

T.C.

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

**KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE GENEL ANESTEZİYE İLAVE
YAPILAN TORASİK EPİDURAL ANESTEZİNİN
İTERNAL TORASİK ARTER
KAN AKIMI VE ENDOTELİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. İsmihan Selen Onan

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. İlhan Sanisoğlu

İstanbul 2010

ÖNSÖZ

Kalp ve damar cerrahisi uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, başta Türk Kardiyoloji Vakfı ve Florence Nightingale Hastaneleri kurucusu merhum Sayın Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu'na, Türk Kardiyoloji Vakfı ve İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanı Sayın Prof. Dr. İ.C. Cemşid Demiroğlu'na, İstanbul Bilim Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Hakan Berkkan'a,

Eğitimim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam İstanbul Bilim Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. T. Belhhan Akpınar'a, Anestezi ve Reanimasyon Klinik Şefi kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Osman Bayındır'a, engin cerrahi tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Cihat Bakay, Sayın Op. Dr. Bülent Polat, Sayın Doç. Dr. İlhan Sanisoğlu, Sayın Doç. Dr. Ahmet Özkara ve Sayın Doç. Dr. Ertan Sağbaş'a, sonsuz ilgi ve içten desteklerini esirgemeyerek tecrübelerini benimle paylaşan Op. Dr. Barış Çaynak ve Op. Dr. Zehra Bayramoğlu'na, tezimin yapım aşamasında candan desteklerini esirgemeyen Uz. Dr. Emine Öklü ve Uz. Dr. Levent Öklü'ye, tezimin fikir aşamasında yardımını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Levent Kılıçkan'a, çalışmamın histolojik analizlerini büyük bir özveriyle gerçekleştiren Sayın Doç. Dr. Süheyla Gonca ve ekibine, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Saide Aytekin, Sayın Prof. Dr. Vedat Aytekin ve Sayın Prof. Dr. Çavlan Çiftçi'ye, ayrıca beraber çalıştığımız değerli asistan doktor arkadaşlarıma, Florence Nightingale Hastanesi çalışanlarına,

Eğitim sürem boyunca bana her zaman destek olan aileme ve destekleri ile her an yanımda olan ailemin tüm fertlerine, eğitimimin hiçbir aşamasında beni yalnız bırakmayan çok sevgili eşim Op. Dr. Burak Onan'a ve kızım Eylül'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İsmihan Selen Onan

Haziran 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET

1. GİRİŞ – AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDURAL ANESTEZİ

2.1.1. EPİDURAL ANESTEZİNİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

2.1.2. EPİDURAL ANESTEZİNİN FİZYOLOJİSİ

2.2. TORASİK EPİDURAL ANESTEZİ (TEA)

2.2.1. TEA’NIN TARİHÇESİ

2.2.2. TEA’NIN AVANTAJLARI

2.2.3. TEA’NIN RİSK VE KOMPLİKASYONLARI

2.3. İNTERNAL TORASİK ARTER

2.3.1. ANATOMİ

2.3.2. HİSTOLOJİ

2.3.3. FİZYOLOJİ

2.3.3.1. LOKAL KAN AKIMI REGÜLÂSYONUNDA ADENOZİNİN ROLÜ

2.3.3.2. ENDOTEL KAYNAKLI GEVŞETİCİ FAKTÖR, NİTRİK OKSİT

2.3.3.3. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ, VEGF

2.3.3.4. DİĞER VAZODİLATATÖRLER

3. MATERYAL VE METOD

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. KAYNAKLAR

KISALTMALAR

ATP: adenozin trifosfat

cAMP: siklik adenozin monofosfat

cGMP: siklik guanozin monofosfat

DM: diyabetes mellitus

EDRF: endothelium-derived relaxing factor (endotel kaynaklı gevşetici faktör)

EF: ejaksiyon fraksiyonu

EKG: elektrokardiyogram

GA: genel anestezi

HT: hipertansiyon

iNOS: inducible nitric oxide synthase (indüklenbilir nitrik oksit sentaz)

İTA: internal torasik arter

KABG: koroner arter bypass greftleme

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KPB: kardiyopulmoner bypass

NO: nitrik oksit

NYHA: New York Heart Association

TEA: torasik epidural anestezi

VEGF: vascular endothelial growth factor (damar endoteli büyüme faktörü)

VYA: vücut yüzey alanı

ÖZET

Amaç:

İnternal torasik arter (İTA) koroner bypass cerrahisinde en çok kullanılan ve uzun dönem açıklık oranı en yüksek grefttir. Bu çalışmada koroner bypass operasyonuna alınan hastalarda genel anesteziye ilave olarak uygulanan torasik epidural anestezinin (TEA), İTA kan akımı ve endoteli üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metot:

Koroner arter hastalığı sebebiyle cerrahi tedavi kararı alınan ve koroner revaskülarizasyon için sol İTA kullanılacak 30 hasta prospektif olarak incelendi. Hastalar rastgele seçilerek, genel anestezi (GA, n = 15) grubu ve genel anestezi ile birlikte torasik epidural anestezi (GA+TEA, n = 15) grubu olarak ikiye ayrıldılar. Gruplar demografik özellikleri itibariyle benzer tutuldu. TEA için kateterizasyon T1-T5 arasından yapıldı. TEA uygulamasına bupivacain ile GA indüksiyonunun hemen sonrasında başlandı ve ameliyat sonrasında ilk 24 saat devam edildi. İTA dakika kan akımı kardiyopulmoner bypass öncesinde ölçüldü; herhangi bir topikal ya da intraluminal vazodilatatör ajan kullanılmadı. İTA'nın distal 2 cm.lik kısmı histolojik analiz için ayrıldı. Damar dokusu örneklerine anti-adenozin A_{2B} reseptör antikoru, VEGF ve iNOS (inducible nitric oxide synthase) antikoları ile immunohistokimyasal çalışma uygulandı ve antikor ekspresyonlarını değerlendirildi.

Bulgular:

Ortalama İTA dakika akımı TEA uygulanan grupta GA grubuna kıyasla anlamlı derecede fazlaydı (56.0±9.0 ml/dk vs. 39.6±14.0 ml/dk; p<0.001). Tüm hastalar sorunsuz olarak cerrahi şifa ile taburcu edildi, takipler sırasında mortalite olmadı. İTA kesitlerinin adenosin immün boyanmasında, GA grubu incelendiğinde, damarın bütün tabakalarında zayıf ve yoğun alanlar (++) şeklinde boyanma görülürken, GA+TEA grubunda tüm damar tabakaları boyunca artmış bir immün boyanma (+++) gözlemlendi. VEGF immün boyanmasında GA+TEA grubunda

(++++) GA grubuna (++) göre boyanma yoğunluğunda belirgin bir artış gösterdi. iNOS immün boyanmasında GA+TEA grubunda (++++) GA grubuna (+) göre boyanma yoğunluğunda belirgin oranda bir artış gösterdi.

Sonuç:

GA'ya ilave olarak uygulanan TEA, İTA kan akımını anlamlı olarak arttırmaktadır. İTA kan akımındaki artışın adenozin, VEGF ve iNOS gibi vazoaaktif ajanlar aracılığıyla olduğunu düşünmekteyiz. Buradan yola çıkarak TEA'nın İTA vazospazmının engellenmesinde ya da oluşan spazmı gidermede alternatif bir yöntem olabileceğini düşünöyoruz.

1. GİRİŞ

İnternal torasik arter (İTA) koroner bypass cerrahisinde en çok kullanılan ve uzun dönem açıklık oranı en yüksek grefttir. Bu greftin fonksiyonlarının üstün olması fizyolojik olarak endotel tabakasının gelişmiş vazodilatasyon özelliği ile açıklanabilir (1). Buna rağmen İTA'da perioperatif dönemde spazm görülebilmektedir (2). Bunun sonucu olarak erken dönemde greft yetersizliği ve miyokard iskemisi, geç dönemde ise düşük greft açıklık oranıyla karşılaşmaktadır. İTA'da görülen spazmın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Günümüzde farklı medikal ajanlar İTA spazmını önlemek için topikal ya da inraluminal olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, fosfodiesteraz inhibitörleri ve papaverin yer alır. Ancak bu ajanların herbirinin koroner bypass cerrahisinde istenmeyen yan etkileri görülebilmektedir (3–7).

Torasik epidural anestezi (TEA) koroner bypass cerrahisinde uzun süredir kullanılan güvenli bir anestezi yöntemidir. Perioperatif dönemde faydaları arasında kusursuz anestezi sağlanması, akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisi, erken ekstübasyon ve sempatik blokaja bağlı kardiyoprotektif etkisi yer almaktadır (8–11). Ayrıca, TEA'nın operasyon sırasında ve sonrasında hemodinamik stabilizasyonu sağladığı da bildirilmiştir (11).

Sempatik sistemde α ve β olmak üzere iki ana adrenoseptör ve bu reseptörlerin alt grupları vardır. İTA'da sempatik aktivite bu reseptörlerden esas olarak α reseptör alt tipi aracılığıyla sağlanmaktadır. Sempatik aktivitenin artmasına bağlı vazokonstriktör cevap ya da vazospazmın α -adrenoseptörler aracılığıyla olduğu gösterilmiştir (12–14). TEA ile C5 ve T5 arasında epidural blokaj sağlanarak torasik bölgede sempatik sistem uyarıları engellenebilir (15). Bu sayede İTA'da vasodilatasyonun olup olmadığının değerlendirilmesi, operasyon sırasında dakika kan akımı ölçülerek mümkündür.

Endotel kökenli vazodilatatör faktörler (VEGF = Vascular endothelial growth factor, Vasküler endotelyal büyüme faktörü) ve nitrovazodilatatör moleküller (NO = Nitrik oksit),

damar düz kaslarında gevşeme yaparlar (16, 17). Bu gevşeme, damar duvarından salınan ikincil haberci sinyal molekülleri üzerinden olabilir. VEGF nitrik oksit sentetaz enzimini tetikleyerek nitrik oksit üretimini artırır ve vazorelaksasyon sağlar (18,19). Özellikle, adenozinin (sinyal molekülü, ikincil haberci), NO ve VEGF aracılığıyla damar duvarında gevşeme oluşturduğunu düşünüyoruz (20). Hemodinamik faktörler ve adenozin- stimüle vazodilatasyon, difüzyon ve perfüzyon üzerine direkt olarak etkilidirler. Yani bu moleküllerin damar duvarında artışına paralel oluşan vazodilatasyon, doku oksijenasyonunda artışa neden olur. Doku oksijenasyonu normale döndüğünde, adenozin, VEGF ve NO seviyeleri normal yani fizyolojik seviyelerine geri dönmektedir.

Literatürde TEA'nın kardiyoprotektif özelliğinin vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), adenozine ve nitrik oksit sentezi aracılığıyla olduğu gösterilmiştir (21). Biz bu çalışmamızda başlıca üç soruya cevap aradık;

1) Kalp cerrahisi sırasında iskemik koroner arter hastalarında kullanılan değişik anestezi yöntemleri İTA damar duvarında adenozin reseptörü (A_{2B} reseptör) ekspresyonuna yol açıyor mu?

2) Kalp cerrahisi sırasında iskemik koroner arter hastalarında kullanılan değişik anestezi yöntemleri, damar duvarında fibroblast, endotel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinde NO ve VEGF ekspresyonuna yol açıyor mu?

3) Vazodilatatör ajanlar (NO ve VEGF), hastanın prognozu üzerinde etkili oluyor mu?

Bu amaçla değişik anestezi yöntemleri kullanılan hastalardan alınan damar dokusu örneklerine immunohistokimyasal çalışma uygulandı. Bunun için damar dokusuna anti-adenozin A_{2B} reseptör antikoru, VEGF ve iNOS (nitric oxide synthase) antikoları ile immün boyama yapıldı. Doku kesitlerinde gördüğümüz boyanma derecelerini ve antikor ekspresyonlarını değerlendirerek, anestezi yöntemlerinin etkisini tartıştık.

Sonuç olarak, bu çalışmada koroner bypass operasyonuna alınan hastalarda genel anesteziye ilave olarak uygulanan TEA'nın, İTA kan akımı ve endoteli üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDURAL ANESTEZİ

2.1.1. Epidural Anestezinin Fonksiyonel Anatomisi

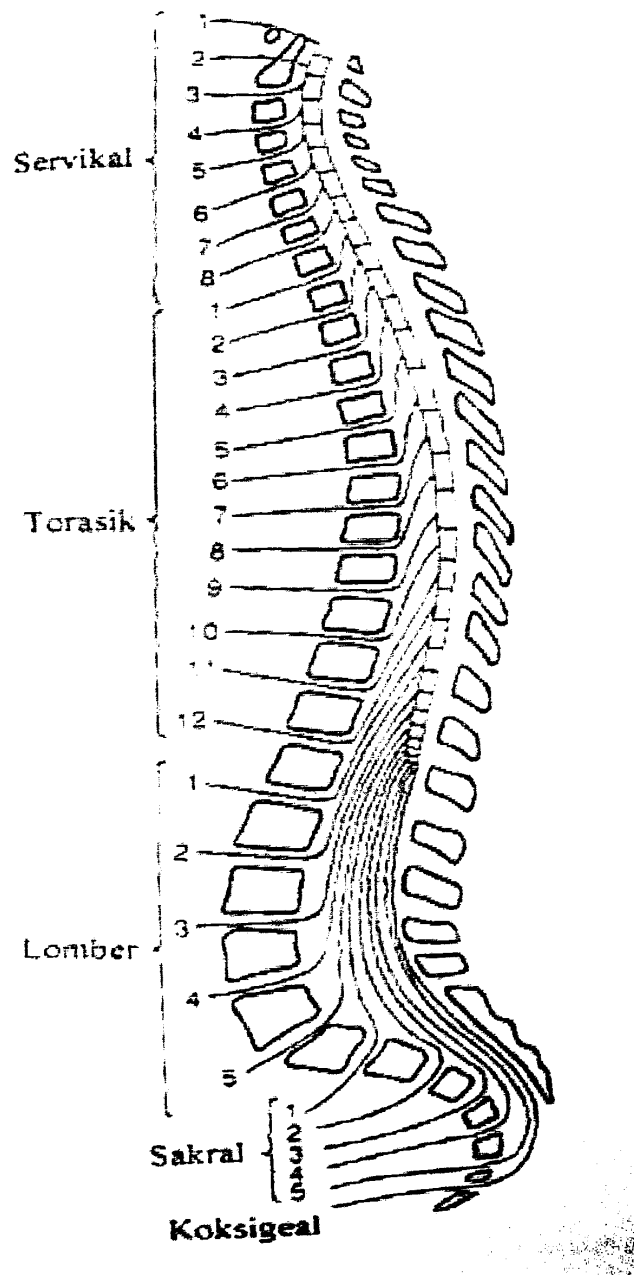
Vertebral kolon 33 omurdan oluşur ve servikal (7), torasik (12), lomber (5), sakral (5) ve koksigeal (4) bölümlere ayrılır (Şekil 2.1).

Vertebral kolon düz olmayıp, servikal ve lomberde, konveksitesi ventral tarafta olan iki eğrilik gösterir. Torasik ve sakral konveksiteleri ise dorsal taraftadır. Bu anatomi yer çekiminin hasta üzerindeki etkilerini ve spinal anestezi solusyonların dağılımlarını anlamak yönünden önemlidir.

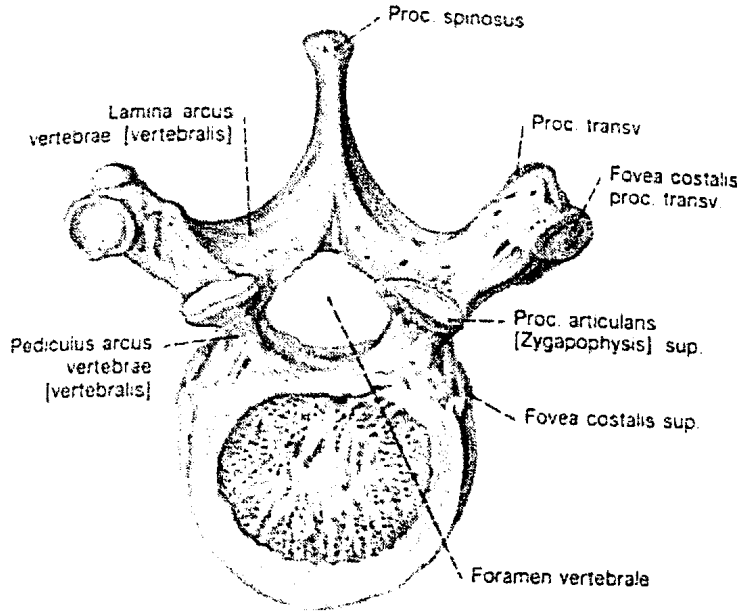
Vertebraların şekilleri, tüm bölgelerde birbirine benzer. Yapılarının bilinmesi santral bloklardaki kanül girişlerini kolaylaştırma yönünden önemlidir (Şekil 2.2a ve 2.2b). Vertebraların spinöz çıkıntılarının yönü epidural iğnenin ilerletilme yönünü belirler. Servikal ve lomber vertebralarda, processus spinosuslar horizontale yakın, torasik bölgede obliktir. Spinal sinirler, vertebral pediküller arasındaki intervertebral foraminadan çıkarlar (22, 23).

Epidural ponksiyon sırasında iğnenin katedeceği dokular; cilt, ciltaltı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament ve ligamentum flavumdur. Ligamentum flavum ile dura arasındaki potansiyel boşluğa "epidural aralık" denir. Epidural aralık ventralde dura, dorsalde ligamentum flavum, kranialde foramen magnum, kaudalde hiatus sakralis ile sınırlıdır. Vertebral kanaldan çıkan spinal sinirler etraflarında dural kılıflar olduğu halde epidural bölgeden geçerler. Bu yapı epidural anestezinin anatomik temelini oluşturmaktadır.

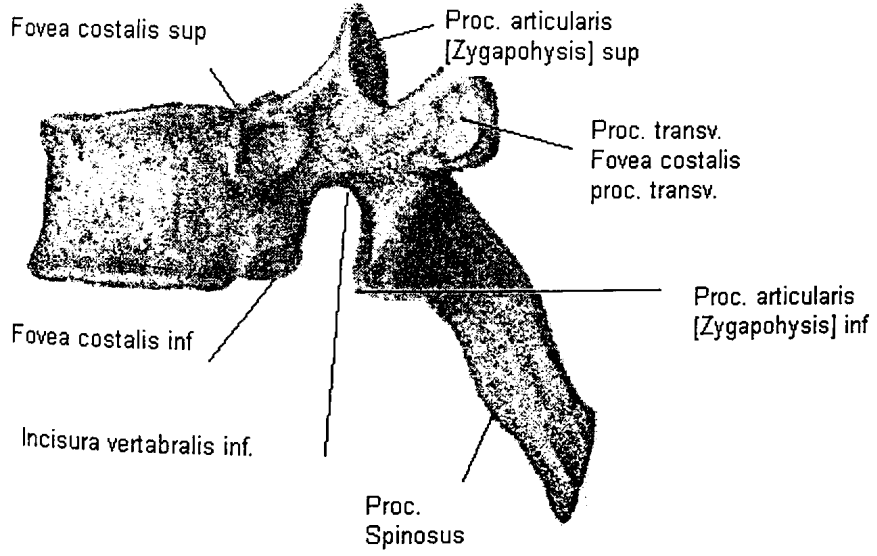
Kateter ponksiyonu sırasında iğne ile ilerlerken ligamentum flavum sert bir yapı olarak hissedilir. Kanülün ucu ligamentum flavumu geçince epidural aralığa girilmiş olur. Duranın gerginliği epidural aralıkta bir negatif basınç oluşturur. Kanülün ligamentum flavumu geçip epidural aralığa girdiğini anlamak için biri 'direnc kaybı tekniği' diğeri 'asılı damla tekniği' olmak üzere iki yöntem uygulanır.



Şekil 2.1. Vertebral kolon



Şekil 2.2a. Torakal vertebra anatomik yapısı; üstten görünüş



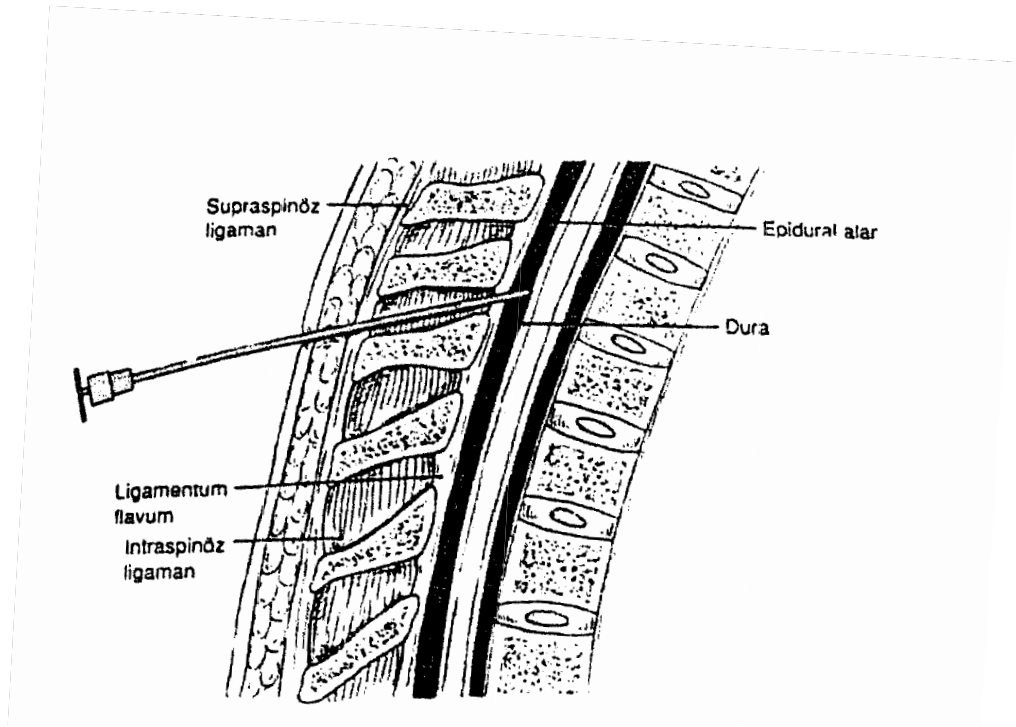
Şekil 2.2b. Torakal vertebra anatomik yapısı; lateral görünüş

Direnç kaybı tekniği; epidural aralığın saptanmasında en çok uygulanan yöntemdir. Cildi geçtikten sonra kanülün karşılaştığı ilk direnç interspinöz ligamenttir. Bu noktada kanülün içindeki mandren çıkarılıp, ucuna serum fizyolojik veya hava ile doldurulmuş cam enjektör takılır. Kanülün ucu epidural aralığa girince, ligamentum içindeyken, alınan direnç kaybolur, enjektörde bulunan su veya hava kolaylıkla enjekte edilebilir.

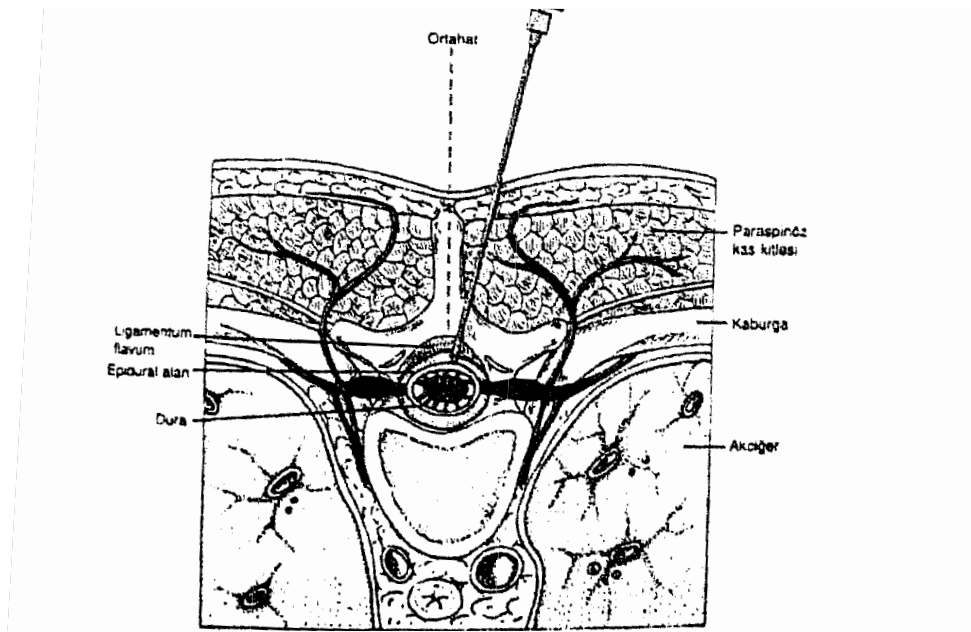
Asılı damla tekniği; kanül interspinöz ligamentin içine yerleştirilip içindeki mandreni çıkartıldıktan sonra, kanülün içi ucunda bir damla serum asılı kalacak şekilde serum fizyolojik ile doldurulur. Kanülün ucu epidural aralığa girdiğinde negatif basınç bu damlayı emer.

Torasik epidural anestezi uygulaması orta hattan giriş ya da paramediyen giriş ile yapılabilir (Şekil 2.3 ve 2.4). Üst torasik segmentlerde processus spinosuslar daha da obliktir. Supraspinöz ve interspinöz ligamentler arasındaki mesafe daha kısadır. Torasik bölgede ligamentum flavum ciltten sonraki 3–4 cm. mesafededir.

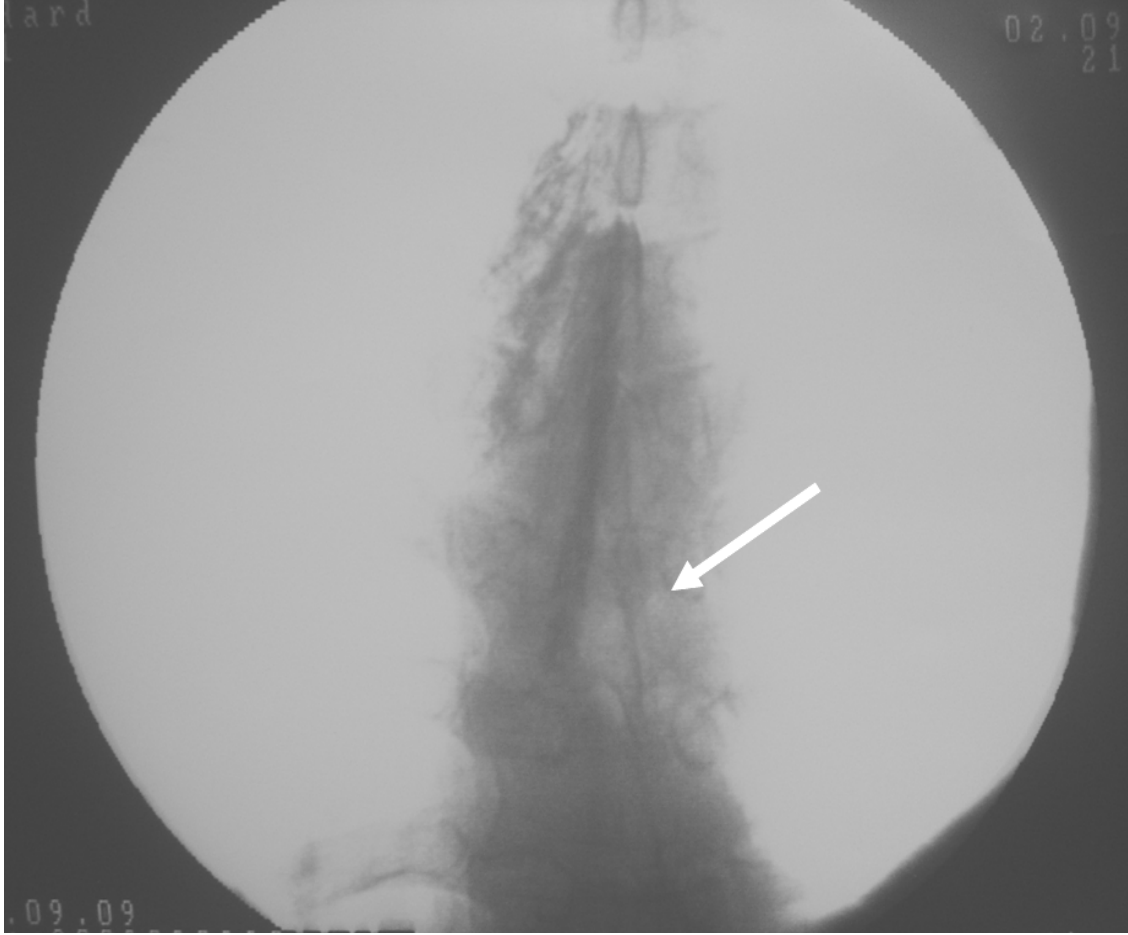
Resim 2.1’de çalışmamızda takılan TEA kateterinin skopi altında ki görüntüsü verilmiştir.



Şekil 2.3. Torasik epidural anestezi; orta hattın yaklaşım



Şekil 2.4. Torasik epidural anestezi; paramedian yaklaşım



Resim 2.1. Çalışmamızda takılan TEA kateterinin (beyaz ok) skopi altında ki görüntüsü.

2.1.2. Epidural Anestezinin Fizyolojisi

Somatik yapılar; duyuusal ve motor innervasyona sahiptir, visseral yapılar ise otonom sinir sistemi ile uyarılmaktadır (24). Santral blokajın fizyolojik sonucu somatik ve visseral yapıların afferent ve efferent innervasyonlarının kesilmesidir. Somatik blokaj; Ağrının önlenmesi (analjezi) ve iskelet kaslarının gevşemesi santral blokajın amacıdır. Visseral blokaj; Santral blokajın visseral etkileri ve değişik organ sistemlerine giden otonom impulsların blokajıdır.

Sinir lifleri A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. A grubu kendi içinde (α , β , γ , δ) olarak dört alt gruba ayrılır. A ve B grubu lifler miyelinli, C grubu lifler ise miyelinsizdir (24) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Sinir liflerinin sınıflandırılması

Sınıf	Fonksiyon	myelin kalınlık	Cm
A α	Motor	var	++++
A β	Hafif dokunma, basınç, ağrı	Var	+++
A γ	Kas içcikleri (proprioepsiyon)	Var	+++
A δ	Ağrı, ısı	Var	++
B	Pre-gangliyonik, sempatik	Var	++
C	Ağrı, basınç	Yok	+

Myelinli ve ince lifler daha önce ve kolay bloke olurken, miyelinsiz ve kalın lifler daha geç ve zor bloke olurlar. Bu özelliklerine bağlı olarak her sinir lifinin farklı konsantrasyonda lokal anestezi ile bloke edilmesine diferansiyel blok denir. Sinir kökü, bu sinir liflerinin bir

karişımından oluştuğu için, anesteziyi başlangıcında sempatik, duyu ve motor sinirler aynı anda bloke edilemezler (24). Klasik olarak sempatik, duyu ve motor blok seviyeleri arasında yukarıdan aşağıya iki segment fark olduğu söylenir. Bir modu bloke olup diğeri olmayan segmentler diferansiyel blok zonları olarak adlandırılırlar.

Epidural anestezi ile medulla spinalisin sadece bir bölümünü bloke etmek olasıdır. Buna segmental blok denir. Segmental blok için örnek, epidural kateterin torasik bölgeye yerleştirilmesidir.

Sempatik zincir torasik ve lomber medulladan çıkar. Kardiyak performans ve ritme nöral etkiler α - ve β -adrenerjik reseptörler yoluyla olur. Sempatik α -adrenerjik stimlasyon α -reseptörlerinin baskın olduğu epikardiyal damarlarda vazokonstriksiyona yol açar. Dahası, bu vazokonstriksiyon subepikardiyal damarlardaki vazodilatasyonu sınırlar ve epikardiyal kaçışı önler. İntromiyokardiyal ve subendokardiyal koroner arterlerde β_1 -adrenerjik reseptörler baskındır (25). β -adrenerjik stimlasyon pozitif inotrop ve kronotropik etkisiyle miyokardiyal metabolizma ve oksijen tkretiminde artışa neden olur.

Sempatik blokaj, sempatektomi etkisi oluşturur. Epidural anestezi sırasında görülen kardiyovasküler değişiklikler sempatik bloğun bir sonucudur. Sempatik blok venöz kapasitansın artmasına ve sistemik vasküler rezistansın azalmasına neden olur (26). Lokal medyatörler nedeniyle arter tonusu kısmen korunur, fakat venöz tonus kaybolur. Kan venlerde birikir ve kalbe gelen kan azalır. Hipotansiyon farmakolojik torakolomber sempatik blokaja bağlı olarak ortaya çıkar. Görülebilecek diğer bir bulgu da bradikardidir (27, 28). Kardiyak akseleratör lifler sempatik efferentlerdir (T1-T4). Uyarıldıklarında kalp atım sayısı artar, yüksek santral blokajda vagal aktivite rakipsiz kalp bradikardi yapar.

2.2. TORASİK EPİDURAL ANESTEZİ (TEA)

2.2.1. TEA'nın tarihçesi

Kalp cerrahisi yapılacak hastalara torasik epidural anestezi ve analjezi yönteminin kullanımını, ilk olarak Hoar ve arkadaşları, 1976'da bildirmişlerdir (29). CABG yapılan 12 hastaya intraoperatif torasik epidural kateter yerleştirmişler, postoperatif dönemde lidokain ve bupivakain vererek ağrı ve HT (hipertansiyon) kontrolüne etkilerini araştırmışlardır (29). Kardiyak cerrahi öncesi torasik epidural kateter yerleştirilmesine ilişkin makale ilk olarak 1987'de El-Baz ve Goldin tarafından yayımlanmıştır (30). Karagöz ve arkadaşları Temmuz 2000'de ilk defa endotrakeal entübasyon yapılmaksızın sadece rejyonel anestezi (TEA) ile başarılı CABG uygulamalarını bildirmişlerdir (31).

2.2.2. TEA'nın avantajları

CABG uygulanacak hastalarda perioperatif kardiyak komplikasyon riskinin yüksekliği, çalışmaları bu riskleri azaltabilecek anestezi tekniklerine yönlendirmiştir. CABG için TEA kullanımının yararları uzun süredir araştırılmaktadır. Bu araştırmalar son yıllarda, TEA'nın koroner kan akımına (32,33), sol ventrikül fonksiyonuna (34), anjina üzerine etkileri (35), hemodinamik stabiliteyi sağlayıcı (36), stres yanıt hormonlarını azaltıcı (37) ve solunum fonksiyonlarını iyileştirici (38-40) etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Aynı zamanda CABG sonrası mükemmel analjezi (41), daha erken uyanıklık ve ekstübasyon (39-43) daha hızlı postoperatif recovery ve mobilizasyonu (39,44) mümkün kıldığı gösterilmiştir. TEA'nın potansiyel başka bir avantajı da yaptığı sempatik blokaj sonucunda kalbi korumasıdır.

Stres Yanıtın Azaltılması

CABG yapılan hastalarda, CBP başlangıcı ile birlikte, stres yanıt hormonlarında belirgin yükselme olmakta ve bu yükselme erken postoperatif dönemde de devam etmektedir (45). Postoperatif dönemde, cerrahi stres yanıtın inhibe edilmemesi; hemodinamik (taşikardi,

HT, vazokonstriksiyon), metabolik (artmış katabolizma), immunolojik (immun yanıtta bozulma) ve hemostatik (trombosit aktivasyonu) pek çok etki ve değişikliğe yol açabilir. TEA ile cerrahi prosedürlere bağlı stres yanıt etkili biçimde inhibe edilebilir (46). Opioidlerle kıyaslandığında, lokal anesteziğin daha büyük etkinliğe sahip olduğu gözlenmiştir (13). TEA ile özellikle lokal anesteziğin kullanımında, opioidin varlığında olduğu gibi postoperatif ekstübasyon zamanını da uzatmadan, bu yanıtın baskılanması mümkün olabilmektedir (47).

TEA cerrahinin indüklediği katekolamin yanıtını inhibe eder ve hemostatik stabiliteyi sağlar (33, 37, 44). Moore ve arkadaşları; kalp cerrahisi sonrası ilk 24 saatte, plazma adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarının TEA uygulanan grupta konvansiyonel anesteziğin tekniklerle karşılaştırıldığında, artmadığını göstermişlerdir (37). Yine, Liem ve arkadaşları norepinefrin ve epinefrin plazma konsantrasyonlarının, GA ile kombine TEA grubunda CABG boyunca daha az arttığını göstermişlerdir (44). Kortizol salınımı GA ile kombine TEA grubunda, bypass süresince GA grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Postoperatif 1. ve 2. günlerde plazma epinefrin ve kortizol konsantrasyonları TEA grubunda daha düşük bulunmuştur (44).

Etkili Postoperatif Analjezi

Kardiyak cerrahi sonrası postoperatif ağrının agresif kontrolü sonuçları olumlu yönde etkiler. CABG sonrası, özellikle ilk 18 saatte etkili analjezi, miyokardiyal iskeminin insidans ve şiddetini azaltmaktadır (48). Postoperatif ağrının i.v. analjeziklerle agresif kontrolü, azaltılmış stres yanıtına, aynı zamanda morbidite ve mortalitede de azalmaya sebep olur (48). Ne yazık ki, ağrının i.v. opioidlerle kontrolü, erken postoperatif ekstübasyonu engeller. Lokal anesteziğin epidural anestezi ve analjezi, hem ağrının güçlü kontrolüne hem de postoperatif erken ekstübasyona olanak sağladığından, i.v. opioidlere karşı çok etkili bir alternatif oluşturmaktadır (47).

2.2.3. TEA'nın risk ve komplikasyonları

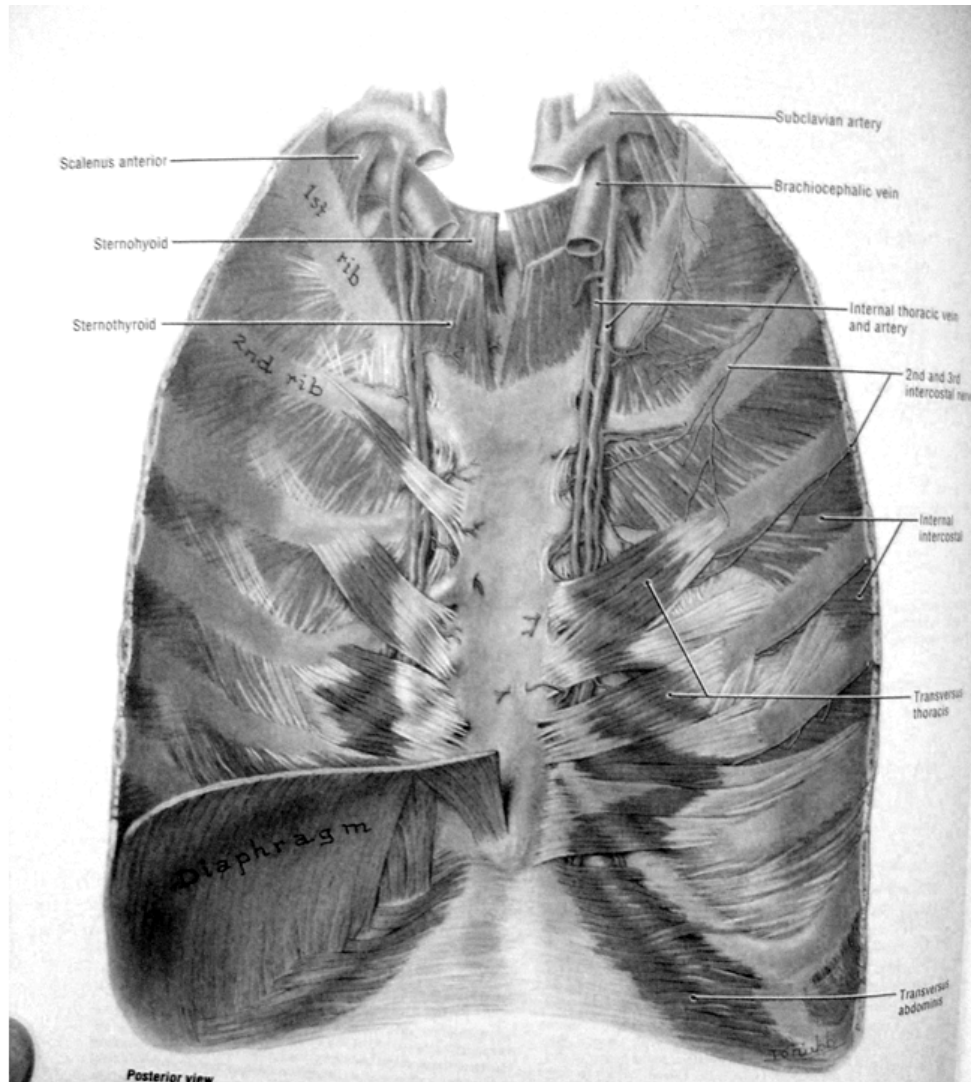
Epidural anestezinin en sık komplikasyonu dural perforasyondur. Direnç kaybı tekniği ile bu risk yaklaşık %0.6'dır (49,50). Nörolojik yaralanmalar ve parestezi yaklaşık %0.01–0.001 arasındadır. (49,51). En korkutucu yan etki ise epidural hematoma gelişmesinden sonraki paraplejidir (52). Ancak, epidural hematoma oluşma insidansı yaklaşık 1/150.000'dir. TEA uygulanan bir çalışmada 4185 hastada hiç görülmemiştir (50). Kateter yerleştirildikten sonra i.v. heparin alacak hastalarda bile dikkatli değerlendirme ve alınan önlemlerle uygulama güvenle yapılabilmektedir. Antikoagülasyon değerlerinin sıkı takibi, travmatize girişimde cerrahinin 24 saat ertelenmesi, heparinizasyonun kateter yerleştirildikten 60 dakika sonra yapılması gibi önlemlerle hematoma oluşumu engellenebilir. CABG hastalarında TEA uygulamasında hematoma oluşum riskini azaltmak için pek çok çalışma vardır. Normal koagülasyon parametreleri takip edilip travmatik sızıntı oluşumu durumunda cerrahi 24 saat erteleyerek veya sistemik heparinizasyonu, kateterizasyondan en erken 60 dakika sonra uygulayarak yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Hemen cerrahi öncesi epidural kateterin yerleştirildiği çalışmalar olduğu gibi birçok çalışmada kateterler operasyondan bir gün önce yerleştirilmiştir (33,36, 39, 44).

CPB için gereken sistemik heparinizasyon öncesi yapılan epidural kateterizasyon nedeniyle hematoma oluşumu hiç gözlenmemesine rağmen riskin en yüksek %0.35 olabileceği bildirilmiştir (53). Ayrıca, hematoma oluşumunun kateterin yerleştirilme sürecinden çok, çıkartılmasından sonra görüldüğü üzerinde durulmuştur. Bu sebeple, heparinin yeterli reverse edilmiş olması sıkı takip edilmelidir ve kateterin çıkartılması PT (protrombin zamanı), aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) değerlerinin normal bulunmasından sonra planlanmalıdır.

2.3. İTERNAL TORASİK ARTER

2.3.1. Anatomi

İnternal torasik arter boyun kökünde subklavian arterin birinci kısmının inferiyor yüzünden çıkar. Subklavian arterin ilk dalıdır. Nadiren, tiroservikal trunkustan orijin alabilir ve inferiyor tiroid ile supraskapuler arter dallarını verebilir. Orijin aldığı nokta skalen anteriyor kasın medialindedir. İTA klavikula ve birinci kostal kartilajın posteriyorundan toraks içine uzanır ve toraks iç yüzünde sternumun lateralinde seyreder. Ayrıca, plevra zarının üzerinde bulunur ve proksimal kısmında frenik sinir tarafından çaprazlanır. İTA, toraks içinde üst 6 kostal kartilajın ve aynı bölgedeki interkostal kasların arkasından aşağıya doğru ilerler. 3. kostal kartilaj seviyesinde transvers torasik kasının anteriyorunda ilerler ve 6. interkostal aralıkta superiyor epigastrik ve muskulofrenik arterlere ayrılarak sonlanır. Ön toraks duvarındaki seyri boyunca mediyal ve lateralinde olmak üzere iki adet internal torasik ven eşlik eder. Her bir interkostal aralığa dallar verir (Resim 2.2).



Resim 2.2. İnternal torasik arterin anatomisi

2.3.2. Histoloji

Arterlerin genel yapısı

Damar duvarları başlıca 3 katmandan oluşur; Tunica intima, tunica media ve tunica adventisiya.

1. **Tunika intima:** Bu tabaka damar iç duvarını kaplayan endotel hücrelerinden oluşur. Bu hücreler bazal lamina üzerindedir. Endotel tabakasının altın nadir düz kas hücresi içeren ve gevşek konnektif dokunun bulunduğu subendotel tabakası vardır. Konnektif doku ve düz kas hücreleri buldukları alanlarda longitudinal seyrederler.
2. **Tunika media:** Bu tabaka esas helikal olarak ilerleyen konsantrik düz kas hücrelerinden oluşur. Düz kas hücrelerinin arasında elastik ve retiküler lifler bulunur. Düz kas hücreleri bu ekstraselüler matriksin ana hücreleridir. Arterlerde media tabakası tunika intimadan internal elastik lamina ile ayrılır. Bu lamina elastinden oluşup madde difüzyonu ile damar duvarının dış kısımlarının beslenmesine olanak sağlayan fenestrasyonlara sahiptir. Geniş arterlerde nispeten daha ince kalınlıkta olan eksternal elastik lamina tunika mediayı tunika adventisiyadan ayırır.
3. **Tunika Adventisiya:** Bu tabaka başlıca kongitudinal oryantasyonlu kolajen ve elastik liflerden oluşur. Adventisiyadaki kolajen tip I iken, tunika mediadaki retiküler liflerden zengin kolajen tip III kolajendir. Adventisyal tabaka organlara yakın bölgelerde organları çevreleyen konnektif doku ile çevrilir.

Arterlerin Sınıflandırılması

Arterler genellikle büyüklüklerine göre geniş elastik arterler , orta ya da geniş çaplı musküler arterler ve küçük arter ve arterioller olarak 3 sınıfta değerlendirilir.

Elastik arterler: Kalpten çıkan aorta ve onun büyük dalları başlıca elastik arterlerdir. Fonksiyonel açıdan ileti tüpleri olarak çalışırlar. Kanın bu tüpler içinde akışını kolaylaştırırlar.

Sistol sırasında ventriküllerden pompalanan kanın basıncı bu damarların elastik özelliği sayesinde sistemik dolaşıma iletilir. Kan basıncı ayrıca bu arterlerin damar duvarlarının gerilmesine sebep olur. Bu gerilim tunika media ve adventisyadaki kollajen lifler sayesinde sınırlandırılır. Diyastol sırasında ise kalp tarafında basınç oluşturulmadığından bu damarların elastik özelliği sayesinde arter basıncının devamlılığı ve antegrad kan akımı sağlanır. Tunika intimaları oldukça kalındır. Tunika mediaları üç tabakanın en kalını olup düz kas hücreleri, kollajen lifler ve konnektif doku içinde tabakalar halinde elastik materyal içerir. Düz kas hücreleri sirküler yapıdadır. Tunika adventisyalı konnektif doku tabakasıdır ve tunika medyanın hemen hemen yarısı kalınlığındadır. Elastik arterlerde başlıca içeriği kollajen liflerdir. Bu lifler arter duvarının sistol sırasında fizyolojik sınırların üzerinde genişlemesini engeller.

Müsküler arterler: Elastik arterler ile aralarında kesin bir sınır yoktur. Genellikle geçiş bölgesinde elastik materyal azalır ve tunika medyadaki düz kas hücreleri artış gösterir. Müsküler arterleri elastik arterlerden ayıran özelliklerden biri internal ve eksternal elastik membranlarının belirgin oluşudur. Tunika intimaları elastik arterlerinkine benzer. Bazal lamina üzerinde tek sıralı endotel hücreleri bulunur, subendoteliyal konnektif dokusu azdır. Tunika medya düz kas hücreleri ve kollajen lifler içerir ancak elastik materyal oldukça azdır. Düz kas hücreleri spiral şekilde dizilmiştir ve kasılmaları kan basıncını düzenler. Tunika adventisyalı diğer arterler gibi konnektif dokudan oluşur. Tunika medya kadar kalın olup elastik arterlerin adventisyalılarına oranla daha kalındır.

Küçük arter ve arterioller: Tunika medyalarındaki düz kas hücre sayıları ile birbirlerinden ayrılırlar. Arteriollerin tunika mediası 1-2 tabaka düz kas hücresi içerirken küçük arterlerde bu sayı 7-8 tabakadır. Küçük arterlerin tunika intiması internal elastik membrana sahipken arteriollerde bu katman bulunmayabilir. Her ikisinin endotel yapısı diğer

arterlerinkine benzerdir. Arterioller kapiller ağın kapakları gibidirler. Bu damarların duvarlarındaki düz kasların kasılması kanın kapillerlere gidişini engeller.

İnternal torasik arter elastik arterler ile müsküler arterler arasında bir geçiş arteridir (54). Tunika medyası iki tabakadan oluşmuştur. Bunlar internal müsküler ve eksternal tabakalardır. Eksternal tabaka spiral şeklinde elastik lameller içinde yerleşmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Elastik lamellerin sayısı arter boyunca proksimalden distale doğru giderek azalır. Bu bulgu geçiş arterlerinin tipik histolojik özellikleri ve büyük elastik arterler ile klasik müsküler arterler arasındaki topografik lokalizasyonlarıyla örtüşür. Ayrıca arter boyunca yerleşen elastik lamellerin sayısı kişiden kişiye de farklılık gösterir. İnternal torasik arterin proksimal kısmında (1–2 cm) elastik yapı belirgindir. Sonraki 2–5 cm'lik segment boyunca elastomskler yapı ortaya çıkar. Distale doğru müsküler yapı baskınlaşır.

Sinirsel inervasyon

Duvarlarında düz kas hücreleri içeren çoğu kan damarı nörotransmitteri norepinefrin olan myelinsiz sempatik sinir lifleri tarafından evrelenirler. Bu sinir uçlarından norepinefrin salınımı damar düz kas hücrelerinde vazokonstriktör cevaba sebep olur. Bu sinirler genellikle arterlerin tunika media tabakasını invaze etmedikleri için nörotransmitterlerin düz kas hücrelerine ulaşabilmesi için birkaç mikrometre difüzyon etmesi gerekir. Media tabakasında düz kas hücreleri arasındaki Gap junction'lar nörotransmitterlerin i tabakalara ulaşmasını sağlar.

2.3.3. Fizyoloji

2.3.3.1 Lokal kan akımı regülasyonunda adenzinin rolü

Bir teoriye göre, metabolizma hızı ne kadar fazla ise veya oksijen (veya diğer besin maddeleri) düzeyi ne kadar az ise vazodilatatör maddelerin oluşumu da o kadar fazla olacaktır. Daha sonra vazodilatatör maddenin prekapiller sfinkterlere, metarteriyollere ve arteriyollere diffüze olarak dilatasyona neden olduğuna inanılır. Öne sürülen vazodilatatör maddeler arasında adenzin, karbon dioksid, laktik asit, adenzin fosfat bileşikleri, histamin, potasyum iyonları ve hidrojen iyonları sayılabilir.

Vazodilatatör teorilerin çoğunda, vazodilatatör maddelerin doku oksijenizasyonu azaldığında ortaya çıktığı düşünülür. Örneğin deneysel çalışmalar oksijen düzeyinin azaldığı hallerde dokulardan laktik asit ve adenzin açığa çıktığını göstermiştir. Bu maddeler güçlü vazodilatasyona neden olabilir ve lokal kan akımının regülasyonunda rol oynayabilir.

Bazı fizyologlar, adenzinin lokal kan akımı regülasyonunda rol oynayan en önemli lokal vazodilatatör olduğunu ileri sürmektedir. Koroner kan akımı yetersiz olduğunda küçük miktarlarda adenzinin açığa çıktığına ve kalpte lokal vazodilatasyona neden olarak kan akımını normale doğru düzelttiğine inanılmaktadır. Kalp normalin üstünde aktif hale gelip metabolizması arttığında fazlalaşan oksijen utilizasyonu nedeniyle kalp kası oksijen konsantrasyonunda düşme meydana gelmektedir ve buna bağlı adenzin trifosfatın harcanması ve adenzin oluşumunda artma görülmektedir. Meydana gelen bu adenzinin hücre dışına sızarak vazodilatasyona ve aktif kalbin ihtiyacını karşılayacak kan akımı artışına neden olduğuna inanılmaktadır.

Lokal kan akımının regülasyonunda ileri sürülen vazodilatatör teorilerin aksayan noktası, doku oksijeni azaldığında veya metabolik ihtiyaç arttığında meydana gelen kan akımı artışlarının tek bir vazodilatatör maddeye bağlı olduğunu kanıtlamanın güç olmasıdır. Diğer

taraftan kan akımındaki artışlar farklı vazodilatatörlerin kombine etkisi sonucunda meydana gelebilir.

Adenozin proanjiogenik purin nükleosidi olup iskemik ve hipoksik dokulardan salınır. Dört adenozin reseptör (AR) alttiplerinden (A1, A2, A3, A4), A2 ve A3'ün anjiyogenez modülasyonunda yer aldığı daha önceden bildirilmişti. Endotel hücrelerindeki A2'nin uyarılması proliferasyon ve tüp oluşumunu sağlarken, A2 ve A3 reseptörlerinin inflamatuvar hücrelerde uyarılması anjiyojenik faktörlerin modülasyonu module eder. Adenozin birçok hücre tipinde birçok reseptörle etkileşime girerek anjiyojenik cevabın koordinasyonunu uyarır. Birkez kapiller ağ oluştuğu zaman, ve damarların difüzyon/perfüzyon yeteneği parenkimal hücrelere gereken miktarda oksijen desteği için yeterli olduğunda, adenozin ve VEGF diğer proanjiyojenik büyüme faktörleri hemen hemen normal seviyelerine dönerler. Adenozin A2B reseptörlerini uyararak artmış anjiyojenik büyüme faktörlerinin ekspresyonu ile neovaskülarizasyonu sağlar.

2.3.3.2. Endotel kaynaklı gevşetici faktör, Nitrik Oksit

Mikrovasküler kan akımı arttığında büyük arterlerin dilatasyon mekanizması: Doku kan akımını kontrol eden lokal mekanizmalar sadece dokunun yanındaki küçük mikrodamarları genişletebilir. Bunun nedeni vazodilatatör maddelerin ve oksijen azlığının sadece çevre damarlara ulaşabilmesi, orta ve büyük damarlarda etkili olmamasıdır. Dolaşımın mikrovasküler yatağında kan akımı arttığında sekonder olarak, farklı bir mekanizma ile büyük arterlerde de dilatasyon oluşur. Bu mekanizma şöyle açıklanabilir.

Arteriyoller ve küçük arterlerdeki endotel hücreleri arteriyel duvarın kasılma derecesini etkileyebilen çeşitli maddeleri sentez edip salabilirler. Bu vazodilatatör maddelerden en önemlisi endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) adı verilen bir moleküldür; bu faktör kan yarı ömrü sadece 6 saniye olan nitrik oksit (NO) molekülüdür.

Arterler içinden hızla akan kanın damar duvarına yaptığı sürtünme stresi (shear stres) adı verilen olaya neden olur. Meydana gelen stres endotel hücrelerine akım yönünde baskı uygulayarak NO serbestlenmesini önemli miktarda artırır. NO arteriyel duvarı gevşeterek dilatasyona neden olur.

Bu olay, mikrovasküler kan akımı arttığı zaman büyük damarların çapında sekonder bir artışa neden olduğu için önemli bir mekanizmadır. Böyle bir etkinin olmadığı düşünülürse, lokal kan akımı kontrol mekanizmalarının etkinliğinin azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı görülecektir. Çünkü kan akımına karşı oluşan rezistansın büyük bölümü arterler ve arteriyoller tarafından meydana getirilmektedir.

Nitrik oksidin damar endotelinden salınımına neden olan başka faktörler de vardır. Bunlar arasında; asetilkolin, bradikinin, ATP ve diğer faktörler sayılabilir. Nitrik oksid, daha sonra lokal kan damarlarının genişlemesine neden olur. Örneğin otonom sinir uçlarından salınan asetilkolin önce endotel hücrelerinden NO serbestlenmesine neden olur, bu da lokal kan damarlarını genişletir. Eğer endotel hücreleri hasar görürse veya non-fonksiyonel hale gelirse otonomik stimülasyona karşı dilatatör bir yanıt meydana gelmeyecektir.

Nitrik oksidin başka fizyolojik fonksiyonları da vardır. Bunlardan bazıları;

1- Beyaz kan hücrelerinden salınarak bakteri ve tümör hücrelerini ortadan kaldırma fonksiyonu,

2- Beynin bazı bölgelerinde sinirsel uyarının bir nörondan diğerine iletilmesini sağlayan bir mesajcı olarak fonksiyonu,

3- Penisdeki parasempatetik vazodilatatör sinir uçlarından salınarak ereksiyonda rol oynayan vazodilatatör bir transmitter olarak fonksiyonu,

4- Beynin hafıza ve düşünme mekanizmalarının bazılarındaki olası fonksiyonu.

Endotel bağımlı vasodilatörler ve nitrovazodilatörlerin vasküler düz kas üzerindeki gevşetici etki mekanizması gözden çalışılmıştır (55, 56). Rat aortasının cAMP-ilişkili

vazodilatasyon cevabı kısmen endotel tarafından NO üretimi ve bunu takiben vasküler düz kas hücrelerinde cGMP artışı ile sağlanır (57).

2.3.3.3. Vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF

Yeni damarların oluşması - Anjiogenez ve anjiogenik faktörler: Anjiogenez yeni damarların oluşması anlamına gelir. Anjiogenez iskemik dokulardan, hızlı büyüme gösteren dokulardan veya metabolik hızı çok yüksek olan dokulardan serbestleyen anjiogenik faktörlerin varlığında meydana gelmektedir.

Hemen hemen hepsi peptid yapısında olan bir düzineden fazla anjiogenik faktör bilinmektedir. Bunlar arasında tanımlana üç tanesi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü ve anjiogenin olarak bilinmektedir. Bu moleküller tümör dokusundan veya kanlanması yetersiz olan dokulardan izole edilmişlerdir. Anjiogenik faktörlerin sentezine neden olan olası faktörler, oksijen ve diğer besin maddelerindeki yetersizliktir.

Anjiogenik faktörlerin hepsi yeni damar oluşumuna aynı mekanizma ile neden olmaktadır. Yeni oluşan damarlar küçük venüllerden veya daha az sıklıkla kapillerlerden ortaya çıkmaktadır (filizlenmektedir). İlk basamak, filizlenme noktasında endotel hücre bazal membranında görülen erimedir. Bu olayı, yeni endotel hücrelerinin hızla çoğalıp damar duvarından bir kordon şeklinde yayılarak anjiogenik faktöre doğru hızla ilerlemesi takip eder. Her bir kordondaki endotel hücreleri bölünmeye devam eder ve sonuçta tüp şeklini almaya başlar. Meydana gelen tüp diğer tüp ile birleşir ve meydana gelen yeni kapiller yataktan kan akmaya başlar. Akım yeterince fazlaysa düz kas hücreleri damar duvarını istila etmeye başlar ve meydana gelen yeni damarlardan bazıları küçük arteriyoller hatta daha büyük arterler haline gelmeye başlar. Anjiogenez, lokal dokudaki metabolik faktörler sayesinde yeni damarların oluşum mekanizmasını açıklamaktadır.

Steroid hormonlar gibi bazı maddeler, kan damarları üzerine tamamen zıt bir etki yaparak hatta bazen damar hücrelerinin çözünmesine ve damarların ortadan kalkmasına neden olurlar. Böylece, gereksinim olduğunda kan damarları artabilir ya da diğer zamanlarda ortadan kalkabilir.

VEGF anjiyogenezin anahtar bir aracısı olup hipoksik dokulardan fizyolojik ve patolojik durumlarda salınır. Sağlıklı hayvanlarda yapılan çalışmalarda VEGF salınımı negative feedback yolu ile kontrol edildiği gösterilmiştir. Yeni çalışmalar ayrıca adenzinin insanlarda VEGF protein salınımı ve tavuk embriyolarında mRNA salınımını arttırdığında gözlenmiştir (yayınlanmamış gözlem). Bu sebeple, birçok araştırmacı adenzin aracılı VEGF salınımının adenzinin anjiyojenetik etkilerini açıklayabileceğini düşünmüştür. Buna rağmen, adenzinin anjiyogenezisi sekonder araçlar ya da intraselüler yollarla da uyarabileceği mümkündür. Adenzin agonistleri VEGF salınımını A2B reseptörleri üzerinden indükleyebilir. Fakat, hipoksik ortama maruz kalan insan endotel ve düz kas hücreleri de anjiyojenik fenotipi ve bu sayede adenzine VEGF cevabını sağlayabilir.

VEGF sentezinin NO tarafından indüksiyonu vasküler homeostasisin idamesinde ve endotel hasarına cevapta büyük önem taşır. NO ve VEGF karşılıklı olarak birbirlerinin sentezini arttırdıkları için bu ilişki re-endotelizasyonda da ciddi bir rol oynar.

2.3.3.4. Diğer vasodilatatörler

— BRADİKİNİN: Kininler olarak adlandırılan çeşitli maddeler kanda ve bazı organ sıvılarında oluşarak güçlü vazodilatasyona neden olabilirler. Bunlardan biri bradikinindir. Bradikinin güçlü bir vazodilatasyona ve kapiller permeabilite artışına neden olur. Örneğin 1 mikrogram bradikininin bir insanın brakiyal arterine enjekte edilmesi halinde koldaki kan akımı 6 kat artmaktadır. Ayrıca daha az miktarlar lokal olarak doku içine enjekte edilirse kapiller porların çapında artmaya neden olarak ödem gelişimine yol açar. İnflamasyona

uğramış dokularda kininlerin kan akımının ve kapiller geğirgenliğin regülâsyonunda rol aldığına dair bulgular vardır. Ayrıca bradikininin deri ve gastrointestinal sistem kan akımının regülasyonunda rol oynadığına da inanılmaktadır.

— SEROTONİN: Serotonin barsakta ve diğer abdominal yapılarıdaki kromafin hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Trombositlerde yüksek konsantrasyonlarda serotonin mevcuttur. Serotonin dolaşımının durumuna ve yerine göre vazodilatatör veya vazokonstriktör etki gösterebilir. Dolaşımının regülâsyonundaki gerđek rolü bilinmemektedir. Nadiren vücutta karsinoid tümörler denilen kromafin doku tümörleri gelişebilir. Çok fazla miktarda serotonin salgılayan bu tümörler deride vazodilatasyonla karakterize alacalı görünüme neden olurlar. Ancak salgılanan fazla miktardaki serotoninin dolaşım fonksiyonlarını belirgin etkilememesi dolaşımının genel regülâsyonunda oynadığı rol konusunda kuşku yaratmıştır.

— HİSTAMİN: Histamin hasara ve inflamasyona veya alerjik reaksiyona maruz kalan hemen hemen bütün dokulardan serbestlenebilir. Büyük kısmı hasarlı dokudaki mast hücrelerinden veya kandaki bazofillerden kaynaklanmaktadır. Histamin arteriyollerde güçlü bir vazodilatasyona yol açar ve bradikinin gibi kapiller porların genişlemesine, plazma proteinlerinin ve sıvının doku içine sızmasına neden olur. Birçok patolojik durumda histamin tarafından meydana getirilen arteriyoller vazodilatasyon ve artmış kapiller por çapı nedeniyle fazla miktarda sıvı doku içine geğer ve ödem gelişir. Histaminin lokal vazodilatatör ve ödem oluşturucu etkisi özellikle alerjik reaksiyonlarda önemlidir.

— PROTAGLANDİNLER: Prostaglandinlerin bazıları vazokonstrüksiyona neden olmakla beraber birçok önemli prostaglandinin vazodilatasyona yol açtığı düşünölmektedir. Ancak dolaşımının kontrolünde prostaglandinlerin spesifik bir etkisine rastlanmamıştır.

— POTASYUM İYONU: Konsantrasyonunda artma vazodilatasyona neden olur. Bu etki potasyum iyonlarının düz kas kontraksiyonunu inhibe etmesine bağlıdır.

— MAGNEZYUM İYONU: Konsantrasyonunda artma, bu iyonun düz kası inhibe etmesine bağlı olarak güçlü bir vazodilatasyona neden olur.

— SODYUM İYONU: Konsantrasyonunda artma orta derecede arteriyoler dilatasyona neden olur. Bu etki sodyum iyonunun direkt etkisinden çok vücut sıvılarındaki osmolalitenin artması nedeniyle ortaya çıkar. Osmolalitede azalma da orta dercede arteriyoler kontraksiyona neden olur.

— ASETAT ve SİTRAT: Artışı orta derecede vazodilatasyona neden olur.

— HİDROJEN İYONU: Konsantrasyonunda artma ya da pH'da azalma arteriyollerde vazodilatasyona neden olur. Hidrojen iyon konsantrasyonunda orta derece azalma arteriyoler kasılmaya neden olurken belirgin bir azalma vazodilatasyona neden olur.

— KARBONDİOKSİD: Konsantrasyonunda artma birçok dokuda orta derecede, beyinde ise belirgin vazodilatasyona neden olur. Karbon dioksidin beyindeki vazomotor merkeze etkili olması ise çok güçlü indirek bir etki meydana getirerek sempatik vazokonstrüktör sistem aracılığıyla tüm vücutta belirgin vazokonstrüksiyona neden olur.

3. MATERYAL ve METOD

Bu araştırma İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu izni alınarak Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim dalında prospektif olarak yapıldı. Tüm hastalar yapılacak işlem hakkında operasyon öncesi uygulanacak anestezi yöntemi ile uygulanacak operasyon hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Hastalar rasgele seçilerek, genel anestezi (GA) grubu (n = 15) ve genel anestezi ile birlikte torasik epidural anestezi (TEA) grubu (n = 15) olarak ikiye ayrıldı. Gruplar demografik özellikleri itibariyle benzer tutuldu.

Çalışmamıza yaşları 40 ile 70 arasında olan ve koroner arter hastalığı tanısı ile cerrahi tedavi kararı alınan ve koroner revaskülarizasyon için sol İTA kullanılacak hastalar dâhil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların koroner anjiyografileri sırasında sol İTA enjeksiyonu yapıldı ve anlamlı darlık saptanmayan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan, acil operasyon gereken ve ciddi sol ana koroner arter hastalığı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmediler. Ayrıca, TEA açısından kontrendikasyonu olan hastalar bu çalışma dışında tutuldular. Bu hastalar geçirilmiş servikal ya da üst torakal operasyon ve enfeksiyon, vertebral deformite, ilaç duyarlılığı, madde bağımlılığı, kognitif fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon parametreleri bozuk ya da kanama diyatezi olan hastalardı.

Hastaların yaş, cinsiyet, BSA (vücut yüzey alanı), EF (ejeksiyon fraksiyonu), NYHA (New York Heart Association) sınıflaması, HT (hipertansiyon), DM (diyabetes mellitus), insulin kullanımı hikâyesi, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), sigara kullanımı, kullanılan ilaçları kaydedildi. İşlem öncesi biyokimyasal incelemelerde PT, aPTT, INR ve trombosit sayıları kaydedildi.

TEA uygulaması; cerrahiden bir önceki akşam, ameliyathanede EKG, pulsoksimetre ve noninvazif tansiyon takibi altında yapıldı. Epidural kateterizasyon aseptik şartlarda 18 G iğne ile T1-T5 arasındaki herhangi bir aralıktan (en sık T2-T3 veya T3-T4 aralıklarından)

direnç kaybı tekniği ve orta hat girişi ile uygulandı. Kateter epidural aralıkta ortalama 4 cm'de bırakıldı. Test dozu olarak %2 lidokain 3 ml verildi. Ayrıca, epidural kateterin yeri radyopak madde (omnipaque) verilerek skopi ile doğrulandı.

Premedikasyon amacıyla tüm hastalara 0.008 mg/kg midazolam i.m. olarak verildi. Ameliyathaneye alınan hastaların sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basınçları radyal arter kateteri yerleştirilerek monitorize edildi. Ayrıca, kalp atım hızı ve ritmi EKG ile periferik oksijen saturasyonu ise pulsoksimetre ile eşzamanlı monitorize edildi. İndüksiyon sonrası yerleştirilen santral venöz basınç kateteri ile de ölçüm yapıldı.

Her iki grupta da GA indüksiyonu için i.v. midazolam 0.1–0.2 mg/kg, i.v. fentanil 7–10 µg/kg, kas gevşetici olarak rokuronyum 0.6 mg/kg kullanıldı. GA idamesinde; %70 nitroz oksit ve %30 oksijen kombinasyonu, fentanil-propofol (3.5–4.5 µg/kg/saat fentanil, 3–4 mg/kg/saat propofol) infüzyonu ve rokuronyum kullanıldı. Operasyon süresince toplam fentanil dozu 20 µg/kg'ı aşmadı. Anestezi indüksiyonu ve sonrasında her iki grupta diltiazem ya da nitrogliserin gibi vazodilatör ajanlar kullanılmadı.

Sol İTA her iki grupta da aynı teknikle ve aynı cerrah tarafından hazırlandı. İTA'nın hazırlanması sırasında elektrokoterin enerji düzeyi 20 watt/sn seviyesinde tutuldu. İTA toraks duvarından pediküllü olarak çıkartıldıktan sonra 6. interkostal aralıkta bifürkasyon seviyesinden sistemik heparinizasyonu takiben transekte edildi. Distal 2 cm.lik kısmı histolojik analiz için ayrıldı ve paraformaldehit içine konuldu. Daha sonra İTA dakika kan akım miktarı ölçüldü ve anestezi indüksiyonu sonrası ölçüm zamanı (dakika olarak) ile birlikte kaydedildi. İTA dakika kan akımı hesaplanması kanın steril bir kaba bir dakika boyunca akıtılıp 20 ml'lik bir enjektörle ölçülmesiyle gerçekleştirildi. Ölçümler öncesinde topikal ya da intraluminal (papaverin gibi) vasodilatör ajan kullanılmadı. Ayrıca, İTA dakika kan akımını doğru ölçebilmek ve objektif olarak karşılaştırabilmek için ölçüm anında

hastaların kalp hızları 60–80 vuru/dk, sistolik kan basınçları yaklaşık 120 mmHg seviyelerinde tutuldu.

Operasyon sonrası hastalar entübe olarak cerrahi yoğun bakıma alındılar. Hastalar ekstübasyon kriterlerine uygun olarak ameliyat sonrasında ekstübe edildiler (Tablo 3.1)

Tablo 3.1. Ekstübasyon kriterleri

Ekstübasyon kriterleri
Sedasyon ve ajitasyonun olmaması
Hemodinaminin stabil olması
$FiO_2 \leq 40$ mmHg iken $PaO_2 \geq 60$ mmHg olması
Vital kapasite ≥ 12 ml/kg
Maksimum inspiratuar basınç ≥ -25 cmH ₂ O olması
Isı $\square 36$ °C
Drenajın $\square 100$ ml/saat olması

TEA grubunda cerrahiden yaklaşık 1 saat önce anestezi indüksiyonu sırasında 20 mg bupivacaine (%0.25, marcaine) bolus olarak epidural kateterden uygulandı. Ardından, operasyon süresince %0.25'lik bupivacain infüzyonu 10 ml/saatten verildi. Postoperatif infüzyon ise aynı perfüzyonun 4–8 ml/saatten 24 saat verilmesi şeklinde uygulandı. Ameliyat sonrası analjezi bupivacain infüzyon hızının arttırılmasıyla ortadan kaldırıldı, ek analjezik ajan kullanılmadı. İnfüzyon operasyon sonrası 24. saatte sonlandırıldı ve kullanılan toplam bupivacain dozu kaydedildi. GA grubunda ise operasyon sonrası analjezi yöntemi olarak devamlı intravenöz ketamine (2 mg/saat) ve morfin (0.8mg/saat) infüzyonu kullanıldı.

Epidural kateterlerin tedavisi ve izlemi sorumlu anestezi uzman doktoru tarafından düzenli aralıklarla yapıldı. Kateterler ameliyattan 24 saat sonra çekildi.

Hastaların ameliyat sonrası yoğun bakım ve servis takiplerinde TEA ve cerrahi komplikasyonlar açısından takipleri yapıldı ve kaydedildi.

Histolojik Değerlendirme

Alınan doku örnekleri paraformaldehit içinde muhafaza edildi ve en geç 15 gün içinde değerlendirmeye alındı. Her iki hasta grubundan alınan İTA doku örneklerinden dondurma mikrotomu ile 10 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler petri kutusu kuyucuklarındaki kriyoprotektant solüsyon içinde muhafazaya alındı. Daha sonra, free-floating immünohistokimya metoduyla iNOS (tavşan anti-iNOS antikor, Zymed laboratuvarları, dilüsyon: 1/250); Adenozin (tavşan anti-adenozin A2b reseptör, chemicon -millipore laboratuvarları, dilüsyon: 1/10) ve VEGF (Mouse monoklonal antikor, Santa-kruz laboratuvarları, dilüsyon: 1/50) antikorlarıyla immunohistokimyasal boyama uygulandı. Kontrol boyama olarak, antikor kullanılmadı; nonimmün serum ile (negatif kontrol) boyama yapıldı.

Lama alınan boyanmış kesitler invert ışık mikroskopu (BX50F-3; Olympus, Tokyo, Japonya) altında incelenerek resimleri çekildi (x40, x100, x400) ve boyanma dereceleri değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boya tutulumları en az (+)'den en fazla (++++)'e kadar derecelendirildi. Boya tutulumu olmayan preparatlar (0) kabul edildi.

İmmünohistokimyasal boyamalar

iNOS immünohistokimyasal boyama:

Nitrik oksid (NO) hücreler arası mesajları taşıyan inorganik serbest bir radikaldir. Vazodilatasyon NO'ya hücrelerin verdiği bir cevaptır. NO nitrik oksid sentaz (NOS) enziminin bir aktivitesi sonucu oluşur. iNOS (indüklenebilen NOS) NOS enziminin bir izoformudur. Poliklonal tavşan anti-iNOS antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyama iNOS'a spesifik olup, diğer NOS formlarını tespit etmez.

Adenozin immünohistokimyasal boyama:

Adenozin sentetik bir peptiddir. Poliklonal tavşan anti-adenozin A2b reseptör antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyama hücre adenozin A2b reseptörlerine spesifiktir. Boyama ile çeşitli uyarılar sonucu oluşan Adenozin A2b reseptör yoğunluğu belirlenir.

VEGF immünohistokimyasal boyama:

VEGF endoteliyal hücre büyümesi stimülasyonunda, anjiyojenezde ve kapiller geçirgenliğin artmasında rol oynar. VEGF birçok hücre tarafından salgılanan bir proteindir. Mouse monoklonal VEGF antikoru ile yapılan immün boyama insan VEGF proteinleri ile reaksiyona girer ve bu proteinlerin varlığını gösterir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz Windows yazılımı üzerinde SPSS programı (V15.0, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel farklılık, p değeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edildi. Ortalama değerler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak sunuldu. Ayrıca, Fischer' test, ki-kare testi ve Mann-Whitney U testleri istatistiksel analizlerde kullanıldı.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Gruplar arasında yaş, boy, kilo ve BSA ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Hasta grupları arasında EF değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$). Operasyon öncesinde HT, DM, KOAH ve sigara kullanımı gibi mevcut ko-morbiditeler değerlendirildiğinde de iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	GA grubu (n=15)	GA+TEA grubu (n=15)	p
Yaş (yıl)	59.4±9.3	58.5±6.0	0.764
Cinsiyet (erkek)	13 (86.7)	14 (93.3)	0.500
Boy (cm)	169.0±6.4	169.0±7.4	0.979
Kilo (kg)	81.5±15.9	80.1±10.9	0.781
BSA (m ²)	1.91±0.19	1.90±0.15	0.879
EF (%)	55.3±8.5	50.2±5.8	0.068
HT	11 (73.3)	14 (93.3)	0.330
DM	3 (20.0)	5 (33.3)	0.427
KOAH	1 (6.7)	1 (6.7)	-
Sigara	2 (13.3)	3 (20.0)	-

Data ortalama değer±standart sapma ve hasta sayısı (yüzde) olarak verilmiştir.

Hastaların ameliyat öncesi kullandığı ilaçlar gruplarına göre karşılaştırıldı (Tablo 4.2). İTA dakika akımını etkilemesi muhtemel ilaçlar arasında GA ile GA+TEA grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Hastaların ameliyat öncesi kullandığı ilaçların gruplarına göre dağılımı

	GA grubu	GA+TEA grubu	p
Aspirin	10 (66.7)	10 (66.7)	-
Anti-hiperlipidemi	5 (33.3)	6 (40.0)	0.705
β -bloker	7 (46.7)	10 (66.7)	0.269
ACE inhibitörü	5 (33.3)	6 (40.0)	0.705
Oral anti-diyabetik	1 (6.7)	4 (26.7)	0.330
İnsulin	2 (13.3)	1 (6.7)	-
Kalsiyum kanal bloker	0 (0)	0 (0)	-
Nitrat	0 (0)	0 (0)	-

Data hasta sayısı (yüzde) olarak verilmiştir.

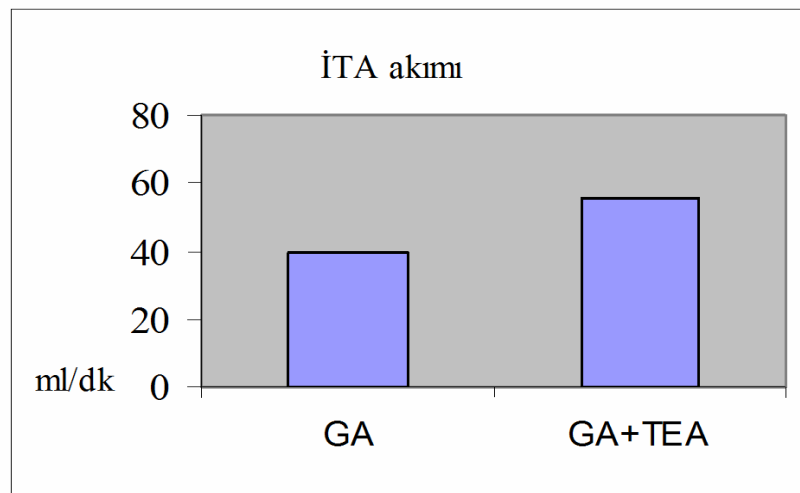
Gruplar arasında aPTT, PT ve INR değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0.05$) (Tablo 4.3). Ancak, TEA yapılan grubun trombosit değerleri yapılmayan gruba göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.001$).

Tablo 4.3. Gruplarda operasyon öncesi kanama panelinin değerlendirilmesi

	GA grubu		GA+TEA grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
aPTT	30.993	5.201	33.873	5.517	0.152
PT	12.000	0.552	12.113	0.802	0.655
INR	1.0660	0.05	1.0593	0.08	0.789
Trombosit sayısı (/mm ³)	220200.00	70461.95	330866.67	85995.74	0.001***

İTA dakika akım miktarı TEA uygulanan hasta grubunda TEA yapılmayan gruba göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4.4). Ortalama İTA akım miktarı TEA grubunda 56.0±9.0 ml/dk iken, sadece GA uygulanıp TEA yapılmayan hastalarda 39.6±14.0 ml/dk saptanmıştır (p<0.001) (Şekil 4.1.).

Gruplar arasında operasyonun başlangıcından İTA akım ölçümüne kadar geçen süreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05).



Şekil 4.1. İnternal torasik arter dakika akımlarının GA ve GA+TEA gruplarında karşılaştırılması

İTA dakika akım hızının ölçülmesinden hemen önce hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bunun yanında, gruplar arasında nabız hızı değerleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). Tablo 4.4'te iki gruba ait İTA dakika akım ölçümü sırasındaki kan basıncı değerleri verilmiştir.

Tablo 4.4. GA ve GA+TEA gruplarında İTA akım hızı ve ölçüm anındaki hayati bulguları

	GA grubu		GA+TEA grubu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İTA akım ölçüm zamanı (dk)	65.07	12.48	56.47	11.89	0.063
İTA akımı (ml/dk)	39.67	14.01	56.00	9.02	0.001***
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117.67	5.38	120.93	17.33	0.491
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	71.00	9.86	71.33	8.12	0.920
Ortalama kan basıncı (mmHg)	86.520	7.901	87.840	9.505	0.682
Nabız hızı (vuru/dk)	70.20	4.26	70.87	12.71	0.849

Histolojik Bulgular

Orta tip İTA'da yapılan iNOS immün boyanması sonucunda, iNOS immünoreaktivitesi tüm duvar tabakalarında gözlenmiştir. iNOS immün boyanması, deney grubunda (Şekil 2a, b, c) (++++) kontrol grubuna (Şekil 1a, b, c) (+) göre boyanma yoğunluğunda belirgin oranda bir artış gösterdi.

Farklı damar kesitlerinde adenozin immün boyanmasında, kontrol grubu (Şekil 3a, b, c) incelendiğinde, damarın bütün tabakalarında zayıf ve yoğun alanlar (++) şeklinde boyanma görüldü. Deney grubunda (Şekil 4a, b, c) ise, tüm damar tabakaları boyunca artmış bir immün boyanma (+++) gözlemlendi.

Farklı damar kesitlerine uygulanan VEGF immün boyanması, deney grubunda (Şekil 6a, b, c) (+++++) kontrol grubuna (şekil 5a, b, c) göre (++) boyanma yoğunluğunda belirgin bir artış gösterdi. Ayrıca, VEGF immünoreaktivitesi hem kontrol hem de deney grubunda özellikle tunika medya ve intimadaki endotel hücrelerinde belirgin olarak gözlemlendi.

Histolojik incelemelere ait mikroskopik bulgular

Gruplardan alınan İTA distal segmentleri ile yapılan iNOS immün boyamalarının karşılaştırılması Resim 4.1’de sunulmuştur.

Kontrol grubu iNOS immün boyama

Şekil 1a. Kontrol grubundan alınan kesitlere uygulanan iNOS immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında az yoğunlukta (+) immün boyanma dikkati çekmektedir, x40.

Şekil 1b. Aynı kontrol grubundan alınan kesitlerin büyük büyütme ile çekilmiş resim. Arter duvarının tüm tabakalarında az yoğunlukta (+) immün boyanma izlenmektedir, x 100.

Şekil 1c. Aynı kontrol grubundan alınan kesitlerin büyük büyütme ile çekilmiş resim. Arter duvarın tüm tabakalarında az yoğunlukta (+) immün boyanma görülmektedir, x 400.

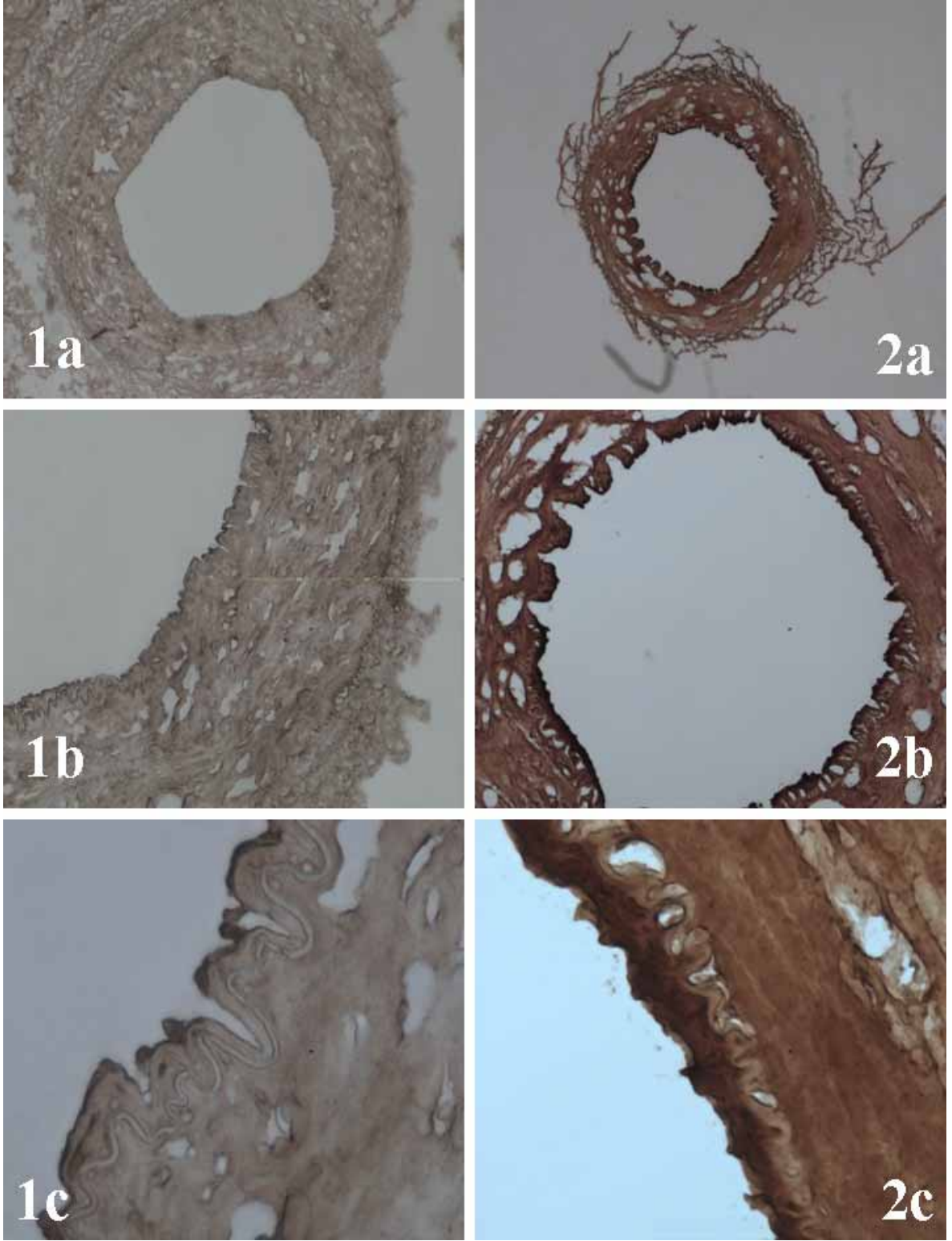
Deney grubu iNOS immün boyama

Şekil 2a. Deney grubundan alınan kesitlere uygulanan iNOS immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (++++) belirgin bir artış dikkati çekmektedir, x40.

Şekil 2b. Aynı deney grubundan alınan kesitlere uygulanan iNOS immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (++++) belirgin bir artış izlenmektedir, x100.

Şekil 2c. Aynı deney grubundan alınan kesitlere uygulanan iNOS immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (++++) belirgin bir artış izlenmektedir, x400.

Resim 4.1. İTA'nın distal segmentleri ile yapılan iNOS immün boyamanın karşılaştırılması.



Gruplardan alınan İTA distal segmentleri ile yapılan adenozin immün boyamalarının karşılaştırılması Resim 4.2’de sunulmuştur.

Kontrol grubu adenozin immün boyama

Şekil 3a. Kontrol grubundan alınan kesitlere uygulanan adenozin immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında hafif düzeyde (++) boyanma dikkati çekmektedir, x40.

Şekil 3b. Aynı kontrol grubundan alınan kesitlerin büyük büyütme ile çekilmiş resim. Arter duvarının tüm tabakalarında hafif düzeyde (++) boyanma görülmektedir, x100.

Şekil 3c. Aynı kontrol grubundan alınan kesitlerin büyük büyütme ile çekilmiş resim. Arter duvarının tüm tabakalarında hafif düzeyde (++) boyanma izlenmektedir, x400.

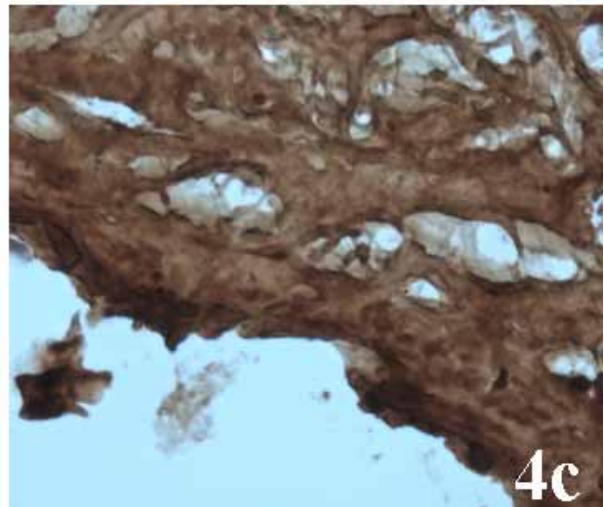
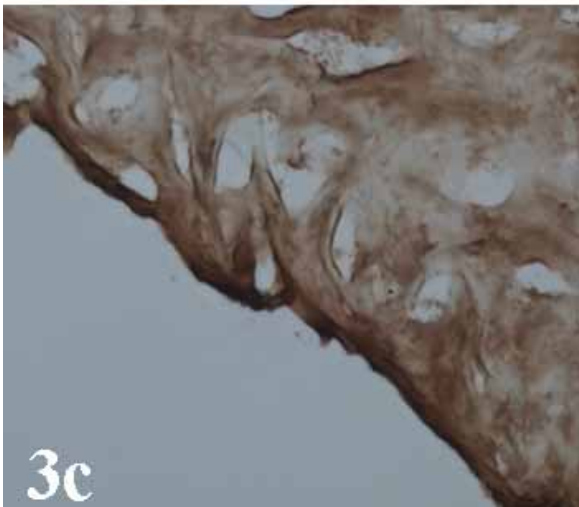
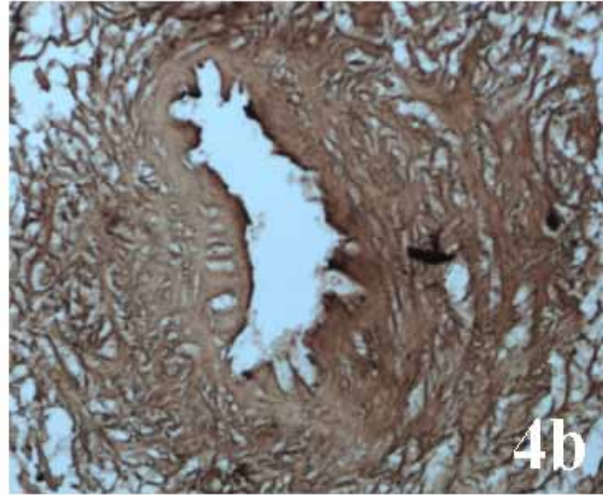
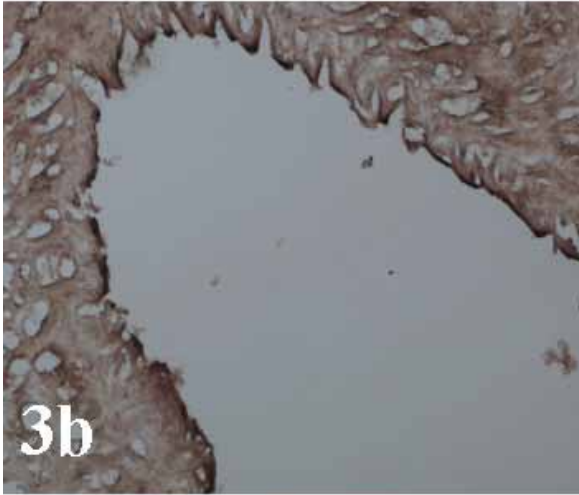
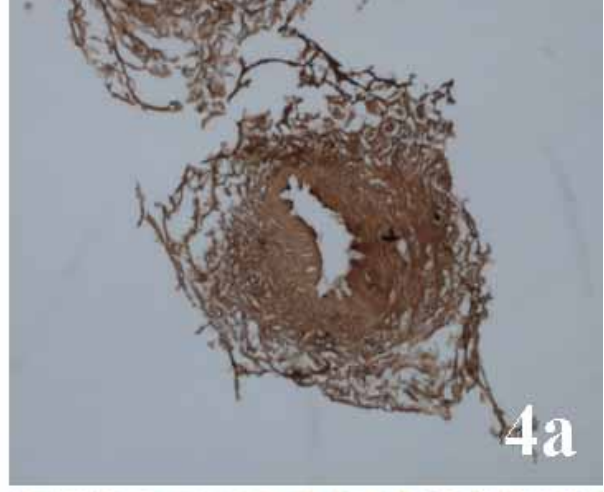
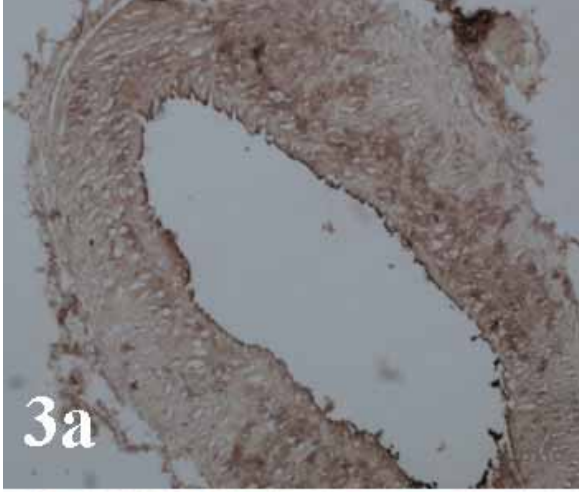
Deney grubu adenozin immün boyama

Şekil 4a. Deney grubundan alınan kesitlere uygulanan adenozin immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (+++) artış dikkati çekmektedir, x40.

Şekil 4b. Aynı deney grubundan alınan kesitlere uygulanan adenozin immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (+++) artış izlenmektedir, x100.

Şekil 4c. Aynı deney grubundan alınan kesitlere uygulanan adenozin immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (+++) artış izlenmektedir, x400.

Resim 4.2. İTA'nın distal segmentleri ile yapılan adenozin immün boyamanın karşılaştırılması.



Gruplardan alınan İTA distal segmentleri ile yapılan VEGF immün boyamalarının karşılaştırılması Resim 4.3'te sunulmuştur.

Kontrol grubu VEGF immün boyama

Şekil 5a. Kontrol grubundan alınan kesitlere uygulanan VEGF immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında hafif boyanma (++) dikkati çekmektedir, x40.

Şekil 5b. Aynı kontrol grubundan alınan kesitlerin büyük büyütme ile çekilmiş resim. Arter duvarının tüm tabakalarında hafif (++) boyanma görülmektedir. x100.

Şekil 5c. Aynı kontrol grubundan alınan kesitlerin büyük büyütme ile çekilmiş resim. Arter duvarının tüm tabakalarında hafif (++) boyanma izlenmektedir, x400.

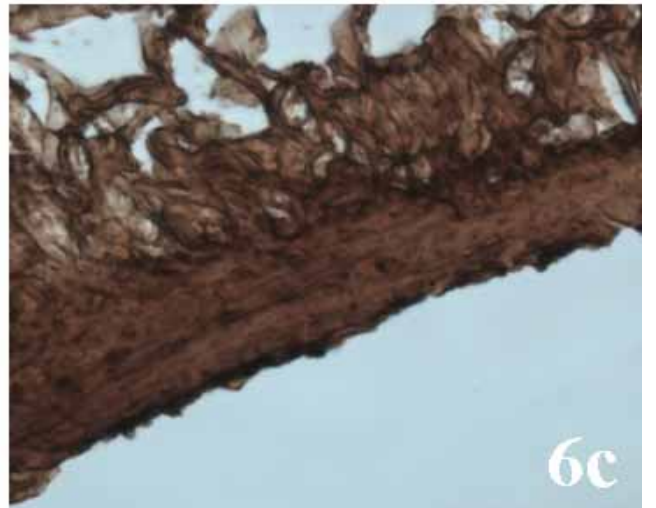
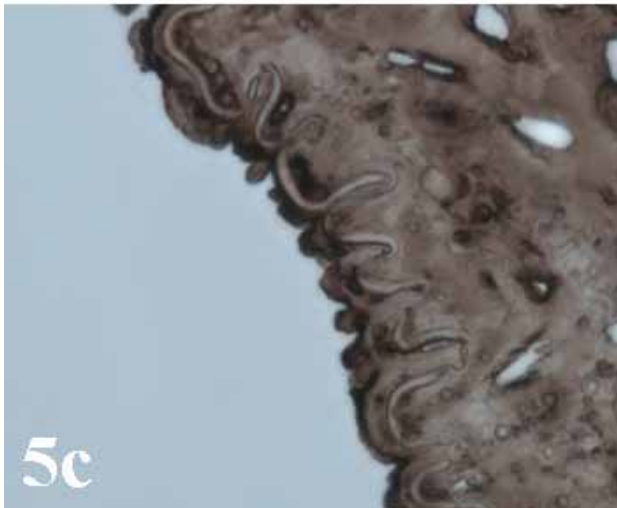
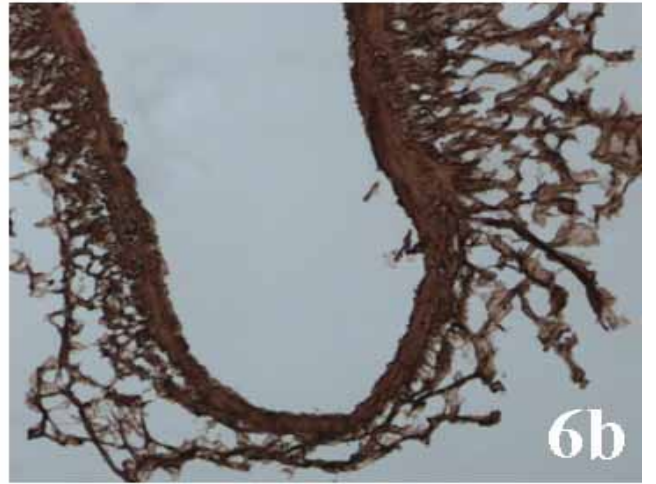
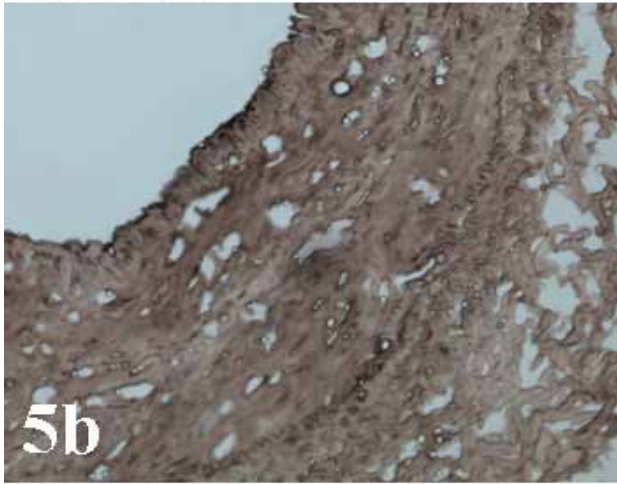
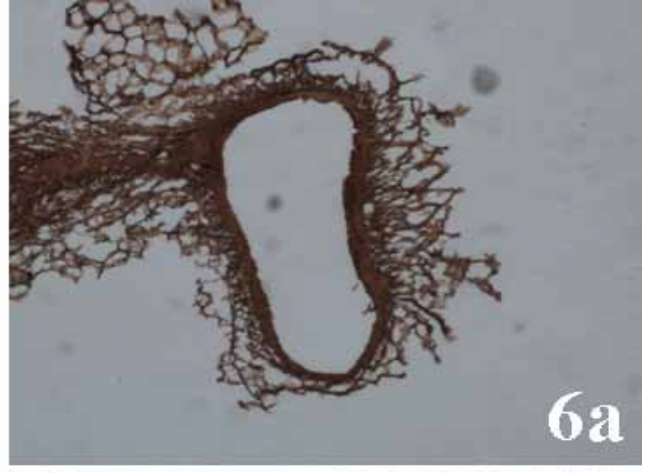
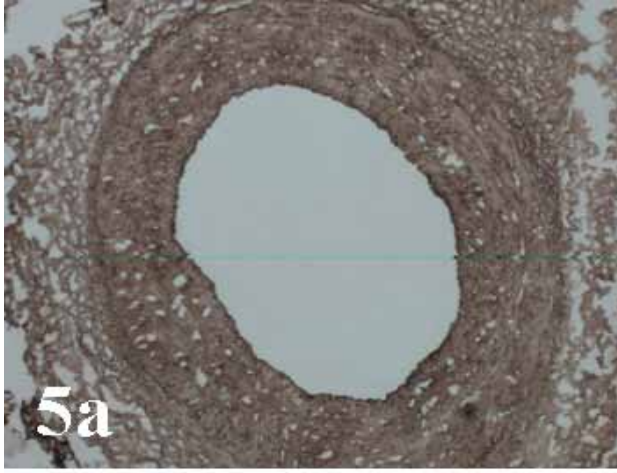
Deney grubu VEGF immün boyama

Şekil 6a. Deney grubundan alınan kesitlere uygulanan VEGF immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (++++) belirgin artış izlenmektedir, x40. Ayrıca, VEGF immünoreaktivitesi hem kontrol hem de deney grubunda özellikle tunika medya ve intimadaki endotel hücrelerinde belirgin olarak gözlemlendi.

Şekil 6b. Aynı deney grubundan alınan kesitlere uygulanan VEGF immün boyanma görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (++++) belirgin artış izlenmektedir, x100.

Şekil 6c. Aynı deney grubundan alınan kesitlere uygulanan VEGF immün boyanma görünmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (++++) belirgin artış izlenmektedir, x400.

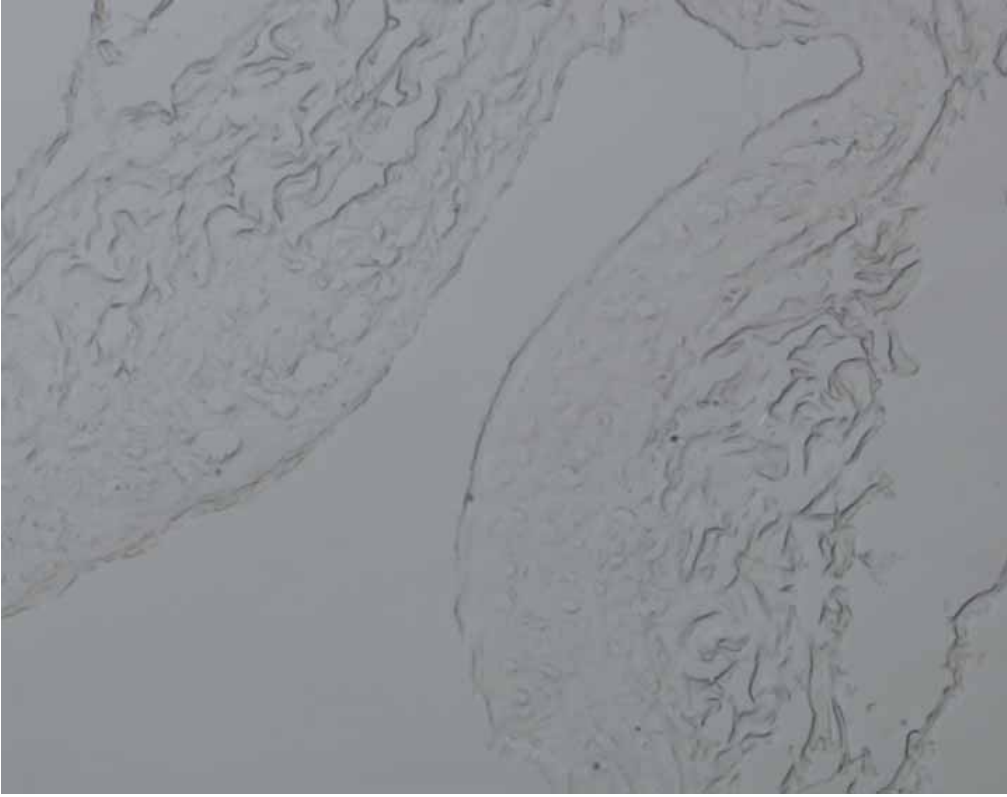
Resim 4.3. İTA'nın distal segmentleri ile yapılan VEGF immün boyamanın karşılaştırılması.



Negatif kontrol grubu

İTA segmentine ait boyama negatif kontrol örneği Resim 4.4'te sunulmuştur.

Resim 4.4. Negatif kontrol grubu. Damar duvarındaki bütün tabakalarda zayıf boyanma izlenmektedir, x100



5. TARTIŞMA

İnternal torasik arter koroner bypass cerrahisinde uzun dönem açıklık oranı en yüksek olan otojen bir grefttir (58). Bu greftin diğer alternatif greftlere fizyolojik olarak üstünlüğü İTA'nın endotel tabakasının gelişmiş vazodilatasyon özelliği ile açıklanmaktadır (1). İTA akımının perioperatif dönemde iskemik miyokardın ihtiyaçlarını karşılayacak kadar yüksek olması koroner bypass operasyonları sonrasında miyokardiyal iskemi ve buna bağlı postoperatif komplikasyonların önlenmesinde son derece önemlidir (2). İTA spazmına bağlı greft yetersizliğinin önlenmesi amacıyla günümüzde çeşitli vazodilatör ajanlar perioperatif dönemde topikal ya da intraluminal olarak kullanılmaktadır. TEA'nın perioperatif kullanımının kalp cerrahisinde pek çok potansiyel yarar sağladığı bilinmektedir (47, 59). Ancak, TEA'nın İTA kan akımı üzerine etkilerini gösteren bir çalışma henüz bildirilmemiştir.

Perioperatif dönemde İTA kan akımını ve buna bağlı olarak hastaların postoperatif seyrini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar arasında hastaların ameliyat öncesi morbiditeleri, kullanılan ilaçlar, kardiyak fonksiyonlar ve cerrahi sırasındaki hemodinamik durumlar yer alır. Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri ve ejeksiyon fraksiyonları iki grup arasında benzerdir. Ameliyat öncesinde İTA dakika akımını etkilemesi muhtemel ilaçlar arasında GA ile GA+TEA grupları arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir. Bunun yanında, İTA akım miktarı ölçümünün yapıldığı süre içinde hastaların nabız hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri bakımından hasta grupları benzerdir.

İTA, miyokardiyal revaskülarizasyonda uzun süreli açıklık oranıyla en çok tercih edilen grefttir (58). Buna rağmen İTA spazmı akut iskemiye ve düşük greft açıklığına yol açabilen ciddi bir problemdir. İTA spazmının nedeni halen kesin olarak ortaya konabilmiş değildir. Endotel hasarı, plazma norepinefrin, tromboksan A2 ve endotelin düzeyinde artış ile alfa reseptörlerin uyarılması arteriyel greft spazmının oluşumundan sorumlu tutulmaktadırlar. Kardiyak cerrahi sırası ve sonrasında arteriyel greft spazmını gidermek ve aynı zamanda İTA

akımını arttırmak için birçok ajan topikal ve sistemik olarak kullanılmaktadır. Bunların arasında nitrogliserin, kalsiyum kanal blokerleri, fosfodiesteraz inhibitörleri ve papaverinin efektif olduğu gösterilmiştir (60–64). Ayrıca stellat ganglion blokajının da vazospazmı çözücü yanı ortaya konmuştur (65–67). Şimdiye kadar yayınlanmış çalışmaları incelediğimizde gördük ki, GA'ya ek olarak uygulanan TEA'nın İTA kan akımı üzerine etkisini araştıran ilk çalışmadır. Bulgular bölümünde ortaya koyduğumuz gibi çalışmamızda demografik özellikleri, ortalama arteriyel basınçları ve İTA ölçümüne kadar geçen süreleri arası anlamlı fark bulunmayan iki hasta grubumuzda İTA dakika akım miktarının TEA uygulanan hasta grubunda TEA yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğunu gördük (Tablo 4.4). Her ne kadar sınırlı sayıda hasta üzerinde çalışabilmiş olsak da TEA'nın arteriyel vazodilatatör etkisi ile İTA dakika akımını arttırdığını ortaya koyabildiğimizi düşünmekteyiz.

Kan akımı yetersiz olan İTA'nın koroner bypass cerrahisinde kullanımı ameliyat sonrası İTA'ya bağlı kardiyak hipoperfüzyona sebep olabilir (68, 69). Düşük kan akımlı İTA veya İTA'nın postoperatif spazma yatkınlığı hipoperfüzyona bağlı kardiyak morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. İTA'ya bağlı koroner hipoperfüzyon sendromu genellikle kardiyopulmoner bypass'tan 30–40 dakika sonra ya da yoğun bakım takipleri sırasında gelişebilir (70). Operasyon sırasında İTA'ya topikal veya intraluminal olarak uygulanabilen papaverinin yarı ömrü 0,5–2 saat arasında değişir (70). İntravenöz nitrogliserinin plazma yarı ömrü ise yaklaşık 3–4 dakikadır (71). Aynı şekilde kalsiyum kanal blokerlerinden intravenöz uygulanan diltiazemin yarı ömrü de 2–9 dakikadır (71). Bu üç ajan İTA ve koroner arter spazmını önlemek amacıyla koroner bypass cerrahisinde operasyon sırasında en sık kullanılan ajanlardır (72). Ancak plazma yarı ömürleri, dolayısıyla etki süreleri kısadır(70–72). İTA spazmını engellemek amacıyla nitrogliserin ve diltiazemin intraoperatif ve postoperatif devamlı infüzyonunun uygulanması gerekmektedir. Papaverin ise ancak intraoperatif olarak

kullanılabilmektedir. Plazma yarı ömrünün kısa olması dolayısıyla etki süresinin kısalığı nedeniyle postoperatif İTA spazmını engellemede bize yardımcı olamamaktadır (70). Yapılan çalışmalar postoperatif nitrogliserin infüzyonunun diltiazem infüzyonuna oranla daha üstün olduğu yönündedir. İntravenöz nitrogliserinin intravenöz diltiazeme göre İTA üzerindeki vazorelaksan etkisi belirgin derecede yüksek bulunmuştur (73). Düşük kardiyak output, tam kalp bloğu ve sinüs bradikardisi gelişme riski postoperatif dönemde ilk 24 saat intravenöz diltiazem kullanılan hastalarda aynı şartlarda nitrogliserin kullanılanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, intravenöz diltiazem infüzyonu, nitrogliserin ve TEA'da kullanılan bupivakaine göre daha maliyetlidir (74). Bunların yanında diltiazemin güçlü kardiyoprotektif etkinliği bilinmektedir (73). Yapılan çalışmalarda TEA'nın kardiyoprotektif etkisi de belirgin ve etkili olarak tanımlanmıştır (16, 21). İntravenöz nitrogliserinin hipotansif etkileri TEA'da kullanılan bupivakaine benzerdir (16, 21). Bu bilgilerin ışığında TEA'nın vazodilatasyon ve İTA kan akımı üzerine etkileri açısından nitrogliserin, diltiazem ve papaverinle karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. TEA uygulamasında hastaya verilen bupivakainin yarılanma ömrü 2,7 saattir. Postoperatif ilk 24 saat sürekli infüzyon şeklindeki TEA uygulamamız da bupivakainin efektif plazma konsantrasyonunun devamını sağlamaktadır. Buradan yola çıkarak koroner bypass ameliyatları sırasında ve sonrasında TEA infüzyonu ile ameliyattan sonra İTA spazmını engellenebileceğini düşünüyoruz. Bu çalışmamızda TEA infüzyonunu ilk 24 saat uyguladık, ancak bu infüzyon dozu titre edilerek daha uzun yoğun bakım takibi gereken hastalarda İTA spazmını önlemek için profilaktik olarak da kullanılabilir. Bu sayede postop dönemde yüksek inotrop desteği alan ve kardiyak fonksiyonları düşük olan hastalarda TEA uygulamasının fayda sağlayabileceğini söyleyebiliriz.

Sempatik sistemde α ve β olmak üzere iki ana adrenoseptör ve bu reseptörlerin alt grupları vardır. İTA'da sempatik aktivite bu reseptörlerden esas olarak α -reseptör alt tipleri

aracılığıyla sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda sempatik aktivitenin artmışına bağlı vazokonstriktör cevap ya da vazospazmın α 1-adrenoseptörler aracılığıyla olduğu gösterilmiştir (12–14). TEA ile C5 ve T5 arasında epidural blokaj sağlanarak torasik bölgede sempatik sistem uyarıları engellenebileceği bildirilmiştir (15). Buradan yola çıkarak, TEA'nın İTA üzerinde muhtemel vazodilatatör etkisini operasyon sırasında İTA dakika kan akımını ölçerek ortaya koymaya çalıştık. Çalışmamızda GA'ya ilave uygulanan T1-T5 arasında uygulanan TEA'nın hastalarda ameliyat sırasında ölçülen İTA dakika kan akım miktarını anlamlı olarak arttırdığını saptadık. İTA dakika akım miktarı TEA uygulanan hasta grubunda 56.0 ± 9.0 ml/dk iken, sadece GA uygulanıp TEA yapılmayan hastalarda 39.6 ± 14.0 ml/dk saptanmıştır. TEA uygulamasının sempatik aktivitenin blokajına sebep olduğunu ve İTA dakika akım miktarını arttırdığını düşünüyoruz.

Adenozin proangiojenik pürin nükleosidi olup iskemik ve hipoksik dokulardan salınır (75, 76). Dört adenozin reseptör alt-tiplerinden (A1, A2, A3, A4), A2 ve A3'ün anjiyogenezi tetiklediği daha önceden bildirilmiştir. Endotel hücrelerindeki A2'nin uyarılması proliferasyon ve tüp oluşumunu sağlarken, A2 ve A3 reseptörlerinin inflamatuvar hücrelerde uyarılması anjiyojenik faktörlerin oluşmasına aracılık eder. Adenozin A2B reseptörlerini uyararak artmış anjiyojenik büyüme faktörlerinin ekspresyonu ile neovaskülarizasyonu sağlar (77). Yapılan birçok çalışma adenozinin doku oksijenizasyonunu arttırmada uzun dönem etkilerinin de bulunduğunu desteklemektedir. Adenozin ve adenozin agonistlerinin, domuz aortasında, domuz koroner venüllerinde ve insan umbilikal venlerinde doza bağımlı olarak endotel hücre proliferasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (76). Yeni çalışmalar adenozinin insanlarda VEGF protein salınımı ve tavuk embriyolarında mRNA salınımını arttırdığı da gözlenmiştir (yayınlanmamış gözlem). Bu sebeple, birçok araştırmacı adenozin aracılı VEGF salınımının adenozinin anjiyojenetik etkilerini açıklayabileceğini düşünmüştür. Buna rağmen, adenozinin anjiyogenezisi sekonder araçlar ya da hücre içi yollarla da

uyarabileceği mümkündür (78, 79). Adenozin agonistleri VEGF salınımını A2B reseptörleri üzerinden indükleyebilir. Hipoksik ortama maruz kalan insan endotel ve düz kas hücreleri bu sayede adenozine VEGF cevabını sağlayabilir. Çalışmamızdaki farklı damar kesitlerinde anti-adenozin A2b reseptör antikoru ile yapılan immün boyanmasında, GA grubu incelendiğinde, damarın bütün tabakalarında zayıf ve yoğun alanlar (++) şeklinde boyanma görüldü. GA+TEA grubunda ise, tüm damar tabakaları boyunca artmış bir immün boyanma (+++) gözlemlendi. Bu bulgumuzdan yola çıkarak TEA'nın, İTA endotel ve çevresindeki düz kas hücrelerinden adenozin salınımını arttırdığını söyleyebiliriz. Artmış adenozin salınımının VEGF sentezini artırarak NO üzerinden İTA'da vazodilatasyonu tetikleyebileceğini düşünüyoruz.

Kardiyovasküler sistemde NO bazal vasküler tonusu düzenleyen, trombosit aktivasyonunu engelleyen, lökosit aktivasyonunu sınırlandıran ve miyokardiyal kontraktileti düzenleyen hücreler arası ve hücre içi bir aracıdır (80). NO kısa ömürlü bir radikal olup vazorelaksasyonda rol almaktadır. Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi hücre çeşidine özel bir enzim olup NO sentezini katalize eder. NOS'un tariflenen 3 ayrı izoformu vardır: nöral NOS (nNOS, tip 1) (81), inducible NOS (iNOS, tip 2) (82), ve endotelial NOS (eNOS, tip 3) (83, 84). Bu çalışmada NO sentezini arttıran ve vazodilatasyonu sağlayan iNOS enzim boyaması yapılarak İTA vazodilatasyonu değerlendirildi. iNOS diğer iki NOS enziminden farklı olarak Ca²⁺/calmodulin kompleksin sayesinde bağımsız olarak aktiflenir ve salınımı çeşitli transkripsiyon faktörleri tarafından hassas bir şekilde kontrol edilir. iNOS hemen hemen tüm hücrelerden sitokin stimülasyonu ile salgılanmaktadır (85). Bunun dışında cAMP ve cGMP aracılığı ile de iNOS sentezinin indüklendiği bildirilmiştir (86, 87). Genel anestezide ilave uygulanan TEA'nın operatif stresi ve buna bağlı olarak immün sistem yanıtını ile sitokin salınımını etkilediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (88). Bunun yanında, sitokin uyarısının yokluğunda damar düz kas hücre kültürlerinde cAMP artışının iNOS mRNA ve protein

salınımını arttırdığı da bildirilmiştir (86, 89). Ayrıca, inflamatuvar sitokinlerin iNOS salınımına cAMP artışı yoluyla sinerjistik etkileri de olabilmektedir (87). Çalışmamızda orta tip İTA kesitlerinde yapılan iNOS immün boyanması sonucunda, iNOS immünoreaktivitesi tüm duvar tabakalarında gözlenmiştir. iNOS immün boyanması, GA+TEA grubunda (++++) GA grubuna (+) göre boyanma yoğunluğunda belirgin oranda bir artış gösterdi. Bu bulgular eşlinde GA'ya ilave TEA uygulamasının İTA damar duvarında iNOS enzimini tetiklediği ve NO sentezini arttırarak İTA vazodilatasyonunu sağladığını düşünüyoruz.

VEGF endotel hücreleri üzerine potent bir mitojendir ve endotel hücre proliferasyonu, anjiyojenez ve kapiller geçirgenliği indükler (90–93). Bu mediyatör oksijen ve diğer besin maddelerindeki yetersizliğe bağlı olarak iskemik dokulardan, hızlı büyüme gösteren dokulardan veya metabolik hızı çok yüksek olan dokulardan fizyolojik ve patolojik durumlarda salınır (75, 94). Sağlıklı hayvanlarda yapılan çalışmalarda VEGF salınımının negatif feedback yolu ile kontrol edildiği gösterilmiştir (94). VEGF'nin hayvanlarda yapılan bir çalışmada belirgin vasorelaksasyona sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca, NOS aktivasyonu ile NO salınımına yol açtığı da görülmüştür (95). Koroner arterler üzerinde ise endotel-bağımlı gevşetici faktör salınımını arttırdığı saptanmıştır (91, 96, 97). In vitro çalışmalarda VEGF'nin endotel hücrelerinden NO salınımını uyardığı saptanmıştır (98). VEGF salınımı arter duvarlarında vazodilatasyona sebep olur ve damar geçirgenliğini arttırır (91, 98). Bu etkiler arteriyol ve venül dilatasyonu üzerinden gerçekleşir (99). Bu çalışmada farklı İTA kesitlerine uygulanan VEGF immün boyanması, TEA+GA grubunda GA grubuna göre boyanma yoğunluğunda belirgin bir artış gösterdi. Ayrıca, VEGF immünoreaktivitesi hem kontrol hem de deney grubunda özellikle tunika medya ve intimadaki endotel hücrelerinde belirgin olarak gözlendi. Bu sebeple TEA'nın VEGF salınımını arttırdığı ve vazodilatasyona sebep olarak İTA akım miktarını arttırdığını düşünüyoruz.

Koroner arter hastalarında TEA'nın kalp hızını, kardiyak debiyi ve sistemik vasküler direnci azalttığı bilinmektedir (100). Kardiyak sempatik afferent ve efferent lifler T1-T5 arasından çıkarlar. Sempatik afferent sinirlerle kardiyak ağrı ve anjina algılanır. Kardiyak efferent sinir lifleri ise miyokard ve koroner arterleri inerve ederek koroner kan akımını ve miyokardiyal fonksiyonları etkilerler (25). Bu sinir liflerinin uyarılması koroner vazokonstriksiyonu tetiklediği, ve koroner kan akımı ile miyokard ihtiyacı arasındaki dengeyi bozarak iskemiye sebep olduğu bildirilmiştir (46, 101). Diğer yandan, yapılan çalışmalarda T1-T5 arasında TEA uygulanması ile oluşan kardiyak sempatektominin miyokardiyal kan akımını arttırarak miyokardiyal stunning'e direnci arttırdığı ve kardiyak morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (16, 102–104). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde T1-T5 arasında uygulanan TEA infüzyonu ameliyat sonrası ilk 24 saat devam edildi. Hastalar her ne kadar ameliyat öncesi ek morbiditesi olmayan ve kardiyak fonksiyonları açısından iyi seçilmiş olsa da, ameliyat sonrası takiplerimizde herhangi bir iskemik komplikasyon yaşanmadı. Bu durumu TEA'nın İTA vazodilatasyonuna sebep olduğu ve yeterli koroner kan akımını sağladığı şeklinde yorumlayabiliriz.

Çalışma kurulumumuzda çeşitli faktörler bizi bilimsel anlamda ikileme düşürmüş olabilir. Bu çalışmada TEA'nın uygulanabileceği hastaları seçerken birçok faktörü göz önüne aldık. Bu durum, çalışma sonuçlarımızı sınırlandırıcı bir başka faktör olarak kabul edilebilir. Materyal ve Metod bölümünde ortaya konduğu gibi TEA açısından kontrendikasyonu olan hastalar bu çalışma dışında tutuldular. Bu hastalar geçirilmiş servikal ya da üst torakal operasyon ve enfeksiyon, vertebral deformite, ilaç duyarlılığı, madde bağımlılığı, kognitif fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon parametreleri bozuk ya da kanama diyatezi olanlardı. Bunlara ek olarak kötü ventrikül fonksiyonlu ve ileri derecede obez hastalar da çalışma dışında tutuldular. Bunun yanında hasta sayısının gruplarda sınırlı oluşu da sonuçlarımız açısından bir kısıtlayıcı faktördür. Ayrıca, bu çalışmada immün boyama sonuçlarının

değerlendirilmesi histologlar tarafından görsel olarak yapılmıştır. Her ne kadar karşılaştırmamızda anlamlı farklar olsa da bu çalışmamızın objektif ölçütlere uyumu açısından bir kısıtlama olmuştur.

6. SONUÇ

Sonuç olarak GA'ya ilave olarak uygulanan TEA, İTA kan akımını anlamlı olarak arttırmaktadır. İTA kan akımındaki artışın VEGF, iNOS ve Adenozin gibi vazoaaktif ajanlar aracılığıyla olduğunu düşünmekteyiz.

Buradan yola çıkarak TEA'nın arteriyel greft vazospazmının oluşmasını engellemede ya da oluşan spazmı gidermede az sayıda yan etkisi ile özellikle polifarmasiden kaçınmak isteyebileceğimiz yaşlı hasta grubunda alternatif bir yöntem olarak kabul edilebileceğini söyleyebiliriz.

Bu çalışmada GA'ya ilave olarak uygulanan TEA'yı koroner bypass cerrahisi uygulanacak hastaların sadece sınırlı bir kısmında uyguladık. Daha geniş sayılı randomize bir çalışma ile TEA'nın İTA akımı üzerine etkilerinin daha belirgin olarak ortaya konabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. He GW, Yang C-Q. Comparison among arterial grafts and coronary artery. An attempt at functional classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:707–15.
2. Sarabu MR, McClung JA, Fass A, Reed GR. Early postoperative spasm in left internal mammary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1987;44:199–200.
3. Arnaudov D, Cohen AJ, Zabeeda D, et al. Effect of systemic vasodilators on internal mammary flow during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1816–19.
4. Lobato EB, Urdaneta F, Martin TD, et al. Effects of milrinone versus epinephrine on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;1:9–11.
5. Janelle GM, Urdaneta F, Martin T, et al. Effects of calcium chloride on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;1:4–8.
6. Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, et al. Comparison of systemic vasodilators: Effects on flow in internal mammary and radial arteries. *Ann Thorac Surg* 2001;71:138–41.
7. Chamiot-Clerc P, Copie X, Renaud JF, et al. Comparative reactivity and mechanical properties of human isolated internal mammary and radial arteries. *Cardiovasc Res* 1998;37:811–19.
8. Desborough JP. Thoracic epidural analgesia in cardiac surgery. *Anaesthesia* 1996;51:805-7.
9. Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:156-61.

10. Swenson JD, Hullander RM, Wingler K, Leivers D. Early extubation after cardiac surgery using combined intrathecal sufentanil and morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:509-14.
11. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, Lomsky M, Strömblad SO, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990;71:625-30.
12. He GW, Shaw J, Hughes CF, et al. Predominant alpha1-adrenoceptor-mediated contraction in the human internal mammary artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:256–63.
13. Bevilacqua M, Vago T, Monopoli A, et al. Alpha1-adrenoceptor subtype mediates noradrenaline-induced contraction of the human internal mammary artery: Radioligand and functional studies, *Cardiovasc Res* 1991;25:290-94.
14. Weinstein JS, Grossman W, Weintraub RM, et al. Differences in alpha-adrenergic responsiveness between human internal mammary arteries and saphenous veins. *Circulation* 1989;79:1264–70.
15. Buckley FP: Regional anesthesia with local anesthetics, in Loeser JD (ed): *Bonica's Management of Pain* (ed 3). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1893–1952.
16. Gonca S, Kiliçkan L, Dalçik C, Dalçik H, Bayindir O. The cardioprotective effects of thoracic epidural anesthesia are induced by the expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in cardiopulmonary bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007;48:93-102.
17. Ming-Hui Liu, MD, Hongkui Jin, MD, H. Storm Floten, MD, Zhev Ren, MD, Anthony P. C. Yim, MD, Guo-Wei He. Vascular Endothelial Growth Factor-

Mediated, Endothelium-Dependent Relaxation in Human Internal Mammary Artery. *Ann Thorac Surg* 2002;73:819–24.

18. Wei W, Chen ZW, Yang Q, Jin H, Furnary A, Yao XQ, Yim AP, He GW. Vasorelaxation induced by vascular endothelial growth factor in the human internal mammary artery and radial artery. *Vascul Pharmacol* 2007;46:253–9.
19. Malinowski M, Deja MA, Gołba KS, Roleder T, Biernat J, Woś S. Perivascular tissue of internal thoracic artery releases potent nitric oxide and prostacyclin-independent anticontractile factor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:225–31.
20. Riksen NP, Rongen GA, Yellon D, Smits P. Human in vivo research on the vascular effects of adenosine. *Eur J Pharmacol* 2008;585:220-7. Review.
21. Gonca S, Kiliçkan L, Dalçik C, Dalçik H, Bayindir O. The cardioprotective effects of thoracal epidural anesthesia are induced by the expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in cardiopulmonary bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007;48:93-102.
22. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Anatomy of spinal (subarachnoid) neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. 2nd edition, Lippincott, 1988, 215-220.
23. Morgan GE, Mikhail JMS. Anatomy of spinal, epidural and caudal blocks. *Clinical anesthesia* 2nd edition, Appleton and Lange 1996;211-213.
24. Morgan GE, Mikhail JMS. Physiology of spinal, epidural and caudal blocks, *Clinical Anesthesia* 2nd edition, Appleton and Lange 1996;214-219.
25. Feigil EO. Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983;63:1-205.
26. Rooke GA, Freund PR, Jacobson AF. Hemodynamic response and change in organ blood volume during spinal anesthesia in elderly men with cardiac disease. *Anesth Analg* 1997 Jul;85(1):99-105.

27. Inrona R, Yodlowski E, Pruett J, Montano N, Porta A, Crumrine R. Sympathovagal effects of spinal anesthesia assessed by heart rate variability analysis. *Anesth Analg* 1995;80:315-21.
28. Kimura T, Komatsu T, Hirabayashi A, Sakuma I, Shimada Y. Autonomic imbalance of the heart during total spinal anesthesia evaluated by spectral analysis of heart rate variability. *Anesthesiology* 1994;80:694-8.
29. Hoar PF, Hickey RF, Ullyot DJ. Systemic hypertension following myocardial revascularization. A method of treatment using epidural anesthesia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:859-64.
30. el-Baz N, Goldin M. Continuous epidural infusion of morphine for pain relief after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:878-83.
31. Karagoz HY, Sönmez B, Bakkaloglu B, Kurtoglu M, Erdinç M, Türkeli A, Bayazit K. Coronary artery bypass grafting in the conscious patient without endotracheal general anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2000;70:91-6.
32. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Pontén J, Waagstein F, Ricksten SE. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1990;73:840-7.
33. Kirnö K, Friberg P, Grzegorzczak A, Milocco I, Ricksten SE, Lundin S. Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth Analg* 1994;79:1075-81.
34. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, Lomsky M, Strömblad SO, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990;71:625-30.

35. Olausson K, Magnusdottir H, Lurje L, Wennerblom B, Emanuelsson H, Ricksten SE. Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris. *Circulation* 1997;96:2178-82.
36. Liem TH, Booij LH, Hasenbos MA, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part I: Hemodynamic results. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:148-55.
37. Moore CM, Cross MH, Desborough JP, Burrin JM, Macdonald IA, Hall GM. Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995;75:387-93.
38. Fawcett WJ, Edwards RE, Quinn AC, MacDonald IA, Hall GM. Thoracic epidural analgesia started after cardiopulmonary bypass. Adrenergic, cardiovascular and respiratory sequelae. *Anaesthesia* 1997;52:294-9.
39. Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:156-61.
40. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Christensen O, Levang OW, Gisvold SE. Effects of thoracic epidural analgesia on pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:859-65; discussion 866.
41. Desborough JP. Thoracic epidural analgesia in cardiac surgery. *Anaesthesia* 1996;51:805-7.
42. Tenling A, Joachimsson PO, Tydén H, Wegenius G, Hedenstierna G. Thoracic epidural anesthesia as an adjunct to general anesthesia for cardiac surgery: effects on ventilation-perfusion relationships. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:258-64.

43. Swenson JD, Hullander RM, Wingler K, Leivers D. Early extubation after cardiac surgery using combined intrathecal sufentanil and morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:509-14.
44. Liem TH, Booij LH, Gielen MJ, Hasenbos MA, van Egmond J. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 3: Adrenergic responses. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:162-7.
45. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, Kreusch GR, Oparil S. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation*. 1982;66:49-55.
46. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82:1474-506. Review.
47. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:45-64. Review.
48. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, Merrick S, Verrier E. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology* 1992;76:342-53.
49. Tanaka K, Watanabe R, Harada T, Dan K. Extensive application of epidural anesthesia and analgesia in a university hospital: incidence of complications related to technique. *Reg Anesth* 1993;18:34-8.
50. Giebler RM, Scherer RU, Peters J. Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology* 1997;86:55-63.
51. Kane RE. Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1981;60:150-61. Review.

52. Dahlgren N, Törnebrandt K. Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18,000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:872-80.
53. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA 2nd. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature, and discussion of anesthetic implications. *Anesth Analg* 1986;65:1201-7.
54. Borovic ML, Borovic S, Peric M, Vukovic P, Marinkovic J, Todorovic V, Radak D, Lac̃kovic V. The internal thoracic artery as a transitional type of artery: a morphological and morphometric study. *Histol Histopathol* 2010;25:561-576.
55. Toyoshima H, Nasa Y, Hashizume Y, Koseki Y, Isayama Y, Kohsaka Y, Yamada T, Takeo S. Modulation of cAMP-mediated vasorelaxation by endothelial nitric oxide and basal cGMP in vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:543-51 .
56. Rapoport RM, Murad F. Endothelium-dependent and nitrovasodilator-induced relaxation of vascular smooth muscle: role of cyclic GMP. *J Cyclic Nucleotide Protein Phosphor Res* 1983;9:281-96.
57. Dulak J, Józkowicz A, Dembinska-Kiec A, Guevara I, Zdzienicka A, Zmudzinska-Grochot D, Florek I, Wójtowicz A, Szuba A, Cooke JP. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:659-66.
58. 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.
59. Meissner A, Rolf N, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia and the patient with heart disease: benefits, risks, and controversies. *Anesth Analg* 1997;85:517-28. Review.

60. Arnaudov D, Cohen AJ, Zabeeda D, et al. Effect of systemic vasodilators on internal mammary flow during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1816–19.
61. Lobato EB, Urdaneta F, Martin TD, et al. Effects of milrinone versus epinephrine on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;1:9–11.
62. Janelle GM, Urdaneta F, Martin T, et al. Effects of calcium chloride on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;1:4–8.
63. Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, et al. Comparison of systemic vasodilators: Effects on flow in internal mammary and radial arteries. *Ann Thorac Surg* 2001;71:138–141.
64. Chamiot-Clerc P, Copie X, Renaud JF, et al. Comparative reactivity and mechanical properties of human isolated internal mammary and radial arteries. *Cardiovasc Res* 1998;37:811–819.
65. Chester M, Hammond C, Leach A. Long-term benefits of stellate ganglion block in severe chronic refractory angina. *Pain* 2000;87:103–5.
66. Marples IL, Atkinson RE: Stellate ganglion block. *Pain Rev* 2001;8:3–11.
67. Dönmez A, Tufan H, Tutar N, Araz C, Sezgin A, Karadeli E, Torgay A. In vivo and in vitro effects of stellate ganglion blockade on radial and internal mammary arteries. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:729-33.
68. Paterson HS, Jones MW, Baird DK, Hughes CF: Lethal postoperative coronary artery spasm. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1571-1573.
69. Jones EL, Lattouf OM, Weintraub WS. Catastrophic consequences of internal mammary artery hypoperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:902–7.

70. Nili M, Stamler A, Sulkes J, Vidne BA. Preparation of the internal thoracic artery by vasodilator drugs: is it really necessary? A randomized double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:560–3.
71. Cooper GJ, Wilkinson GAJ, Angelini GD. Overcoming perioperative spasm of the internal mammary artery: which is the best vasodilator? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:465–8.
72. Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, Ezra S, Schachner A, Cohen AJ. Comparison of systemic vasodilators: effects on flow in internal mammary and radial arteries. *Ann Thorac Surg* 2001;71:138–41.
73. Shapira OM, Xu A, Vita JA, Aldea GS, Shah N, Shemin RJ, Keaney JF Jr. Nitroglycerin Is Superior To Diltiazem As A Coronary Bypass Conduit Vasodilator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:906-11.
74. Shapira OM, Alkon JD, Macron DS, Keaney JF Jr, Vita JA, Aldea GS, Shemin RJ. Nitroglycerin Is Preferable to Diltiazem for Prevention of Coronary Bypass Conduit Spasm. *Ann Thorac Surg* 2000;70:883–9.
75. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev* 1997;18:4 –25.
76. Adair TH. An Emerging Role for Adenosine in Angiogenesis. *Hypertension* 2004;44:618-620.
77. Shryock J, Belardinelli L. Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Am J Cardiol* 1997;79:2–10.
78. Burnstock G. Purinergic signaling and vascular cell proliferation and death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:364–373.
79. Cronstein BN. Adenosine receptors and wound healing. *Sci World J* 2004;4:1– 8.

80. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:87-104.
81. Knowles RG, Palacios M, Palmer RM, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:5159-62.
82. Marletta MA, Yoon PS, Iyengar R, Leaf CD, Wishnok JS. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry* 1988;27:8706-11.
83. Papapetropoulos A, Rudic RD, Sessa WC. Molecular control of nitric oxide synthases in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1999;43:509-20.
84. Lamas S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel A. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:6348-52.
85. Barbato JE, Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease. *J Vasc Surg* 2004;40:187-93.
86. Boese M, Busse R, Mulsch A, Schini-Kerth V. Effect of cyclic GMP-dependent vasodilators on the expression of inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells: role of cyclic AMP. *Br. J. Pharmacol* 1996;119:707–715.
87. Koide M, Kawahara Y, Nakayama I, Tsuda T, Yokoyama M. Cyclic AMP-elevating agents induce an inducible type of nitric oxide synthase in cultured vascular smooth muscle cells. Synergism with the induction elicited by inflammatory cytokines. *J Biol Chem* 1993;268:24959–966.
88. Kiliçkan L, Yumuk Z, Bayindir O. The effect of combined preinduction thoracic epidural anaesthesia and glucocorticoid administration on perioperative interleukin-10 and hyperglycemia. A randomized trial. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2008;49:87-93.

89. Hirokawa, K., O'Shaughnessy, K., Moore, K., Ramrakha, P., Wilkins, M. R. Induction of nitric oxide synthase in cultured vascular smooth muscle cells: the role of cyclic AMP. *Br. J. Pharmacol* 1994;112:396–402.
90. Banai S, Jaklitsch MT, Shou M, Lazarous DF, Scheinowitz M, Biro S, Epstein SE, Unger EF. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation* 1994;89:2183-9.
91. Métais C, Li J, Li J, Simons M, Sellke FW. Effects of coronary artery disease on expression and microvascular response to VEGF. *Am J Physiol* 1998;275:1411-8.
92. Pearlman JD, Hibberd MG, Chuang ML, Harada K, Lopez JJ, Gladstone SR, Friedman M, Sellke FW, Simons M. Magnetic resonance mapping demonstrates benefits of VEGF-induced myocardial angiogenesis. *Nat Med* 1995;1:1085-9.
93. Harada K, Friedman M, Lopez JJ, Wang SY, Li J, Prasad PV, Pearlman JD, Edelman ER, Sellke FW, Simons M. Vascular endothelial growth factor administration in chronic myocardial ischemia. *Am J Physiol* 1996;270:1791-802.
94. Hang J, Kong L, Gu J-W, Adair TH. VEGF gene expression is upregulated in electrically stimulated rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995;269:1827–1831.
95. McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV Jr, Connolly DT, Robertson DM. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994;344:235-6.
96. Luo Z, Diaco M, Murohara T, Ferrara N, Isner JM, Symes JF. Vascular endothelial growth factor attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 1997;64:993-8.
97. Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol* 1993;265:586-92.

98. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, Kearney M, Chen D, Symes JF, Fishman MC, Huang PL, Isner JM. Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest* 1998;101:2567-78.
99. Laham RJ, Li J, Tofukuji M, Post M, Simons M, Sellke FW. Spatial heterogeneity in VEGF-induced vasodilation: VEGF dilates microvessels but not epicardial and systemic arteries and veins. *Ann Vasc Surg* 2003;17:245-52.
100. Kiliçkan L, Solak M, Bayindir O. Thoracic epidural anesthesia preserves myocardial function during intraoperative and postoperative period in coronary artery bypass grafting operation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2005;46:559-67.
101. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153-84. Review.
102. Rolf N, Van de Velde M, Wouters PF, Möllhoff T, Weber TP, Van Aken HK. Thoracic epidural anesthesia improves functional recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Anesth Analg* 1996;83:935-40.
103. Klassen GA, Bramwell RS, Bromage PR, Zborowska-Sluis DT. Effect of acute sympathectomy by epidural anesthesia on the canine coronary circulation. *Anesthesiology* 1980;52:8-15.
104. Davis RF, DeBoer LW, Maroko PR. Thoracic epidural anesthesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg* 1986;65:711-7.