal olma eğilimindeydi. İMA'lerin 16'sında (%88,9) aterosklerotik lezyon görülmezken (Şekil 6, 12), 2 damarda (%11,1) aterosklerotik lezyon görüldü, aterosklerotik lezyonların tümü hafif derecedeydi (Şekil 6, 11). İncelenen RA'lerin 6'sında (%85,7) intimal hiperplaziye rastlanırken (13, 14), 1 tanesinde intimal hiperplazi (%14,3) görülmedi (Şekil 5). 4 damarda (%57,1) hafif intimal hiperplazi (Şekil 5, 13) görülürken, 2'sinde (%28,6) belirgin intimal hiperplaziye rastlandı (Şekil 5, 14). RA'lerde gözlenen intimal hiperplazi, İMA'lerinde olduğu gibi daha çok fokal olma eğilimindeydi. RA'lerin 3 tanesinde (%42,9) hafif derecede, 1 tanesinde (%14,3) belirgin derecede olmak üzere toplam 4 damarda (%57,1) aterosklerotik lezyonlar vardı (Şekil 6, 14), 3 damarda (%42,9) aterosklerotik lezyon yoktu (Şekil 6, 13). Damar grupları arasında, intimal hiperplazi ve aterosklerotik lezyonların görülme oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (intimal hiperplazi için $p=0,0001$, ateroskleroz için $p=0,001$). İMA, SV ve RA'e göre daha az oranda intimal hiperplazi içeriyordu (İMA/SV için $p=0,0001$, İMA/RA için $p=0,03$), oysa SV ile RA arasında, intimal hiperplazi görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Aterosklerotik lezyonlar olarak köpük hücrelere rastlandı. İMA'lerde ateroskleroz oranı, SV ve RA'e göre belirgin olarak daha azdı (İMA/SV için $p=0,0001$, İMA/RA için $p=0,01$), ancak SV ve RA arasında ateroskleroz görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) Şekil 7, SV, İMA ve RA'in intimal hiperplazi ve ateroskleroz derecelerini karşılaştırmaktadır.

İntimal hiperplazi ile damar duvar kalınlıkları arasında yapılan korelasyon testinde, intimal hiperplazi ile intima kalınlığı, media kalınlığı ve intima-media kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Damarlarda intimal hiperplazi derecesinin artışı her

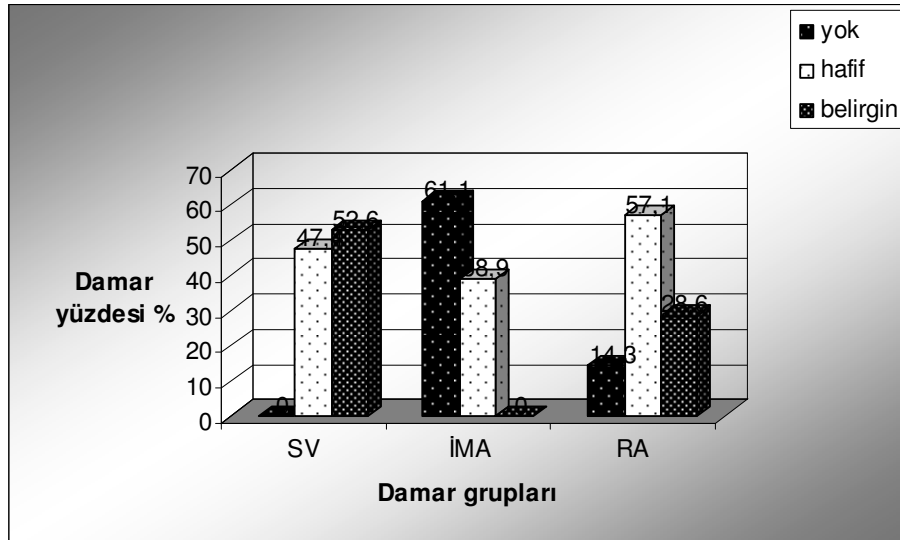
üç kalınlığın da artmasına neden olmuştur (Her üç kalınlık için $p=0,0001$). Ateroskleroz ile damar duvar kalınlıkları arasında yapılan korelasyon testinde, ateroskleroz ile intima kalınlığı, media kalınlığı ve intima-media kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Damarlarda ateroskleroz derecesinin artışı her üç kalınlığın da artmasına neden olmuştur (İntimal kalınlık ve intima-media kalınlığı için $p=0,0001$, media kalınlığı için $p=0,003$).

Tablo 4. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal hiperplazi ve aterosklerotik lezyonların sayı ve yüzdelerinin gösterilmesi

	SV (19)		İMA(18)		RA(7)		Toplam(44)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
İntimal hiperplazi								
Yok	0	0	11	61,1	1	14,3	12	27,3
Hafif	9	47,4	7	38,9	4	57,1	20	45,5
Belirgin	10	52,6	0	0	2	28,6	12	27,3
Ateroskleroz								
Yok	6	31,6	16	88,9	3	42,9	25	56,8
Hafif	4	21,1	2	11,1	3	42,9	9	20,5
Belirgin	9	47,4	0	0	1	14,3	10	22,7

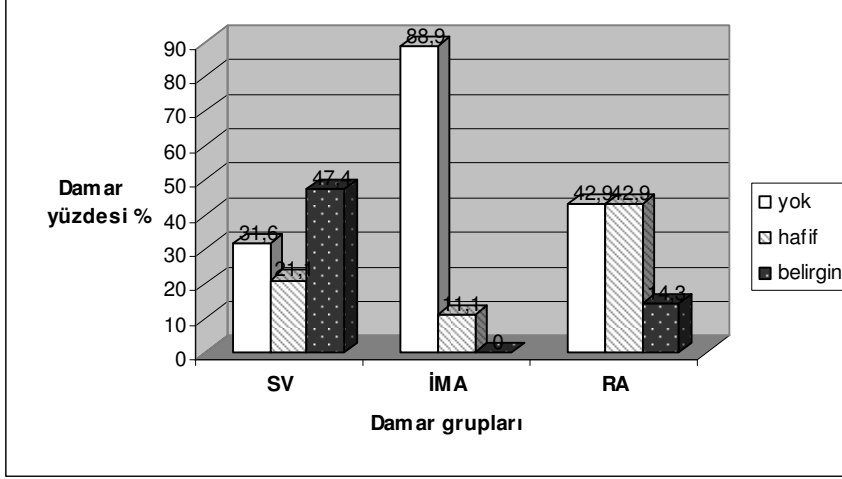
İntimal hiperplazi için gruplar arasında Ki-kare testi anlamlı ($p=0,0001$). SV/RA arasında Ki-kare testi anlamlı değil ($p>0,05$). Ateroskleroz için gruplar arasında Ki-kare testi anlamlı ($p=0,0001$). SV/RA arasında Ki-kare testi anlamlı değil ($p>0,05$).

Şekil 5. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal hiperplazinin derecesine göre damar yüzdelerinin gösterilmesi



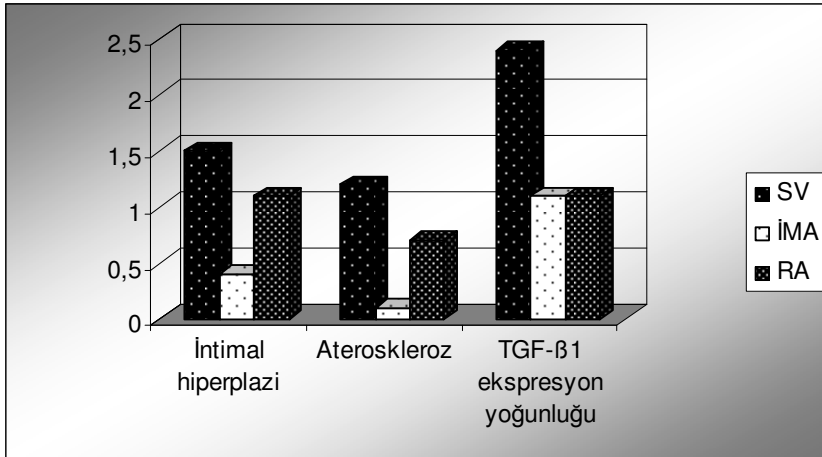
Gruplar arasında Ki-kare testi anlamlı ($p=0,0001$), SV ve İMA arasında Ki-kare testi anlamlı ($p=0,0001$), İMA ve RA arasında Ki-kare testi anlamlı ($p=0,02$), SV ve RA arasında Ki-kare testi anlamlı değil ($p>0,05$).

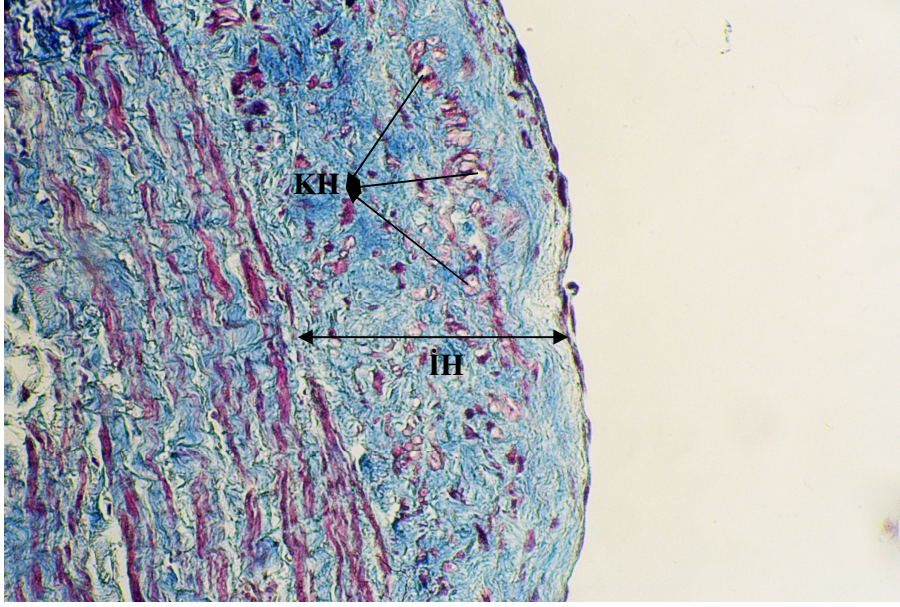
Şekil 6. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, aterosklerozun derecesine göre damar yüzdelерinin gösterilmesi



Gruplar arasında Ki-kare testi anlamlı ($p=0,002$), SV ve İMA arasında Ki-kare testi anlamlı ($p=0,001$), İMA ve RA arasında Ki-kare testi anlamlı ($p=0,03$), SV ve RA arasında Ki-kare testi anlamlı değil ($p>0,05$).

Şekil 7. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında intimal hiperplazi ve ateroskleroz dereceleri ve TGF- β_1 ekspresyon yoğunluklarının karşılaştırılması

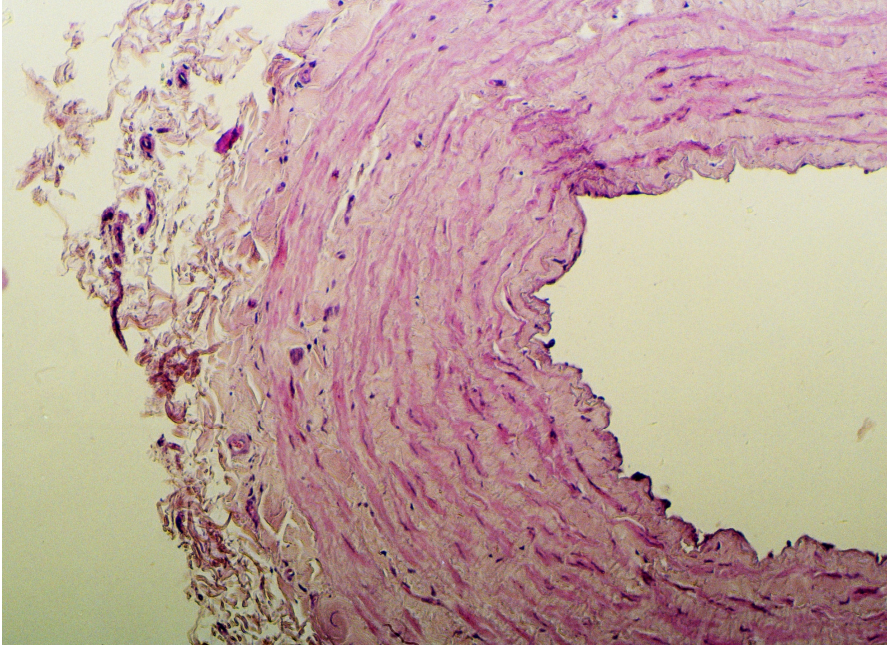




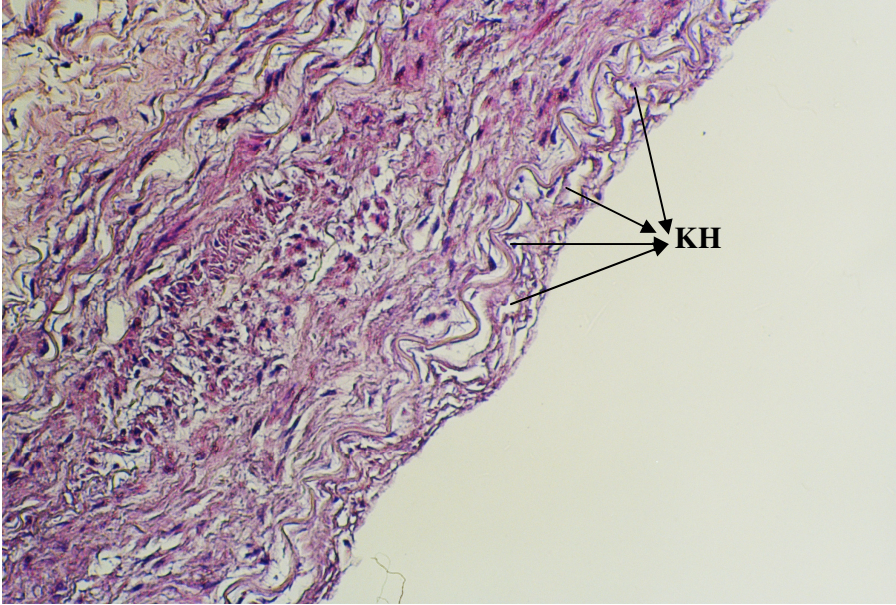
Şekil 8. SV'de belirgin intimal hiperplazi (İH), intimada düz kas hücreleri, köpük hücreler (KH) ve kollagen artışı gözleniyor. Masson-Trichrome boyası, FMB,x66



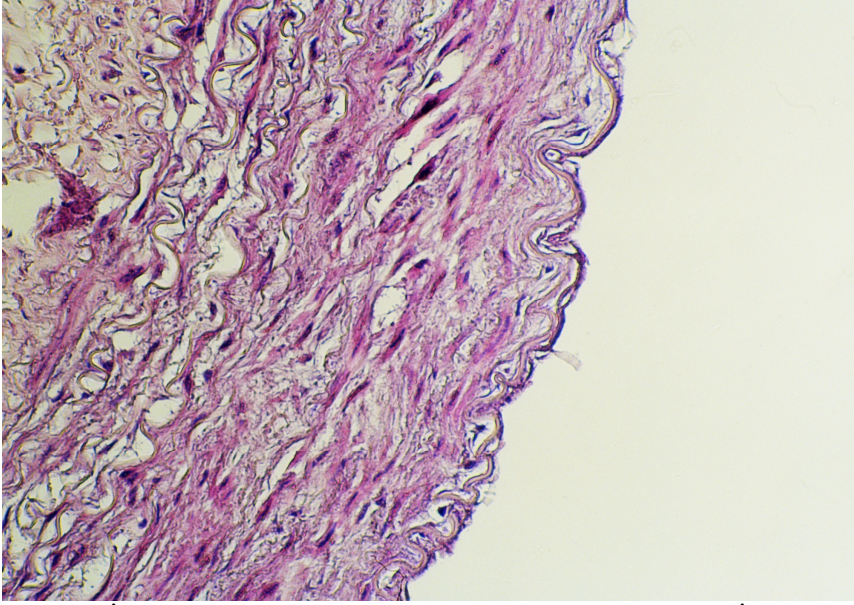
Şekil 9. SV'de belirgin intimal hiperplazi, intimada düz kas hücreleri, kollagen ve köpük hücrelerin arttığı gözleniyor. Verhoeff elastik lif boyası, FMB,x33



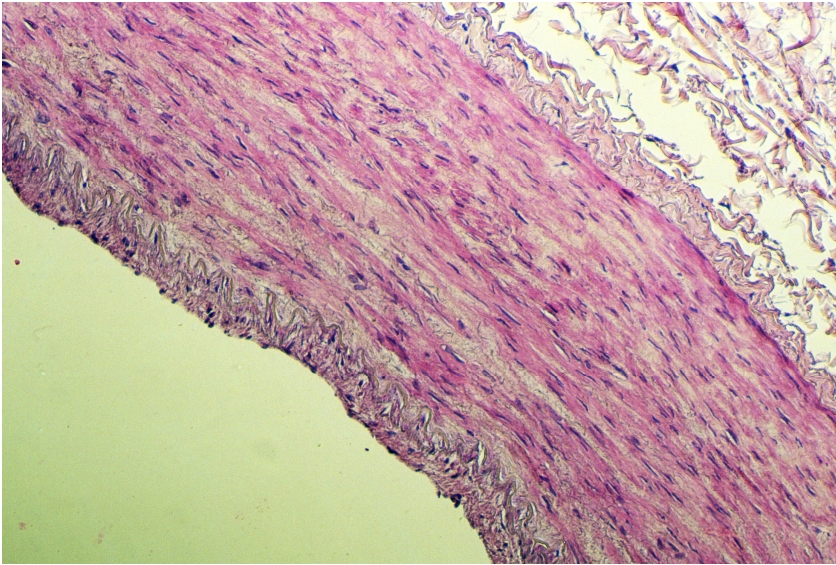
Şekil 10. SV’de hafif intimal hiperplazi, intimal hiperplazi aterosklerotik lezyon içermiyor. Hematoksilen-Eosin boyası, FMB,x33



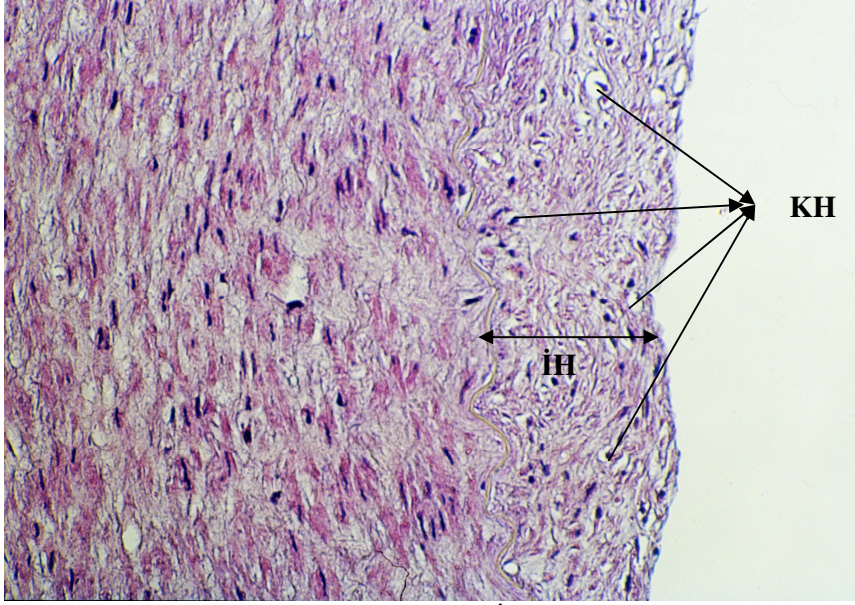
Şekil 11. İMA’de hafif intimal hiperplazi. İntimal hiperplazi, aterosklerotik lezyon (köpük hücreler; KH) içeriyor. Hematoksilen-Eosin boyası, FMB,x66



Şekil 12. İntimal hiperplazi ve aterosklerotik lezyon gözlenmeyen İMA.
Hematoksilen-Eosin boyası, FMB,x66



Şekil 13. RA'de aterosklerotik lezyon içermeyen hafif intimal hiperplazi.
Hematoksilen-Eosin boyası, FMB,x33



Şekil 14. RA’de belirgin intimal hiperplazi (İH) ve intimada belirgin köpük hücreler (KH) gözleniyor. Hematoksilen-Eosin boyası, FMB,x66

4.5. Damar Gruplarında TGF- β_1 Ekspresyonu

Tablo 5’de SV, İMA ve RA damar gruplarının TGF- β_1 ekspresyon oranları gösterilmiştir. Damar grupları arasında TGF- β_1 ekspresyon oranları belirgin şekilde farklıydı ($p=0,001$). SV’in, İMA ve RA’e göre belirgin oranda daha fazla TGF- β_1 eksprese ettiği bulundu (SV ve İMA arasında $p=0,0001$, SV ve RA arasında $p=0,004$), ancak İMA ve RA’in TGF- β_1 ekspresyonlarında bir fark yoktu ($p>0,05$). (Şekil 7, 15, 16, 17, 18, 19). SV’lerin hiçbirinde negatif ekspresyon gözlenmezken, İMA ve RA’lerin hiçbirinde 3+ ekspresyon izlenmedi (Şekil 15). Şekil 20 ve 21, İMA ve RA’lerdeki negatif ekspresyonu göstermektedir.

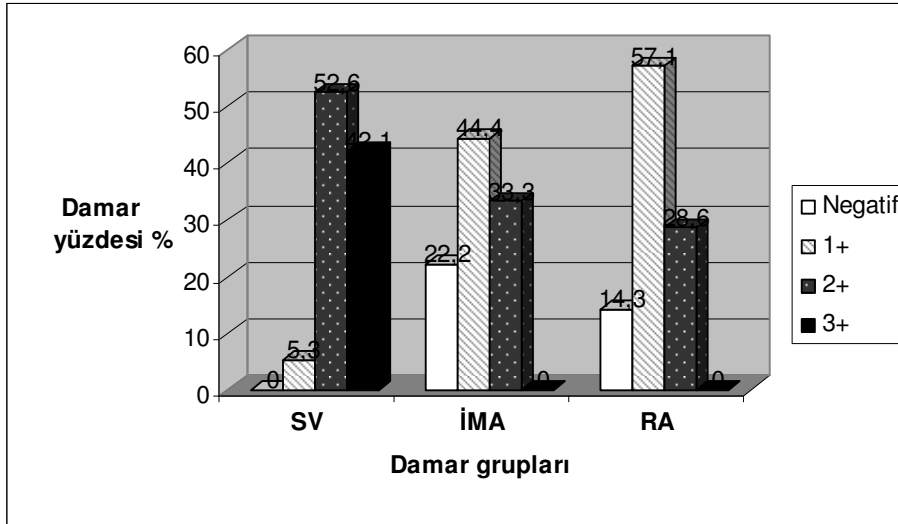
Damarlarda TGF- β_1 ekspresyonu özellikle media tabakasında ve daha az yoğunlukta intima tabakasında gözlemlendi. Özellikle TGF- β_1 ekspresyonunun yoğun olduğu (2+ ve 3+) damarlarda intimada ekspresyon daha fazla oranda görüldü. İntimada özellikle endotelde (Şekil 19), düz kas hücrelerinde ve köpük hücrelerde (Şekil 16) TGF- β_1 ekspresyonu gözlemlendi.

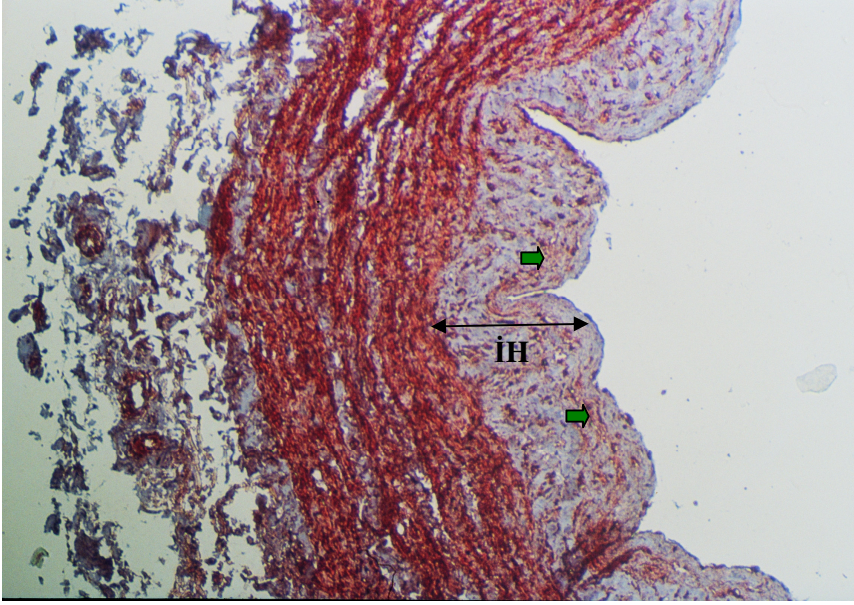
Tablo 5. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında TGF- β_1 ekspresyonunun sayı ve yüzdelerinin gösterilmesi

	SV		İMA		RA		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TGF-β_1 ekspresyonu*								
negatif	0	0	4	22,2	1	14,3	5	11,4
1+	1	5,3	8	44,4	4	57,1	13	29,5
2+	10	52,6	6	33,3	2	28,6	18	40,9
3+	8	42,1	0	0	0	0	8	18,2
Toplam	19		18		7		44	

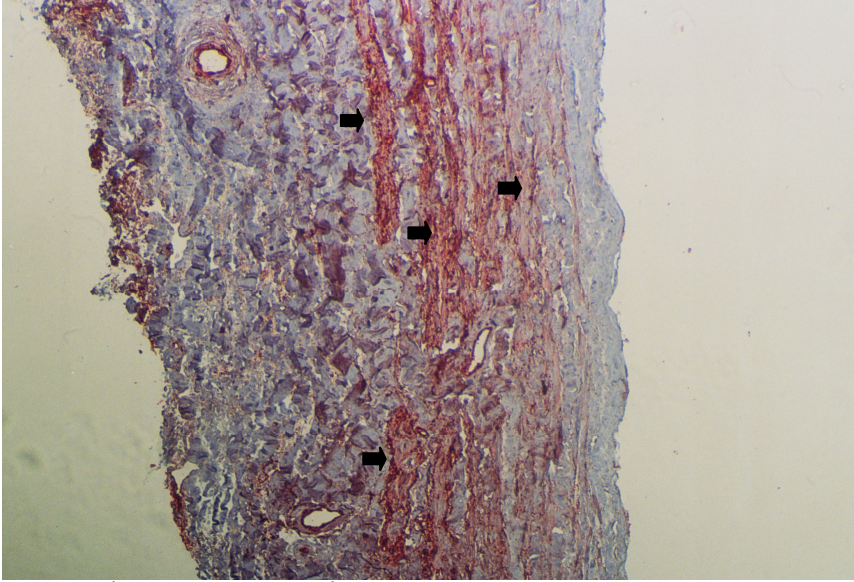
*Gruplar arasında Ki-kare testi anlamlı (p=0,001). SV/İMA arasında Ki-kare testi anlamlı (p=0,0001). SV/RA arasında Ki-kare testi anlamlı (p=0,004). İMA/RA arasında Ki-kare testi anlamlı değil (p>0,05)

Şekil 15. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) damar gruplarında, TGF- β_1 ekspresyon (negatif, 1+, 2+ ve 3+) yoğunluklarına göre damar yüzdelерinin gösterilmesi

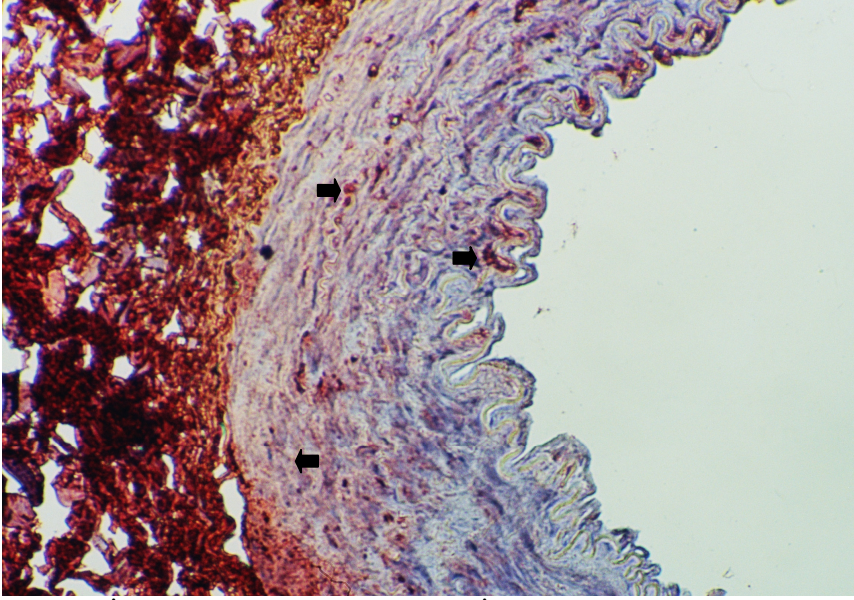




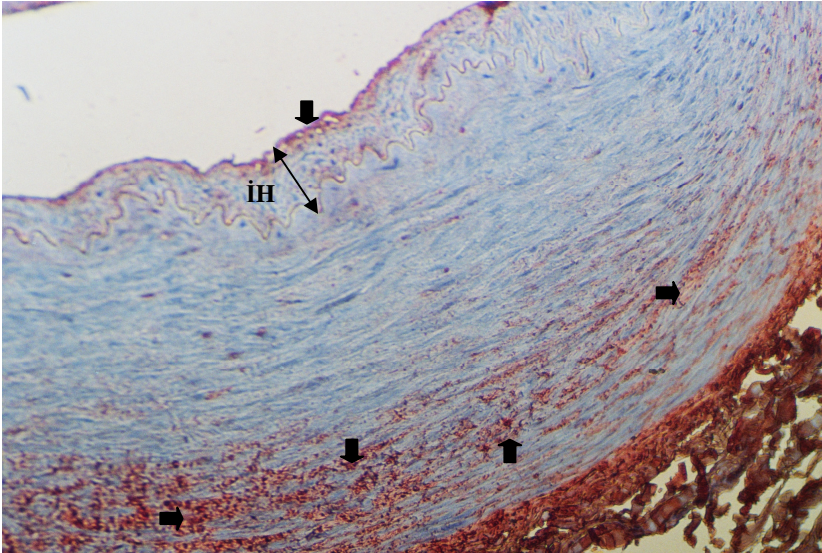
Şekil 16. SV'de 3+ TGF- β_1 ekspresyonu, ekspresyon tüm media boyunca (kırmızı alan) ve intimadaki düz kas hücrelerinde görülüyor (oklar). İntimal hiperplazi (İH) belirgin. FMB,x33



Şekil 17. İntimal hiperplazili İMA'de 2+ TGF- β_1 ekspresyonu. FMB,x33



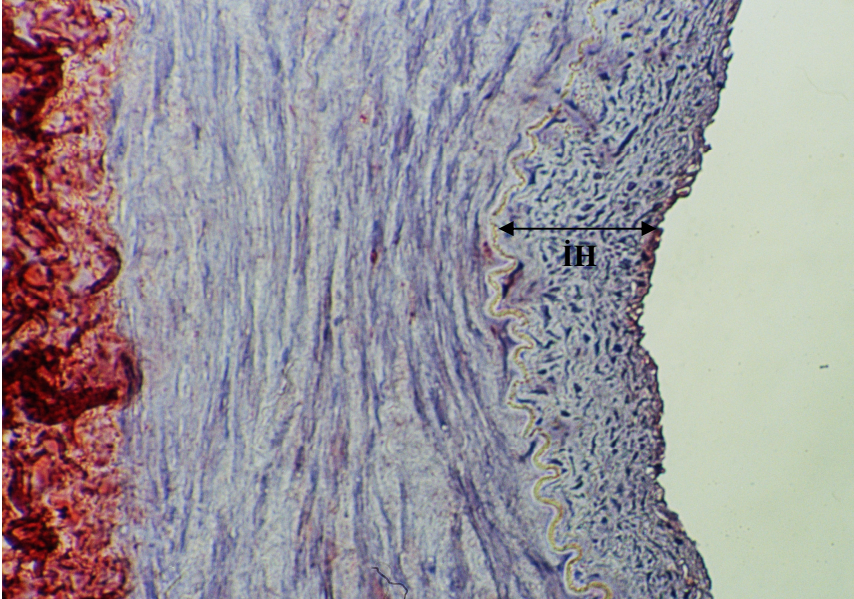
Şekil 18. İMA'de 1+ TGF- β_1 ekspresyonu. İntimal hiperplazi görülüyor.
FMB,x66



Şekil 19. RA'de 1+ TGF- β_1 ekspresyonu, endotelde ve özellikle medianın dış kısımlarında ekspresyon gözleniyor. İntimal hiperplazi (İH) görülüyor.
FMB,x33



Şekil 20. İMA'de negatif TGF- β_1 ekspresyonu. Hafif intimal hiperplazi (İH) mevcut. FMB,x66



Şekil 21. RA'de negatif TGF- β_1 ekspresyonu. İntimal hiperplazi (İH) belirgin. FMB,x66

4.6. Damar Gruplarında TGF- β_1 Ekspresyonu ile Damar Duvar Kalınlıklarının Karşılaştırılması

Her damar grubunda TGF- β_1 ekspresyonu ile damar duvar kalınlıkları karşılaştırılmıştır. SV ve RA’lerde TGF- β_1 ekspresyonu ile intima kalınlığı, media kalınlığı ve intima-media kalınlıkları arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 6, 7). İMA’lerinde intimal kalınlık ile TGF- β_1 ekspresyonu arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p=0,005$) (Tablo 8, Şekil 22), yapılan korelasyon testinde intimal kalınlık ile TGF- β_1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p=0,0001$) (Tablo 9). İMA’de intimal kalınlık ile TGF- β_1 ekspresyonunun ikili grup karşılaştırmalarında ise negatif/1+ ve negatif/2+ grupları (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,01$) arasındaki fark anlamlı iken 1+/2+ grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). İMA’lerinde media kalınlığı ve intima-media kalınlığı ile TGF- β_1 ekspresyonu arasında herhangi bir fark görülmemiştir (Tablo 7).

Tablo 6. Safen ven (SV)’de TGF- β_1 ekspresyonunun damar duvar kalınlıkları ile karşılaştırılması

Damar Duvar Kalınlıkları (μm)	TGF- β_1 ekspresyonu					p
	Toplam (n=19)	Negatif (n=0)	1+ (n=1)	2+ (n=10)	3+ (n=8)	
İK	110,3 $\pm$ 66,0	0	54	117,3 $\pm$ 83,6	108,6 $\pm$ 41,2	AD
MK	270,3 $\pm$ 61,4	0	168,4	269,5 $\pm$ 69,3	283,9 $\pm$ 42,6	AD
İMK	380,6 $\pm$ 98,1	0	222,4	386,9 $\pm$ 118,9	392,5 $\pm$ 52,5	AD

İK: İntima kalınlığı, MK: Media kalınlığı, İMK: İntima-media kalınlığı, AD: Anlamlı değil.

Tablo 7. Radial arter (RA)’de TGF- β_1 ekspresyonunun damar duvar kalınlıkları ile karşılaştırılması

Damar Duvar Kalınlıkları (μm)	TGF- β_1 ekspresyonu					p
	Toplam (n=7)	Negatif (n=1)	1+ (n=4)	2+ (n=2)	3+ (n=0)	
İK	62,3 $\pm$ 51,0	88	36 $\pm$ 12,4	102 $\pm$ 92,6	0	AD
MK	358,9 $\pm$ 62	385,5	355,3 $\pm$ 86	353 $\pm$ 4,2	0	AD
İMK	421,2 $\pm$ 84,6	473,5	391,3 $\pm$ 93,9	455 $\pm$ 88,4	0	AD

İK: İntima kalınlığı, MK: Media kalınlığı, İMK: İntima-media kalınlığı, AD: Anlamlı değil.

Tablo 8. İnternal mammarian arter (İMA)'de TGF- β_1 ekspresyonunun damar duvar kalınlıkları ile karşılaştırılması

Damar Duvar Kalınlıkları (μm)	TGF- β_1 ekspresyonu					p
	Toplam (n=18)	Negatif (n=4)	1+ (n=8)	2+ (n=6)	3+ (n=0)	
İK*	15,1 $\pm$ 11,5	6,4 $\pm$ 0,8	13,4 $\pm$ 7,2	23,3 $\pm$ 15,2	0	0.005
MK	189,3 $\pm$ 40,7	196,3 $\pm$ 26,9	173,6 $\pm$ 48,1	205,5 $\pm$ 31,0	0	AD
İMK	204,4 $\pm$ 44,8	202,6 $\pm$ 27	187 $\pm$ 46,9	228,8 $\pm$ 45,8	0	AD

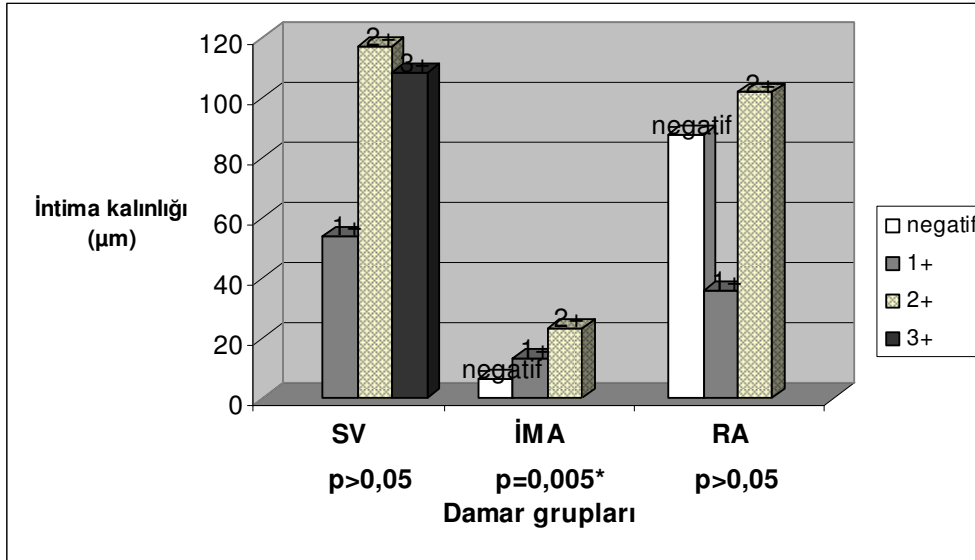
İK: İntima kalınlığı, MK: Media kalınlığı, İMK: İntima-media kalınlığı, AD: Anlamlı değil.

*Negatif ile 1+ arasındaki fark anlamlı (p=0,006)

Negatif ile 2+ arasındaki fark anlamlı (p=0,01)

1+ ile 2+ grupları arasındaki fark anlamlı değil (p>0,05)

Şekil 22. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal kalınlıklar ile TGF- β_1 ekspresyonunun (negatif, 1+, 2+ ve 3+) karşılaştırılması[^]



[^]SV grubunda TGF- β_1 negatif olan ve İMA ile RA gruplarında TGF- β_1 3+ olan hiç damar yoktu.

*1+ / 2+ grupları arasındaki fark anlamlı değil. Negatif / 1+ (p=0,006) ve negatif / 2+ arasındaki (p=0,01) farklar anlamlı idi.

Tablo 9. Damar duvar kalınlıkları ile TGF- β_1 ekspresyonunun korelasyonları

	r =	p=
Genel (n=44)		
İntimal kalınlık	0,509	0,0001
Medial kalınlık	0,229	AD
İntima-media kalınlığı	0,423	0,004
Safen ven için (n=19)		
İntimal kalınlık	0,184	AD
Medial kalınlık	0,366	AD
İntima-media kalınlığı	0,313	AD
İnternal mammarian arter için (n=18)		
İntimal kalınlık	0,764	0,0001
Medial kalınlık	0,081	AD
İntima-media kalınlığı	0,273	AD
Radial arter için (n=7)		
İntimal kalınlık	0,041	AD
Medial kalınlık	-0,319	AD
İntima-media kalınlığı	0,139	AD

AD: Anlamli değil

4.7. Damar Gruplarında TGF- β_1 Ekspresyonu ile İntimal Hiperplazi ve Aterosklerozun Karşılaştırılması

SV'lerin tümünde intimal hiperplazi vardı, bu yüzden intimal hiperplazi ile TGF- β_1 ekspresyonu karşılaştırılamamıştır. Ayrıca SV'lerde intimal hiperplazinin derecesinin artışıyla birlikte TGF- β_1 ekspresyonunda, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görüldü ($p>0,05$) (Tablo 10). İMA'lerde, intimal hiperplazi ile TGF- β_1 ekspresyonu arasında ilişki saptandı, TGF- β_1 ekspresyonu, intimal hiperplazi içeren İMA'lerde, intimal hiperplazi içermeyen İMA'lere göre daha yüksekti ($p=0,04$) (Tablo 10). RA'lerde, intimal hiperplazi içermeyen tek damar olması nedeniyle intimal hiperplazi ile TGF- β_1 ekspresyonu istatistiksel olarak karşılaştırılamadı. SV, İMA ve RA'lerde, aterosklerozun artışıyla birlikte, damarların TGF- β_1 ekspresyon yoğunluklarında bir artış görüldü ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10).

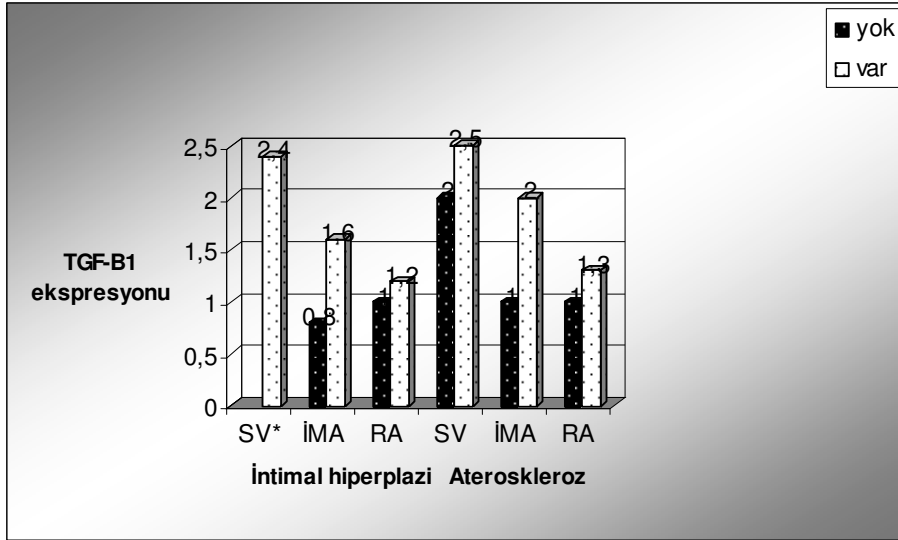
Ayrıca TGF- β_1 ekspresyonu, intimal hiperplazi içeren SV'lerde, intimal hiperplazi içeren İMA'lere ($p=0,02$) ve intimal hiperplazi içeren RA'lere göre daha yüksekti ($p=0,004$) (Şekil 23).

Tablo 10. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında TGF- β_1 ekspresyonu ile intimal hiperplazi ve aterosklerozun karşılaştırılması

	TGF- β_1 ekspresyon yoğunlukları					
	SV		İMA		RA	
	n	E	n	E	n	E
İntimal Hiperplazi						
Yok	0	0	11	0,8±0,7	1	1,0
Hafif	9	2,2±0,7	7	1,6±0,5	4	1,3±0,5
Belirgin	10	2,5±0,5	0	0	2	1±1,4
Ateroskleroz						
Yok	6	2±0,6	16	1,0±0,7	3	1,0±0
Var	13	2,5±0,5	2	2,0±0,0	4	1,3±1,0
Genel	19	2,4±0,6	18	1,1±0,8	7	1,1±0,7

E: Ekspresyon.

Şekil 23. Safen ven (SV), internal mammarian arter (İMA) ve radial arter (RA) gruplarında, intimal hiperplazi ve ateroskleroza göre TGF- β_1 ekspresyon yoğunluklarının gösterilmesi



*SV'de intimal hiperplazi olmayan damar yoktu.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, SV, İMA ve RA'in intimal hiperplazi ve ateroskleroz açısından değerlendirilmeleri sonucu, İMA'in intimal hiperplazi ve ateroskleroza en dirençli damar olduğu bulunmuştur. İMA'de intimal hiperplazi (%38,9) ve ateroskleroz oranı (%11,1), SV ve RA'e göre oldukça düşüktü. Baypas öncesi incelenen SV'lerin tümünde intimal hiperplazi ve %68,4'ünde ateroskleroz saptandı. RA'de ise SV'e yakın ancak ondan daha az oranda intimal hiperplazi (%85,7) ve ateroskleroz (%57,1) bulundu. SV ve RA'in intimal hiperplazi ve ateroskleroz görülme oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca damarların intima kalınlıkları, media kalınlıkları ve intima-media kalınlıkları da birbirinden farklıydı. İntima kalınlığı en fazla SV'de, en az ise İMA'de bulundu. Oysa media ve intima-media kalınlığı en fazla RA'de gözlenirken en az İMA'de görüldü. SV ve RA'in intima-media kalınlığında istatistiksel olarak fark yoktu. İntimal hiperplazi ve ateroskleroz ile damar duvar kalınlıkları arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. İntimal hiperplazi ve ateroskleroz, damarlarda intima kalınlığı, media kalınlığı ve intima-media kalınlığının artmasına neden olmuştu. Bu, damar duvar kalınlıklarının, intimal hiperplazi ve aterosklerozun göstergeleri olarak kullanılabilmesi açısından önemliydi.

İMA greftleri oldukça üstün açık kalma oranlarına sahiptir ve KABG'nde üstün bir seçenektir (5,6,7). Yapılan pek çok çalışmada, İMA'lerde, bu çalışmanın bulgularıyla uygun olarak intimal hiperplazi ve ateroskleroz oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir (9,10,11,12). Barry ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, koroner arterlerde ve RA'lerde intimal değişiklikler ve ateromatöz plaklar olduğunu, İMA'lerinde ise bunların hiçbirinin olmadığını göstermişlerdir (55). Baypas öncesi İMA'i inceleyen diğer çalışmalarda ise, intimal hiperplazi oranı %22,5 (42) ile %69 (14) arasında değişen oranlarda, ateroskleroz ise %0,7 (14) oranında bulunmuştur. Pek çok çalışmada İMA'de, SV (116,117) ve RA'e (14) göre daha az oranda intimal hiperplazi ve ateroskleroz görüldüğü ortaya konmuştur. Ayrıca çalışmamızda İMA'de gözlenen intimal hiperplazinin tamamının fokal ve hafif derecede olduğunu tespit ettik. Bu, diffüz ve daha fazla oranda belirgin intimal hiperplazi gözlenen SV'den farklıydı ve SV lezyonlarının, İMA'e göre daha diffüz olduğunu ortaya koyan Reinhard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla uygundu (117). Koroner arter ile aynı biyokimyasal ortamda bulunan İMA'in bu kadar düşük ateroskleroz insidensine sahip olması şaşırtıcıdır. İMA'in intimal kalınlaşma ve aterosklerozdan korunmasının sebebi tam

olarak anlaşılamamıştır. Ancak İMA'ın sahip olduğu farklı moleküler ve hücrel nitelikler onun ateroskleroza karşı benzersiz direncinden sorumlu olabilir.

SV greftleri, baypasdan sonra sıklıkla ilk yıl içinde intimal hiperplazi nedeniyle lüminal daralma gösterirler ve bu, SV'in KABG'nde kullanımını kısıtlayan durumlardan biridir (7). Bu çalışmanın bulgularıyla uygun olarak, SV'i baypas öncesi inceleyen başka çalışmalar da göstermiştir ki, SV duvarı baypas öncesi zaten oldukça yüksek oranda patolojik değişiklikler içermektedir (118,119,120) ve bu baypas sonrası gelişen greft stenozunu olumsuz yönde etkilemektedir (121). Ancak greft olarak kullanılan damarlarda, baypas öncesi mevcut olan intimal hiperplazi ile baypas sonrası gelişen greft stenozunun arasındaki ilişki tam olarak belli değildir. SV'in baypas öncesi mevcut olan intimal kalınlaşma ve düz kas proliferatif aktivitesi ile intimal hiperplazi gelişmesi arasındaki korelasyon, in vitro doku kültürlerinde yapılan bir çalışmayla ortaya konmuştur (122) ancak damar morfolojisinin, stenoz gelişmesinde belirleyici olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (123,124). Ven greft stenozu, intimal hiperplazi ve değişik derecelerde fibrozisten oluşmaktadır ve bu patolojik değişiklikler baypas öncesi görülen ven duvar değişiklikleriyle benzerlik göstermektedir (120). Bu çalışmada SV'lerde aterosklerotik lezyonların oldukça yüksek oranda olduğu gözlenmiştir ve aterosklerotik lezyonlar olarak daha çok diffüz olma eğiliminde olan köpük hücrelere rastlanmıştır. Bu bulgu, SV greft aterosklerozunun, daha diffüz olması, genellikle fibröz kep içermemesi ve daha çok inflamatuvar infiltratlar ve lipid yüklü hücreler içermesiyle koroner arter aterosklerozundan farklı olduğunu gösteren çalışmayla (125) uygun olarak, baypas öncesi venlerde görülen aterosklerotik lezyonların, baypas sonrası ven greft aterosklerozuna benzerlik gösterdiğini desteklemektedir. Sonuç olarak baypas öncesi damar duvar değişikliklerinin tanımlanması, baypas sonrası gelişen greft stenozu için bize ipuçları verebilir.

SV'lere benzer şekilde, RA'leri baypas öncesi inceleyen çalışmalarda, RA'lerin pek çoğunda patolojik değişiklikler gözlenmiştir (40). Bazı çalışmalarda, bu çalışmada gözlenen intimal hiperplazi oranlarına yakın olarak RA'lerin %94'ünde intimal hiperplazi ve %5'inde ateroskleroz oranları bildirilmiştir (14,15). Ancak bizim çalışmamızda, RA'lerde görülen ateroskleroz oranları, kullanılan bütün RA greftlerinin minör ya da orta derecede aterosklerotik değişiklikler gösterdiğini bulan çalışmayla (126) yakın olarak, çok daha yüksektir. Bu çalışmada, RA'lerin intimal hiperplazi ve ateroskleroz oranları SV'lerde görülenlere yakın oranda bulunmuştur. Bu, arteriyel ve venöz greftleri

karşılaştıran ve RA'lerde ve İMA'lerde, SV'lere göre daha az oranda neointimal hiperplazi geliştiğini gösteren çalışmanın bulgularıyla zıttır (116). Ancak her ne kadar SV'lere yakın oranlarda intimal hiperplazi ve aterosklerotik lezyonlar görülse de RA'lerde görülen lezyonlar, SV lezyonlarına göre daha fokal olma eğilimindeydi ve yoğunlukları daha azdı. Baypas sonrası RA greftlerinde gelişen oklüzyon oranları, SV'lere göre daha azdır ve greft açıklık oranları çok daha yüksektir (8). Üstelik RA'lerin vazospazma yatkın olan kalın bir media tabakası vardır ve bu, greftin açıklık oranlarını olumsuz yönde etkilemektedir (10). RA'lerin baypas öncesi, SV'e yakın patolojik değişiklikler içermesine rağmen, greft açıklık oranlarının SV'den daha yüksek olması, baypas sonrası gelişen intimal hiperplazi ve açıklık oranlarında etkili farklı mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışma ortaya koymuştur ki, koroner greft hastalığının patogenezinde ilk basamak olarak kabul edilen intimal hiperplazi SV, RA ve İMA damarlarında baypas öncesi zaten başlamıştır ve SV ve RA'lerde, İMA'lere göre çok daha yüksek oranlardadır.

KABG'ne ihtiyaç duyan hastalar, büyük bir olasılıkla, arter ve venlerin her ikisini de etkileyen yaygın arterioskleroze uğrarlar. Ayrıca intimal hiperplazinin aterosklerotik risk faktörleri ile etkilendiği bilinmektedir. Bu çalışmada, hastaların tümünün koroner arter hastalığına ve ileri yaşa sahip olması nedeniyle incelenen damarlarda intimal hiperplazi oranlarının yüksek olması beklenen bir durumdur. Bu çalışmaya dahil edilen hastaların ileri yaşa sahip olmaları yanında bir çoğunda hipertansiyon ve hiperlipidemi olması, risk faktörleri açısından nispeten eşit olan hastalar arasında intimal hiperplazinin değerlendirilmesi açısından önemliydi. Böylece, bu çalışmada, ileri yaşa ve koroner arter hastalığına rağmen İMA'lerde düşük intimal hiperplazi ve ateroskleroz oranlarının görülmesi, İMA'in KABG'nde üstün bir greft olduğunu bir kez daha kanıtlar.

KABG'nden sonra arteriyel ve venöz baypas greftlerinde patojenik bir özellik olarak tanımlanan intimal hiperplazi adaptif bir durum olarak görülebilir (59) ve cerrahi manipülasyon ve arteriyel basınca maruz damarda bir iyileşme ve damar duvarının remodeling cevabı olarak başlayabilir (127). Dolayısıyla arteriyel çevreye adapte olmaya çalışan ven greftlerinde daha fazla oranda gelişmesi olasıdır. Ancak intimal hiperplazi, greftte ateroskleroza yatkınlığa neden olması açısından önemlidir. İntimal hiperplazinin gelişmesinde greft olarak kullanılan damarlar arasında farklılık gösteren pek çok faktör etkili olabilir. Bu faktörlerden birinin damarın histolojik yapısı olduğu bilinir. Musküler arterlerin, elastik arterlerden intimal hiperplaziye daha yatkın olduğu düşünülmektedir

(10,11). İMA, elastik bir mediaya ve az sayıda fenestrasyon içeren yoğun bir internal elastik laminaya sahiptir. Elastik lamellaların mediadan intimaya düz kas hücrelerinin geçişine bir bariyer oluşturduğuna inanılmaktadır (10,11). Ayrıca internal elastik laminadaki fenestrasyonların varlığının erken ve ilerleyici özellikteki intimal hiperplaziyi uyardığı gösterilmiştir (10). Bütün bunlar, İMA'de intimal hiperplazi ve ateroskleroz oranlarının düşük olmasını açıklayabilir. RA daha fazla sayıda fenestrasyon içeren bir internal elastik laminaya ve az sayıda elastik lamellalar içeren musküler bir mediaya sahiptir ve bu, RA'de İMA'e göre daha fazla oranda intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişmesine neden olabilir. Ayrıca Sisto, RA'in internal elastik laminasının İMA'e göre daha fazla fragmente olduğunu bulmuştur (128). Bu durumda, çok sayıda fenestrasyon içeren bir internal elastik laminaya ve elastik lamellalar içermeyen musküler bir mediaya sahip olan SV'in daha fazla oranda intimal hiperplazi ve ateroskleroz geliştirmesi olağandır. Bu çalışmada, İMA'in elastik, RA'in musküler bir arter olarak bulunması ve SV ve RA'de, İMA'den daha yüksek oranda intimal hiperplazi ve ateroskleroz tespit edilmesi nedeniyle, musküler mediaya sahip damarların, elastik mediaya sahip damarlara göre daha fazla oranda intimal hiperplazi ve ateroskleroz geliştirdiği görüşü desteklenmektedir.

İntimal hiperplazide, mediada düz kas hücrelerinin proliferasyonunun rol oynadığı kabul edilmiştir, bu proliferasyon hücreleri daha sonra intimaya göç ederler ve orada daha ileri bölünmelere uğrarlar ve ekstrasellüler matriks sentezlerler (129). Düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, pek çok uyarıcı ve inhibe edici etkilerle düzenlenen kompleks bir olaydır. Damarların düz kas hücre niteliklerinin farklı olması, onlarda gelişen intimal hiperplazi oranlarının farklı olmasına neden olan faktörlerden biridir. Armand ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, organ kültürlerinde, SV düz kas hücrelerinin, İMA ve RA düz kas hücrelerine göre daha fazla oranda proliferatif ve migratuar nitelikler sergilediğini göstermişlerdir. RA düz kas hücreleri ise, İMA düz kas hücrelerine göre artmış proliferatif nitelikler göstermiş (116,130) ancak İMA ve RA arasında neointimal hiperplazi oluşmasında farklılık görülmemiştir (116). Oysa bu çalışmada RA'de, İMA'e göre daha fazla oranda intimal hiperplazi görülmüştür. Yine Turner ve arkadaşları aynı hastalardan alınan SV düz kas hücrelerinin, İMA düz kas hücrelerine göre daha proliferatif ve invaziv özellikler gösterdiğini bulmuşlardır, Turner ve arkadaşlarının çalışmasında aynı hastadan alınan SV ve İMA'in karşılaştırılması, düz kas hücre büyümesinde risk faktörlerinin etkisinin ortadan kaldırılması açısından önemlidir (131).

Damarların endotelial fonksiyonlarındaki farklılıklar, intimal hiperplazi gelişimini etkilemektedir. Bazı endotelial kaynaklı mediatörler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu etkilemektedir (29). Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettikleri bilinen prostosiklin (37), NO ve EDRF üretiminin İMA'de, SV'lere göre daha fazla olduğu bulunmuştur (38). Ayrıca, He ve Liu, RA'lerde NO ve EDRF salınımının İMA'lerden daha düşük olduğunu göstermişlerdir (41). RA'lerde gözlenen bu düşük NO kapasitesi, onlarda İMA'lere göre daha fazla oranda intimal hiperplazi gelişmesinin nedenlerinden biri olabilir.

İntimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişmesini, düz kas hücre proliferasyon, migrasyon ve ekstrasellüler matriks üretimini düzenleyerek etkileyen faktörlerden biri de büyüme faktörleridir. Koroner greft hastalığında büyüme faktörlerinin rolü, oklüze ya da stenoze baypas damarlarında daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (23). Bu çalışmalar, hastalıklı greft damarlarında yüksek oranda intimal hiperplazi olduğunu ve PDGF, FGF (56) ve TGF- β_1 (57) gibi büyüme faktörlerinin upregülasyonlarını göstermişlerdir. TGF- β_1 'in upregülasyonu aynı zamanda ven baypas atarektomi örneklerinde belirgin ekstrasellüler matriks depolanması ile birlikte bulunmuştur (127). Ancak koroner baypas öncesi, damarların TGF- β_1 ekspresyonlarını araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Reinhard ve arkadaşları, SV ve İMA'lerde baypas öncesi intimal hiperplazinin mevcut olduğunu ve intimal hiperplazinin TGF- β_1 ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir, ayrıca intimal hiperplazi içermeyen SV'de, intimal hiperplazi içermeyen İMA'e göre daha yüksek oranda TGF- β_1 ekspresyonu bulmuşlar, ancak intimal hiperplazili SV ve İMA arasında ekspresyonda fark gözlememişlerdir (117). Reinhard ve arkadaşlarının bu çalışması, TGF- β_1 'in, ven greftlerinin arteriyelizasyonu sonucu upregüle olduğunu gösteren çalışmalarla zıttır (56,57). Yine Scott ve arkadaşları, SV'lerde proteoglikan üretimiyle paralel olarak TGF- β_1 ekspresyonunun arttığını, ancak İMA'lerde TGF- β_1 ekspresyonunun olmadığını göstermişlerdir (132). Bu çalışmalarla uygun olarak, burada SV'in TGF- β_1 ekspresyon oranı, İMA ve RA'e göre çok daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda incelenen tüm SV'ler intimal hiperplaziye sahipti, bu yüzden SV'lerde intimal hiperplazi ile TGF- β_1 ekspresyonları arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Ancak SV'lerde, intimal hiperplazi derecesinin artışıyla birlikte önemsiz bir derecede TGF- β_1 ekspresyon artışı vardı. SV'lerde görülen bu yüksek TGF- β_1 ekspresyonu, SV'lerin greft açıklık oranlarının düşük olması açısından önemlidir. Buna karşı greft açıklık oranlarının yüksek olduğu İMA'lerde düşük TGF- β_1 ekspresyonu vardı ve TGF- β_1 ekspresyonu, intimal hiperplazi ile ilişkiliydi. İntimal

hiperplaziye sahip İMA'ler belirgin olarak daha fazla oranda TGF- β_1 eksprese ediyordu. Ayrıca Reinhard ve arkadaşlarının çalışmalarına zıt olarak, burada intimal hiperplaziye sahip SV'lerin TGF- β_1 ekspresyonları da, intimal hiperplaziye sahip İMA'lerin TGF- β_1 ekspresyonlarından daha yüksekti. Daha önce RA'lerde TGF- β_1 ekspresyonu ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Burada RA'lerin TGF- β_1 ekspresyonlarının, İMA'e benzer şekilde düşük olduğu bulunmuştur. RA'lerde intimal hiperplazi içermeyen tek damar olması nedeniyle TGF- β_1 ekspresyonu ile intimal hiperplazinin ilişkisi istatistiksel olarak karşılaştırılamadı. RA'de intimal hiperplazi oranları İMA'den çok daha yüksektir. RA'in baypas öncesi intimal hiperplazi ve ateroskleroz oranlarının yüksek olmasına rağmen, greft açıklık oranlarının yüksek olması, RA'de görülen düşük TGF- β_1 ekspresyonu ile ilişkili olabilir. Olasılıkla TGF- β_1 ekspresyonu, baypas sonrası gelişen intimal hiperplazi ve greft açıklık oranlarını, damarın baypas öncesi görülen duvar değişikliklerinden bağımsız olarak etkilemektedir. RA'in, İMA ile aynı oranda TGF- β_1 eksprese etmesine rağmen, daha önce bahsedildiği gibi onun musküler bir arter olması, düz kas hücre proliferasyon kapasitesinin İMA'e göre daha fazla olması, yine İMA'e göre daha düşük NO ve EDRF kapasitesi gibi başka faktörler, RA'de İMA'den daha yüksek oranda intimal hiperplazi gelişmesini açıklayabilir.

TGF- β_1 'in intimal hiperplazinin gelişmesinde önemli bir modülatör olduğu bilinir ancak damar duvarında TGF- β_1 'in rolü tartışmalıdır, intimal hiperplaziyi hem uyardığını hem de inhibe ettiğini gösteren çalışmalar vardır. Deneysel olarak TGF- β_1 'in verilmesi ile intimal hiperplazi oluşturulmakta (111) ve TGF- β_1 'e karşı antikor kullanımıyla intimal hiperplazi baskılanmaktadır (112). Ancak TGF- β_1 'in, vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerin proliferasyon ve migrasyonlarını inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da vardır (133). Bunların aksine, başka bir çalışmada arterlerde, gen transferini izleyen aktif TGF- β_1 ekspresyonunun, belirgin şekilde ekstrasellüler matriks sentezini, daha az miktarda intima ve mediada hücrel hiperplaziyi stimüle ettiği bulunmuştur (134). Yine Goro ve arkadaşları, adenovirus aracılı TGF- β_1 overekspresyonunun, esas olarak hücre migrasyonu ve ekstrasellüler matriks toplanmasını, daha az miktarda hücre proliferasyonu ile intimal büyümeyi arttırdığını göstermişlerdir (135). Sonuç olarak, TGF- β_1 'in özellikle hücre migrasyonunu ve ekstrasellüler matriks oluşumunu uyararak intimal hiperplazide rol aldığı söylenebilir. Bu çalışmada, TGF- β_1 ekspresyonu yalnızca İMA'de intimal hiperplazi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ancak daha önce bahsedildiği gibi SV ve RA'lerde, TGF- β_1 ekspresyonunun intimal hiperplazi ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

TGF- β_1 immunmodulator, anti-inflamatuvar ve büyümei inhibe edici özelliklerinden dolayı aterosklerozda koruyucu bir sitokin olarak düşünölmüştür (19). Ancak normal koşullar altında vasküler düz kas hücreleri kontraktil fenotipteyken, neointima formasyonu, ateroskleroz ve restenoz gibi vasküler hastalıklarda proliferatif fenotipe de-differansiye olurlar (20) ve bu, daha aterojenik hücelere neden olur (33). Ayrıca insan aterosklerotik ve restenotik lezyonlardaki hüceler TGF- β_1 'in antiproliferatif etkilerine direnç kazanmıştır. TGF- β_1 neointimal vasküler düz kas hücrelerinin büyümesini stimüle etmektedir (110). Bu, McCaffrey ve arkadaşlarının ortaya koyduğı gibi aterosklerotik lezyonlardaki vasküler düz kas hücrelerinin, TGF- β_1 reseptör ekspresyon profillerinin değışmesinden kaynaklanır (21). Normal damarda TGF- β_1 'in tip 2 reseptörü boldur ve bu reseptör yoluyla TGF- β_1 , kontraktil protein ekspresyonunu artırırken, ekstrasellüler matriks üretimini arttırmaz, oysa hastalıklı damarlarda tip 1 reseptörleri artar ve ekstrasellüler matriks üretimini ve erken yağlı çizgi lezyon formasyonunu stimüle eder. Sonuç olarak TGF- β_1 'in, kardiyovasküler hastalık durumunda, koruyucu etkisinin kaybolduğı ve patojenik etki kazandığı görölmektedir (19,54) ve TGF- β_1 aterojenik bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, SV, İMA ve RA damar gruplarında TGF- β_1 ekspresyonu ile ateroskleroz arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca TGF- β_1 'in aterosklerotik risk faktörleri ile etkilendiğı bilinmektedir. Ancak daha önce bahsedildiğı gibi, hastaların aterosklerotik risk faktörleri açısından nispeten eşit olması, bu çalışmada aterosklerotik risk faktörlerinin etkisinin ortadan kaldırılması açısından önemlidir.

Sonuç olarak, bu çalışmada İMA'in intimal hiperplazi ve ateroskleroz görölme oranı, SV ve RA'e göre oldukça düşüktür ve İMA intimal hiperplazi ve ateroskleroza karşı en dirençli damar olarak bulunmuştur. SV ve RA'lerin pek çoğunda ise KABG öncesi intimal hiperplazi ve ateroskleroz mevcuttur. İMA ve RA'lerde TGF- β_1 ekspresyonu düşük, SV'lerde ise yüksektir. Venler, arterlerden daha fazla oranda TGF- β_1 eksprese etmektedir. İMA'de TGF- β_1 ekspresyonu intimal hiperplazi ile ilişkilidir, intimal hiperplazili İMA'ler, intimal hiperplazi içermeyenlere göre daha fazla oranda TGF- β_1 eksprese etmektedir. İncelenen damarlarda ateroskleroz ile TGF- β_1 ekspresyonu arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. SV'lerde yüksek TGF- β_1 ekspresyonu, greft açıklık oranlarının SV'lerde düşük olması açısından anlamlıdır, buna karşı greft açıklık oranlarının yüksek olduğı İMA ve RA'lerde ise düşük TGF- β_1 ekspresyonu vardır ve bu bize TGF- β_1 'in, olasılıkla bilinmeyen farklı mekanizmaların da etkisiyle, greft açıklık oranlarında rol alabileceğini düşündürmektedir. İMA ve RA greftlerinin, düşük TGF- β_1 ekspresyonları nedeniyle KABG'nde üstün seçenekler olduklarını söyleyebiliriz.

6. ÖZET

Koroner Arter Baypas Greft Cerrahisi (KABG), koroner arter hastalığında, miyokardın revaskülarizasyonu için en etkili ve uzun süreli çözümdür. KABG ile üstün kısa ve orta dönem sonuçlar elde edilir, ancak uzun dönem sonuçlar greft yetmezliği ile etkilenmektedir. İntimal hiperplazi ve/veya ateroskleroz nedeniyle gelişen stenoz ya da oklüzyon greft yetmezliklerinin esas nedenidir. Safen Ven (SV), İnternal Mammarian Arter (İMA) ve Radial Arter (RA), KABG’nde en sık kullanılan greftlerdir. İMA’in uzun dönem açıklık oranları yüksektir. Oysa SV’lerde greft yetmezlikleri sıktır ve uzun dönem açıklık oranları düşüktür. RA’lerde ise SV’lerden daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

İntimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişmesinde, damarların histolojik yapısı, endotelyal ve vasküler düz kas hücre nitelikleri ve onları etkileyen büyüme faktörleri gibi pek çok faktör etkili olabilir. TGF- β_1 , intimal hiperplazi ve aterosklerozda rol oynadığı düşünülen büyüme faktörlerinden biridir. Damar duvarında TGF- β_1 ’in rolü komplekstir ve esas olarak ekstrasellüler matriks sentezini uyarak intimal kalınlaşmaya neden olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, KABG öncesi SV, İMA ve RA’in, histopatolojik özelliklerinin ve TGF- β_1 ekspresyonlarının değerlendirilmesidir. Damarlarda intimal hiperplazi ve ateroskleroz değerlendirilmiş ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca damarlarda TGF- β_1 ekspresyonları ile intimal hiperplazi ve ateroskleroz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, 32 hastadan KABG esnasında alınan toplam 44 damar (19 SV, 18 İMA ve 7 RA) kullanıldı. Damarların morfometrik analizleri yapıldı ve damar grupları arasında karşılaştırıldı. TGF- β_1 ’e karşı direkt antikolar kullanılarak, damarların immün boyamaları yapıldı ve TGF- β_1 ekspresyonları değerlendirildi.

İMA’lerde intimal hiperplazi ve ateroskleroz oranları, SV ve RA’lerden daha düşüktü. Oysa SV ve RA’lerin çoğunda, KABG öncesi intimal hiperplazi ve ateroskleroz mevcuttu. SV’lerin TGF- β_1 ekspresyonu, İMA ve RA’lerden daha yüksekti, İMA ve RA’lerin TGF- β_1 ekspresyonları aynıydı. TGF- β_1 ekspresyonu, İMA’lerde intimal hiperplazi ile ilişkiliydi. TGF- β_1 ’in intimal hiperplazili İMA’lerde, intimal hiperplazi içermeyenlere göre, daha fazla oranda eksprese edildiği saptandı. Ancak damarlarda TGF- β_1 ekspresyonu ile ateroskleroz arasında herhangi bir ilişki yoktu. TGF- β_1 ekspresyonunun, greft açıklık

oranlarının daha düşük olduğu SV'lerde yüksek olması, buna karşın greft açıklık oranlarının daha yüksek olduğu İMA ve RA'lerde düşük bulunması önemlidir.

Sonuç olarak, TGF- β_1 'in, olasılıkla bilinmeyen farklı mekanizmaların da etkisiyle, greft açıklık oranlarında rol oynadığı düşünülebilir. İMA ve RA greftlerinin, düşük TGF- β_1 ekspresyonları nedeniyle KABG'nde üstün seçenekler olduklarını söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Koroner arter baypas cerrahisi, internal mammarian arter, safen ven, radial arter, intimal hiperplazi, ateroskleroz, TGF- β_1

7. ABSTRACT

Coronary Artery Bypass Graft Surgery (CABG) is the most efficient and a long term treatment for myocardial revascularisation in coronary heart disease. CABG provides excellent short-term and intermediate-term outcomes, but long-term results are affected by graft failure. Occlusion or stenosis caused by intimal hyperplasia, atherosclerosis, or both is the main reason for late failure of CABGs. Saphenous Vein (SV), Internal Mammary Artery (IMA) and Radial Artery (RA) are the most frequently used grafts for CABG. IMA grafts have excellent long-term patency. However the long-term patency of SV grafts is limited and high prevalence of graft failure. RA grafts have yielded better long-term results compared with SV grafts.

Intimal hyperplasia and atherosclerosis development might be influenced by many factors such as vascular structure, endothelial and smooth muscle cell properties and growth factors. TGF- β_1 is one of the growth factors that is thought of as playing a role in intimal hyperplasia and atherosclerosis. The role of TGF- β_1 in the vessel wall is complex, and causes intimal thickening by promoting the synthesis of extracellular matrix molecules primarily.

Purpose of this study was to evaluate preexisting histopathologic features and TGF- β_1 expressions of SV, IMA and RA before CABG. Intimal hyperplasia and atherosclerosis rates of vessels were evaluated and compared with each other. Additionally, association between intimal hyperplasia and atherosclerosis with TGF- β_1 expressions in the vessels was evaluated.

In this study, totally 44 vessels (19 SV, 18 IMA and 7 RA) were collected from 32 patients undergoing CABG. Morphometric analysis of the vessels was performed and compared between vessel groups. Immunohistochemistry was performed with antibodies directed against TGF- β_1 and evaluated TGF- β_1 expressions of vessel groups.

The incidence of intimal hyperplasia and atherosclerosis was significantly lower in IMA than in SV and RA. However, preexisting intimal hyperplasia before CABG is more prevalent in SV and RA than in IMA. Expression of TGF- β_1 in SV was significantly higher than in RA and IMA. Expressions of TGF- β_1 in IMA and RA were the same. TGF- β_1

expression was associated with intimal hyperplasia of IMA. IMA with intimal hyperplasia expressed more TGF- β_1 than without intimal hyperplasia. However, there was not any association between atherosclerosis and TGF- β_1 expressions in the vessels. It is important that TGF- β_1 expression is higher in SV which has lower rate of graft patency, and on the contrary, it is lower in IMA and RA which have higher rate of graft patency.

As a conclusion, it is thought that TGF- β_1 might play a role in graft patency rates by probably different unknown mechanisms. Both IMA and RA grafts which have low TGF- β_1 expressions are superior choices for CABG.

Key Words: Coronary artery bypass surgery, internal mammarian artery, saphenous vein, radial artery, intimal hyperplasia, atherosclerosis, TGF- β_1

8. KAYNAKLAR

1. Eisenberg MS, Bergner L, Hallstrom AP, Cummins RO. The problem of sudden cardiac death. *Sci Am.* 1986;254(5):37-43.
2. S Livesey. Coronary bypass surgery. *Medicine.* 2006;34:5
3. David P Taggart, Roberto D'Amico, Douglas G Altman Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries *Lancet.* 2001;358:870–75
4. Kalp Ve Damar Cerrahisi Cilt II, Prof.Dr. Enver Duran. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı. Edirne, 2004;1343-1424
5. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med.* 1986;314:1-6.
6. H.B. Barner and M.G. Barnett, Fifteen- to twenty-one-year angiographic assessment of internal thoracic artery as a bypass conduit. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1526–1528.
7. Fitzgibbon GM, Kafka HB, Leach HA, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome:angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival in reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:616-26.
8. Possati G, Gaudino M, Prati F, Alessandrini F, Trani C, Glieca F, et al. Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation.* 2003;108:1350-4.
9. Sisto T, Isola J. Incidence of athresclerosis in the internal mammary artery. *Ann Thorac Surg.* 1989;47:884-886
10. Von Son JAM, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:703-7
11. Von Son JAM, Smedts F, de Wilde PCM, et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:106-13
12. E. Svedson, E. Dregelid and G.E. Eide, Internal elastic membrane in the internal mammary and left anterior descending coronary arteries and its relationship to intimal thickening. *Atherosclerosis.* 1990;83:239–249.

- 13.** Zachary N. Kon, B.A., Charles White, Michael H. Kwon, B.S., Jean Judy, Emile N. Brown, B.S., Junyan Gu, Nicholas S. Burris, B.S., Patrick C. Laird, B.A., Talitha Brown, B.S., Phillip S. Brazio, B.S., James Gammie, James Brown, Bartley P. Griffith, and Robert S. Poston. The Role of Preexisting Pathology in the Development of Neointimal Hyperplasia in Coronary Artery Bypass Grafts. *Journal of Surgical Research*. 2007;142:351–356.
- 14.** Ruengsakulrach P, Sinclair R, Komeda M, Raman J, Gordon I, Buxton B. Comparative histopathology of radial artery versus internal thoracic artery and risk factors for development of intimal hyperplasia and atherosclerosis. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II139-44.
- 15.** P. Ruengsakulrach, R. Sinclair, I. Gordon, B. Buxtoni. Histopathology Of The Radial Artery: A Conduit For CABG. *Asia Pacific Heart J*. 1999;8(1).
- 16.** R. Ross. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N. Engl. J. Med*. 1986; 314 (8):488–500.
- 17.** Schwartz, S. M., de Blois, D., O'Brien, E. R. M. The intima: soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*. 1995;77: 445–465.
- 18.** Stephanie M. Cizek, Shahinaz Bedri, Paul Talusan, Nilsa Silva, Hang Lee, James R. Stone. Risk factors for atherosclerosis and the development of preatherosclerotic intimal hyperplasia. *Cardiovascular Pathology*. 2007;16:344– 350.
- 19.** Grainger D.J. Transforming growth factor- β and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:399–404.
- 20.** Marta Ruiz-Ortega, Juan Rodríguez-Vita, Elsa Sanchez-Lopez, Gisselle Carvajal and Jesús Egido. TGF- β signaling in vascular fibrosis *Cardiovascular Research*. 2007;74;2:196-206.
- 21.** McCaffrey TA, Consigli S, Du B, Falcone DJ, Sanborn TA, Spokojny AM, Bush HL, Jr. Decreased type II/type I TGF-beta receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions. Conversion from an antiproliferative to profibrotic response to TGF- β 1. *J Clin Invest*. 1995;96:2667–2675.
- 22.** Kubota, K. TGF- β stimulates collagen (I) in vascular smooth muscle cells via a short element in the proximal collagen promoter. *J. Surg. Res*. 2003;109:43.
- 23.** Del Rizzo DF, Moon MC, Werner JP, Zahradka P. A novel organ culture method to study intimal hyperplasia at the site of a coronary artery bypass anastomosis. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:1273–9.

- 24.** Leon Weiss, Roy O. Greep. Histology. Fourth Edition. USA: McGraw-Hill Book Company A Blakiston Publication, Chapter 9, 1977;373-420.
- 25.** William Bloom, Don W. Fawcett. Text Book of Histology. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1975;396-413.
- 26.** Stephen S. Sternberg. Histology for Pathologist. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, Chapter 33, 1997;763-786.
- 27.** Vinay Kumar, Ramzi S. Cotron, Stanley L. Robbins. Basic Pathology. 6. ed. Philadelphia: çeviri editörü; Prof.Dr. Uğur Çevikbaş, 2000;281-340.
- 28.** Giulio Pompilio, Giuseppe Rossoni, Francesco Alamanni, Paolo Tartara, Isabella Barajon, Cristiano Rumio, Barbara Manfredi and Paolo Biglioli. Comparison of endothelium-dependent vasoactivity of internal mammary arteries from hypertensive, hypercholesterolemic, and diabetic patients. The Annals of Thoracic Surgery. 2001;72:1290-1297.
- 29.** Barner HB. Remodeling of arterial conduits in coronary grafting. Ann Thorac Surg. 2002;73:1341-5.
- 30.** Jeremy JY, Rowe D, Emsley AM, Newby AC. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. Cardiovasc Res. 1999;43:580-94.
- 31.** S. Y. Lu, M. Z. Zhu, D. S. Wang, S. Y. Chen, W. D. Zhang, H. Dong, J. Yu, H. T. Guo. Inhibition of the Proliferation of Smooth Muscle Cells From Human Coronary Bypass Vessels by Vasonatin Peptide Physiol. Res. 2004;32:387-393.
- 32.** Guo-Wei He Arterial grafts for coronary artery bypass grafting: biological characteristics, functional classification, and clinical choice. The Annals of Thoracic Surgery. 1999;67(1):277-284.
- 33.** Chamley-Campbell JH, Campbell GR. What controls smooth muscle phenotype. Atherosclerosis. 1981;40:347-57.
- 34.** Wandschneider, P. Wurnig, S. Redtenbacher and M. Deutsch. Arterial grafts for coronary artery surgery. Cardiovascular surgery. 1995, 3;5:525-527
- 35.** Li S, Fan YS, Chow LH, et al. Innate diversity of adult human arterial smooth muscle cells:cloning of distinct subtypes from the internal throric artery. Circ Res. 2001;89:517-525.
- 36.** Yang Z, Oemar BS, Carrel T, Kipfer B, Julmy F, Luscher TF. Different proliferative properties of smooth muscle cells of human arterial and venous bypass vessels: role of PDGF receptors, mitogen-activated protein kinase, and cyclin-dependent kinase inhibitors. Circulation. 1998;97:181-187.

37. Chaikhouni A, Crawford FA, Kochel PJ, Olanoff LS, Halushka PV. Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92:88-91.
38. Liu Z-G, Ge Z-D, He G-W. Difference in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization and nitric oxide release between human internal mammary artery and saphenous vein. *Circulation.* 2000;102 (Suppl. III): III-296–301.
39. Sisto T, Yla-Herttuala S, Luamo J, Riekkinen H, Nikkari T. Biochemical composition of human internal mammary artery and saphenous vein. *J Vasc Surg.* 1990;11:418-422.
40. Ujjwal K. Chowdhury, Balram Airan, Pankaj K. Mishra, Shyam S. Kothari, Ganapathy K. Subramaniam, Ruma Ray, Rajvir Singh, and Panangipalli Venugopal. Histopathology and Morphometry of Radial Artery Conduits: Basic Study and Clinical Application. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2004, 78;5:1614-1621.
41. He GW, Liu ZG. Comparison of nitric oxide release and endothelium derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization between human radial and internal mammary arteries. *Circulation.* 2001;104(suppl I):I344-9.
42. E. Kaufer, S.M. Factor, R. Frame and R.F. Brodman, Pathology of the radial artery and internal thoracic arteries used as coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1997;63: 1118–1122.
43. Shahzad G. Raja, Zulfiqar Haider, Mukhtar Ahmad, and Haider Zaman. Saphenous Vein Grafts: to Use or Not to Use? *Heart Lung and Circulation.* 2004;13:150–156.
44. Karasu C, Soncul H, Altan VM Effects of non-insulin dependent diabetes mellitus on the reactivity of human internal mammary artery and human saphenous vein. *Life Sci.* 1995;57(2):103-12.
45. O'Brien JE, Shi Y, Fard A, Bauer T, Zalewski A, Mannion JD. Wound healing around and within saphenous vein bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:38–45.
46. Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat. Med.* 2000;6:389–395.
47. Aysel Şeftalioğlu, Genel&Özel İnsan Embriyolojisi. 4. baskı. Ankara, 2003;424-428.
48. Forneri, C., Quaglino, D., Mori, G. Role of the extracellular matrix in age-related modifications of the rat aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1992;12:1008–1016.
49. Guyton, J. R., Lindsay, K. L., Dao, D.T. Comparison of aortic intima and inner media in young adult versus aging rats. *Am J Pathol.* 1983;111:234–246.
50. Lakatta, E. G. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev.* 1993; 73:413–467.

- 51.** Martha S. Lundberg, Michael T. Crow Age-related changes in the signaling and function of vascular smooth muscle cells. *Experimental Gerontology*. 1999;34:549–557.
- 52.** Li, Z., Froehlich, J., Galis, Z. S., Lakatta, E. G. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in the thickened intima of aged rats. *Hypertension*. 1999; 33:116–123.
- 53.** McCaffrey, T. A., Falcone, D. J. Evidence for an age-related dysfunction in the anti proliferative response to transforming growth factor- β in vascular smooth muscle cells. *Mol Biol Cell*. 1993;4:315–322.
- 54.** McCaffrey, T. A., Consigli, S., Du, B., Falcone, D. J., Sanborn, T. A., Spokojny, A. M., Bush, H. L. Jr. Decreased type II/type I TGF- β receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1995;96:2667–2675.
- 55.** M. M. Barry, P. Foulon, G. Touati, B. Ledoux, H. Sevestre, D. Carmi, M. Laude. Comparative histological and biometric study of the coronary, radial and left internal thoracic arteries. *Surg Radiol Anat*. 2003;25:284–289.
- 56.** Antonio V. Sterpetti, Alessandra Cucina, Bruto Randone, Roberta Palumbo, Francesco Stipa, Piero Proietti, Mafia Teresa Saragosa, Luciana Santoro-D'Angelo, and Antonino Cavallaro, Growth factor production by arterial and vein grafts: Relevance to coronary artery bypass grafting. *Surgery*. 1996;120:460-7.
- 57.** Dattilo JB, Lust RM, Dattilo MP, et al. The temporal expression of transforming growth factor- β 1 in early aortocoronary vein grafts. *J Surg Res*. 1997;69:349–53.
- 58.** Sims FH. Discontinuities in the internal elastic lamina: A comparison of coronary and intramammary arteries. *Artery*. 1985;13:237-43.
- 59.** Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol*. 2000;190:300–9.
- 60.** Anna Kablak-Ziembicka, Tadeusz Przewlocki, Wiesława Tracz, Piotr Pieniazek, Piotr Musialek, and Andrzej Sokolowski. Gender Differences in Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1217–1222.
- 61.** Weissberg P.L., Rudd J.H.F. Textbook of cardiovascular medicine. Topol E.J., ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;3–14.
- 62.** Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol*. 1977;86:675–84.
- 63.** Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:551–61.

- 64.** Jan Gale. Atherosclerosis and Arteriitis: Implications for Therapy of Cardiovascular Disease. *Herz*. 2004;29:4–11.
- 65.** David J. Grainger TGF- β and atherosclerosis in man. *Cardiovascular Research*. 2007; 74(2):213-222.
- 66.** Ross R. Atherosclerosis: a question of endothelial integrity and growth control of smooth muscle. *Harvey Lect*. 1981;77:161–182.
- 67.** S. G. Haynes, M. Feinlieb. Epidemiology of Aging 1980;65–98. NIH Publication 80-969.
- 68.** Augusto Orlandi, Alessandro Mauriello, Bonaventura Marino and Luigi Guisto Spagnoli. Age-related modifications of aorta and coronaries in the rabbit: a morphological and morphometrical assessment. *Arch Gerontol Geriatr*. 1993;17(1):37-53.
- 69.** Orlandi A, Mauriello A, Angelis CD, Ramacci MT, Spagnoli LC. Age-related differences in the distribution and occurrence of atherosclerotic aortic lesions in the hyperlipemic rabbit. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992;15(1):295-302.
- 70.** Martin K.C. Ng. New Perspectives on Mars and Venus: Unravelling the Role of Androgens in Gender Differences in Cardiovascular Biology and Disease. *Heart, Lung and Circulation*. 2007;16:185–192.
- 71.** Kalin MF, Zumoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids*. 1990;55:330–52.
- 72.** Wingard DL, Suarez L, Barrett-Connor E. The sex differential in mortality from all causes and ischaemic heart disease. *Am J Epidemiol*. 1983;117:165–72.
- 73.** Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, WongND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;346:523–34.
- 74.** Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H: Increased plasma endothelin levels in patients with essential hypertension (Letter). *N Engl J Med*. 1990;322:205.
- 75.** Zacchigna L., Vecchione C., Notte A., Cordenonsi M., Dupont S., Maretto S., et al. Emilin 1 links TGF- β maturation to blood pressure homeostasis. *Cell*. 2006;124:929–932.
- 76.** Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH: Association between transforming growth factor-beta and hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16:604–611.
- 77.** Derhaschnig U, Shehata M, Herkner H, Bur A, Woisetschlager C, Laggner AN, Hirschl MM: Increased levels of transforming growth factor-beta1 in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:207–211.

- 78.** Ira J. Goldberg, Hayes M. Dansky Diabetic Vascular Disease: An Experimental Objective. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26:1693-1701.
- 79.** Joshua A. Beckman, Mark A. Greager, Petter Libby. Diabetes and Atherosclerosis Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *JAMA.* 2002; 287:2570-2581.
- 80.** Naohisa Hosomi, Takashi Noma, Hideo Ohyama, Tsutomu Takahashi, Masakazu Kohno Vascular proliferation and transforming growth factor- β expression in pre and early stage of diabetes mellitus in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Atherosclerosis.* 2002;162:69-76.
- 81.** Brunkwall JS, Bergqvist D. Prostacyclin release from the human saphenous vein in diabetics is lower than in nondiabetics. *World J Surg.* 1992;16(6):1141-5; discussion 1146.
- 82.** Elena B. Okon, Ada W.Y. Chung, Pooja Rauniyar, Eugenia Padilla, Teresa Tejerina, Bruce M. McManus, Honglin Luo, and Cornelis van Bremen. Compromised Arterial Function in Human Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes.* 2005;54:2415–2423.
- 83.** A. Enrique Caballero, Subodh Arora, Rola Saouaf, Su C. Lim, Paula Smakowski, Joong Y. Park, George L. King, Frank W. LoGerfo, Edward S. Horton, and Aristidis Veves. Microvascular and Macrovascular Reactivity Is Reduced in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 1999;48:1856–1862.
- 84.** Aaltomaa S, Hippeläinen M, Lipponen P Cell proliferation in aortic, mammary artery and saphenous vein biopsies in patients subjected to open heart surgery *In Vivo.* 1997;11(3):243-7.
- 85.** Bikram P. Choudhary, Charalambos Antoniades, Alison F. Brading, Antony Galione, Keith Channon, David P. Taggart. Diabetes Mellitus as a Predictor for Radial Artery Vasoreactivity in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1047–53.
- 86.** Meyer MF, Lieps D, Schatz H, Klein HH, Pfohl M. Influence of the Duration of Type 2 Diabetes on Early Functional and Morphological Markers of Atherosclerosis Compared to the Impact of Coexisting Classic Cardiovascular Risk Factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(5):298-304.
- 87.** Ken Tamura, Tetsuto Kanzaki, Jun Tashiro, Koutaro Yokote, Seijiro Mori, Shiro Ueda, Yasushi Saito, Nobuhiro Morisaki. Increased atherogenesis in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats before the onset of diabetes mellitus: association with overexpression of PDGF β -receptors in aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2000;149:351–358.

- 88.** Sacha P. Salzberg, Farzan Filsoufi, Anelechi Anyanwu, Kai von Harbou, Eva Karlof, Alain Carpentier, Hayes M. Dansky, David H. Adams. Increased Neointimal Formation After Surgical Vein Grafting in a Murine Model of Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2006;114;I-302-I-307.
- 89.** Jonathan R. Rumble, Mark E. Cooper, Tina Soulis, Alison Cox, Leonard Wu, Sherif Youssef, Mariusz Jasik, George Jerums, and Richard E. Gilbert. Vascular Hypertrophy in Experimental Diabetes Role of Advanced Glycation End Products. *J. Clin. Invest.* 1997 99;5:1016–1027.
- 90.** Wilson P, Drennon K, Tannock LR. Regulation of vascular proteoglycan synthesis by metabolic factors associated with diabetes. *J Investig Med.* 2007;55(1):18-25.
- 91.** J.C.E. Underwood. *General and Systematic Pathology*. Second Edition. New York: Churchill Livingstone, 1996;307-317.
- 92.** Spagnoli, L. G., Orlandi A., Mauriello, A., Sneathusano G., de Angelis, C., Lucreziotti, R., Ramacci, M. T. Aging and atherosclerosis in the rabbit. Distribution, prevalence and morphology of atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*. 1991;89:11–24.
- 93.** Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989;320:915–924.
- 94.** F.W.P.J. van den Bergmortel, T.J. Smilde, H. Wollersheim, H. van Langen, Th. de Boo, Th. Thien. Intima–media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis*. 2000;150:397–401.
- 95.** David M. Burns. Epidemiology of Smoking-Induced Cardiovascular Disease Progress in Cardiovascular Diseases. 2003,46;1:11-29.
- 96.** Blanco-Cedres L, Daviglus ML, Garside DB, et al:Relation of cigarette smoking to 25-year mortality in middle-aged men with low baseline serum cholesterol:The Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol.* 155:354 360, 2002.
- 97.** M.A. Pech-Amsellem, I. Myara, M. Storogenko, K. Demuth, A. Proust, N. Moatti. Enhanced modifications of low-density lipoproteins (LDL) by endothelial cells from smokers: a possible mechanism of smoking-related atherosclerosis *Cardiovascular Research*. 1996;31:975-983.
- 98.** Alex Bobik. Transforming Growth Factor- β s and Vascular Disorders. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26:1712.

- 99.** Gerard C Blobe, William P Schiemann, Harvey F Lodish. Role of transforming growth factor (beta) in human disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342;18:1350-9.
- 100.** Xiaoping Wu, Jing Ma, Jing-Dong Han, Nanping Wang, Ye-Guang Chen. Distinct regulation of gene expression in human endothelial cells by TGF- β and its receptors *Microvascular Research*. 2006;71:12–19.
- 101.** Azhar, M., et al. Transforming growth factor beta in cardiovascular development and function. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:391– 407.
- 102.** Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS*. 2002;110:355–71.
- 103.** Berk B.C. Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms. *Physiol Rev*. 2001; 81(3):999–1030.
- 104.** Border WA, Nobel NA. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331:1286-92.
- 105.** Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor- β 1. *Mol Genet Metab*. 2000;71:418-35.
- 106.** Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006;86:515–581.
- 107.** Singh N.N., Ramji D.P. The role of transforming growth factor- β in atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(6):487-99.
- 108.** Cipollone F, Fazia M, Mincione G, Iezzi A, Pini B, Cuccurullo C, Uccchino S, Spigonardo F, Di Nisio M, Cuccerullo F, Mezzetti A, Porreca E. Increased expression of transforming growth factor- β 1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques. *Stroke*. 2004;35:2253–2257.
- 109.** Grainger, D. J., Metcalfe, J. C., Grace, A. A., and Mosedale, D. E. Transforming growth factor- β dynamically regulates vascular smooth muscle differentiation in vivo. *J. Cell Sci*. 1998;111(Pt 19):2977.
- 110.** Majesky MW, Lindner V, Twardzik DR, Schwartz SM, Reidy MA. Production of transforming growth factor β -1 during repair of arterial injury. *J Clin Invest*. 1991;88:904-910.
- 111.** Kanzaki T, Tamura K, Takahashi K, et al. In vivo effect of TGF- β 1. Enhanced intimal thickening by administration of TGF- β 1 in rabbit arteries injured with a balloon catheter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1951–7.
- 112.** Wolf YG, Rasmussen LM, Ruoslahti E. Antibodies against transforming growth factor- β 1 suppress intimal hyperplasia in a rat model. *J Clin Invest*. 1994;93:1172-1178.

- 113.** Nikol S, Isner JM, Pickering JG, Kearney M, Leclerc G, Weir L. Expression of transforming growth factor- β 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *J Clin Invest.* 1992;90:1582-1592.
- 114.** Edward R. O'Brien; Kelly L. Bennett; Michael R. Garvin; Ted W. Zderic; Tomoaki Hinohara; John B. Simpson; Takeshi Kimura; Masakiyo Nobuyoshi; Henry Mizgala; Anthony Purchio; Stephen M. Schwartz. β ig-h3, a Transforming Growth Factor- β -Inducible Gene, Is Overexpressed in Atherosclerotic and Restenotic Human Vascular Lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1996;16:576-584.
- 115.** Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: Clinical and angiographic results at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:981-9.
- 116.** Armand Mekontso-Dessap, Matthias Kirsch, Christophe Guignambert, Patricia Zadigue, Serge Adnot, Daniel Loisanse, and Saadia Eddahibi. Vascular-wall remodeling of 3 human bypass vessels: Organ culture and smooth muscle cell properties. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:651-8.
- 117.** Reinhard Friedl, Jun Li, Bernd Schumacher, Hartmut Hanke, Johannes Waltenberger, Andreas Hannekum, and Sylvia Stracke. Intimal Hyperplasia and Expression of Transforming Growth Factor- β 1 in Saphenous Veins and Internal Mammary Arteries Before Coronary Artery Surgery *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1312.
- 118.** A. D. Giannoukas, N. Labropoulos, G. Stavridis, D. Bailey, B. Glenville and A. N. Nicolaides. Pre-bypass Quality Assessment of the Long Saphenous Vein Wall with Ultrasound and Histology *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14:37-40.
- 119.** Davies, A. H., Magee, T. R., Baird, R. N., et al. Vein compliance: A preoperative indicator of vein morphology and of veins at risk of vascular graft stenosis. *Br. J. Surg.* 1992; 79:1019.
- 120.** T. G. Nielsen, H. Laursen, M.-L. M. Gronholdt and T. V. Schroeder. Histopathological Features of in situ Vein Bypass Stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14:492-498.
- 121.** Marin MI, Veith Fj, Panetta Tf et al. Saphenous vein biopsy: a predictor of vein graft failure. *J Vasc Surg.* 1993;18:407-415.
- 122.** Wilson YG, Davies AH, Southgate K, et al. Vein quality influences neointimal hyperplasia in an organ culture model of human saphenous veins. *Eur J Vasc Surg.* 1997;13:557-62.

- 123.** Varty K, Porter K, Bell Prf, London Njm. Vein morphology and bypass graft stenosis. *Br f Surg.* 1996;83:1275-1379.
- 124.** Donovan C. James, M.D., Timur Durrani, Christopher L. Wixon, M.D., John D. Hughes, M.D., Alex Westerband, M.D., and Joseph L. Mills, M.D. Preimplant Vein Intimal Thickness Is Not a Predictor of Bypass Graft Stenosis. *Journal of Surgical Research.* 2001;96:1–5.
- 125.** Ratliff NB, Myles JL. Rapidly progressive atherosclerosis in aortocoronary saphenous vein grafts. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:772.
- 126.** Wildhirt SM, Voss B, von Canal F, Benz M, Grammer JB, Bauernschmitt R, Tassani P, Lange R. Graft function, histopathology and morphometry of radial arteries used as conduits for myocardial revascularization in patients beyond age 70. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(2):333-40.
- 127.** Nikol S, Huehns TY, Weir L, Wight TN, Hofling B. Restenosis in human vein bypass grafts. *Atherosclerosis.* 1998;139:31–9.
- 128.** Sisto T. Atherosclerosis in internal mammary and related arteries. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;24:7–11.
- 129.** Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation.* 1998;97:916-31.
- 130.** Wang HY, Meng Y, Lou XJ, Chu Y, Xu XL, Sun HS, Ruan YM. Comparative study on the ultrastructures of radial and internal mammary arteries used for coronary artery bypass grafting. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2005;34(8):528-32.
- 131.** Turner NA, Ho S, Warburton P, O'Regan DJ, Porter KE. Smooth muscle cells cultured from human saphenous vein exhibit increased proliferation, invasion, and mitogen-activated protein kinase activation in vitro compared with paired internal mammary artery cells. *J Vasc Surg.* 2007;45(5):1022-8.
- 132.** Scott L, Kerr A, Haydock D, Merrilees M. Subendothelial proteoglycan synthesis and transforming growth factor beta distribution correlate with susceptibility to atherosclerosis *J Vasc Res.* 1997;34(5):365-77.
- 133.** Mii, S., Ware, J. A., and Kent, K. C. Transforming growth factor-beta inhibits human vascular smooth muscle cell growth and migration. *Surgery.* 1993;114: 464.
- 134.** Nabel, E. G., Shum, L., Pompili, V. J., Yang, Z., San, H., Shu, H. B., Liptay, S., Gold, L., Gordon, D., Derynck, R., and Nabel, G. J. Direct transfer of transforming growth factor Beta 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993;90:10759.

135. Goro Otsuka; Ramtin Agah; Andrew D. Frutkin; Thomas N. Wight; David A. Dichek
Transforming Growth Factor Beta 1 Induces Neointima Formation Through Plasminogen
Activator Inhibitor-1–Dependent Pathways Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular
Biology. 2006;26:737.

9. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca katkılarından dolayı başta Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan Cüce olmak üzere değerli bölüm hocalarım Prof. Dr. Selçuk Duman'a ve Prof. Dr. Aydan Canbilen'e çok teşekkür ederim.

Teze katkılarından ve desteklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Serpil Kalkan'a ve ayrıca bana her zaman yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Tahsin Murad Aktan'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı eski başkanı emekli hocam Prof. Dr. Refik Soylu'ya desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Tez materyalini karşılayan ve ayrıca kaynak sağlamada bana yardımcı olan, Kalp-Damar Cerrahisi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Narin hocama, bu konuda hiç zorluk çekmediğim için özellikle teşekkürü bir borç bilirim.

İmmunohistokimyasal boyamada ve pek çok konuda yardımını hiç esirgemeyen Patoloji bölümü öğretim üyesi, değerli arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Hasan Esen'e çok teşekkür ederim.

İstatistiksel analizde katkılarından dolayı Halk Sağlığı bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Tahir Kemal Şahin hocama çok teşekkür ederim.

Tez materyalinin bana ulaşmasını sağlayan Tüp Bebek Ünitesi çalışanlarına, immunohistokimyasal boyamalara katkılarından dolayı patoloji bölümü teknisyenlerine çok teşekkür ederim.

Teze katkıları yanında, bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan, her zaman yanımda hissettiğim, Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji bölümü öğretim üyesi canım ağabeyim Doç. Dr. Dursun Dursunoğlu'na çok teşekkür ederim.

Son olarak başta canım annem olmak üzere tüm aileme manevi desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Duygu Dursunoğlu

