

KAROTİS VE KORONER ARTER CERRAHİSİNDE EŞ ZAMANLI YAKLAŞIM VE SONUÇLARI

THE RESULTS OF SIMULTANEOUS APPROACH FOR COMBINED CAROTID AND CORONARY ARTERY DISEASES

Dr.Mustafa ERDOĞAN*, Dr.Feragat UYGUR*, Dr.Bülent MEFİE*, Dr.Rıza ASL**, Dr.Birol YAMAK**,
Dr.Bülent KISACIKOĞLU**

*Sani Konukoğlu Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Bölümü, **Anestezi Bölümü, G.Antep

Özet

Amaç: Koroner Arter Cerrahisi sonrası görülen serebrovasküler inme mortalite ve morbidite üzerinde önemli yeri olan bir komplikasyondur. Bu ciddi komplikasyon olasılığının ortadan kaldırılmak amacıyla Ocak 2000 ile Aralık 2004 tarihleri arasında kliniğimizde kombine koroner ve karotis arter cerrahisi uygulanan 58 hastanın erken dönem sonuçları verilmektedir.

Yöntem: Beş yıllık dönem içerisinde koroner bypass cerrahisi yapılmak üzere planlanan ve rutin incelemelerinde karotis arterlerinde ciddi darlık saptanan 58 hastaya kombine cerrahi uygulandı. Hastaların 42'si erkek (% 72), 16'si kadın (% 28) idi. Hastalar postoperatif erken dönemde mortalite ve serebrovasküler inme yönünden takip edildi.

Bulgular: Karotis müdahalesi 36 hastada (% 62) sol karotise, 22 hastada da (% 38) sağ karotis arterine uygulandı. Tamamında karotis arterine endarterektomi uygulanırken, arteriotomi 10 hastada primer, 15 hastada safen ven, 33 hastada dacron veya ePTFE yama ile kapatıldı. Karotis müdahalesi hastaların tümünde koroner cerrahisi öncesi kardiyopulmoner bypassa girilmeden uygulandı. Hastalarda ortalama karotis kros klemp süresi 18 ± 5.7 dakika aorta klemp süresi ise 36 ± 13 dakika, kardiyopulmoner bypass süresi 69 ± 14 olarak gerçekleştirildi. Dört olguda % 6.8 postoperatif geçiçi minör nörolojik defisit gelişti. Postoperatif erken dönemde mortalite ve kalıcı nörolojik sekel görülmedi.

Sonuç: Postoperatif serebrovasküler olay riskini azaltmak veya önlemek amacıyla hastaların tamamı karotis stenoza açısından incelenmelidir. Gerekli duyulan olgularda karotis anjiyografi yapılmalıdır. Karotis endarterektomi ve koroner bypass operasyonunun eş zamanlı uygulanması kritik karotis ve koroner arter darlığı olanlarda tercih edilecek yöntemdir. (Damar Cer Der 2005;14(2):1-6).

Anahtar Kelimeler: Karotis arter cerrahisi, koroner arter baypas, eş zamanlı yaklaşım

Abstract

Purpose: Cerebrovascular stroke which is a serious complication has an important place on the morbidity and mortality after coronary artery surgery. Between January 2000 and December 2004, 58 patients underwent combined coronary and carotid artery surgery.

Methods: During 5 years period, combined surgery were applied to 58 patients who were planned for elective coronary bypass surgery. Among 58 patients, 42 patients (72 %) were male and 16 (28 %) female. All patients were followed up in early postoperative period in terms of mortality and cerebrovascular stroke.

Results: Surgical therapy was carried out for the left carotid artery in 36 patients and the right carotid artery in 22 patients. While endarterectomy was applied in whole patients, arteriotomy was closed primarily in 10 patients, with saphenous vein in 15 patients and with dacron or

ePTFE patch in 33 patients. Carotid artery surgery was performed before coronary bypass procedure in all patients. The mean duration of carotid clamping aortic clamping and total perfusion times were 18 ± 5.7 min., 36 ± 13 min., and 69 ± 14 min. respectively. Postoperative transient minor neurological deficit was developed in 4 (6.8 %) patients. Mortality and major neurologic sequelae was not observed in early the postoperative period.

Conclusion: Carotid arteries should be evaluated in patients who are under risk of postoperative cerebrovascular events before coronary bypass surgery. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary bypass surgery is a method of choice for patients with critical carotid and coronary artery stenoses. (Turkish J Vasc Surg 2005;14(2):1-6).

Keywords: Carotid endarterectomy, coronary artery bypass, combined approach

Dr.Mustafa Bilge ERDOĞAN

Sani Konukoğlu Tıp Merkezi
Kalp ve Damar Cerrahi Bölümü, G.Antep
e-mail : erdoganm2001@yahoo.com
Tel : 0342 32695000 / 279
Mobil : 05326957331
Fax : 0342 3269550

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar içinde halen en sık ölüm nedenlerini miyokard infarktüsü ve serobrovasküler olaylar oluşturmaktadır⁽¹⁾. Tek başına koroner arter cerrahisi veya karotis cerrahisi uygulanan hastalarda, efl zamanlı karotis ve koroner arter hastalığına rastlanma olasılığı yüksektir⁽²⁾. Koroner arter bypass cerrahisi (KABG) uygulanan hastalarda ciddi perioperatif nörolojik komplikasyon sıklığı % 0.5 ile % 7, karotis arter stenozu ise % 2.4-14 oranında görülmektedir^(3,4). Karotis arter hastalığı olan hastaların yarısında koroner arter hastalığı tespit edilmiştir^(1,5). Karotis arter cerrahisi uygulanan hastalarda en önemli ölüm sebebinin miyokard infarktüsü olduğu bildirilmiştir^(2,6). Bu nedenlerden dolayı hem karotis, hemde koroner arter stenozu tespit edilmiş hastalarda efl zamanlı cerrahi yaklaşım tartışılmaya başlanmıştır. İlk efl zamanlı girişim 1972 yılında Bernhard ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir⁽⁷⁾. Günümüzde efl zamanlı girişimi savunanlar kadar aklamalı girişimi savunanlarda vardır⁽¹⁾. Risk faktörleri göz önünde tutularak uygun bulunan olgularda kombine stratejiyi savunanlar, kombine yaklaşımda riskin ve mortalitenin izole uygulanan koroner veya karotis cerrahisi ile aynı olduğunu söylemektedirler⁽¹⁾. Biz bu çalışmamızda karotis cerrahisi ile koroner cerrahisinin efl zamanlı uygulandığı 58 hastanın erken dönem sonuçlarını tartışmak istiyoruz.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hastanemizde Ocak 2000-Aralık 2004 tarihleri arasında elektif koroner bypass cerrahisi yapılmak üzere yatırılan ve rutin incelemelerinde ciddi karotis darlığı saptanan 58 hastaya koroner arter cerrahisi ile birlikte efl zamanlı karotis cerrahisi uygulandı. Hastaların preoperatif risk faktörleri, öykü, operasyon tekniği, perioperatif mortalite ve morbidite araştırıldı. Hastaların yaşı 47 ile 75 arasında değişirken, yaş ortalaması 63±6 olarak tespit edildi. Hastaların 42'si erkek (%72) 16'sı kadın (%28) idi. Hastaların preoperatif verileri tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 6'sında nörolojik öykü pozitif

Tablo 1: Preoperatif veriler.

Özellik	Hasta Sayısı
Yaş	63±6
Cinsiyet	
Erkek	42 (% 72)
Kadın	16 (% 38)
Kardiyak Öykü:	
Geçirilmiş miyokard enfarktüsü	10 (% 17)
Kararsız Angina	23 (% 39)
Kararlı Angina	23 (% 39)
Nörolojik Öykü:	
Asemptomatik	52 (% 89)
çnme	1 (% 3)
Geçici çskemik Atak	5 (% 8)
Hipertansiyon	48 (% 82)
Diyabetes Mellitus	39 (% 67)
Hiperlipidemi	41 (% 70)
Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı	18 (% 31)
Periferik Arter Hastalığı	8 (% 13)

iken 52'sinin asemptomatik olduğu görüldü. Asemptomatik olan olgularda fizik muayenede karotis arter üzerinde üfürüm, 65 yaş ve üzeri olan hastalara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, periferik damar hastalığı olan hastaların tümüne preoperatif karotis doppler ultrasonografi tetkiki yapıldı. Olguların tümünde selektif karotis görüntülemesi yapıldıktan sonra karotis artere müdahale edilip edilmemesine karar verilmiştir. Asemptomatik olgularda karotis arter darlığı %70 ve üzerinde olduğunda ciddi karotis arter darlığı olarak kabul edilmiş ve karotis arterede müdahale edilmiştir. Semptomatik olgularda ve ülseratif plak saptanan olgularda ise % 50 ve üzerindeki darlığı müdahale edildi. Bilateral karotis darlığı olan hastalarda dominant hemisferin olduğu tarafa öncelikle müdahale edildi. Hastaların preoperatif koroner ve karotis arter anjiyografi verileri tablo 2'de verildi. Hastaların tümünde önce karotis endarterektomi yapıldıktan sonra koroner bypass yapıldı. Karotis endarterektomi uygulanan 10 hastada arteriyotomi primer kapatılırken, 5 hastada safen ven ile 43 hastada ise dacron veya

Tablo 2: Preoperatif anjiyografi ve ekokardiyografi sonuçları (EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, KEA: Karotis Endarterektomi)

Bulgular	Hasta Sayısı
Sol Ana Koroner Arter Hastalığı	6 (% 10)
Sol ventrikül fonksiyonu (EF)	
30-40	15 (% 25)
40-50	24 (% 41)
50-60	19 (% 34)
Karotis Arter Hastalığı	
KEA yapılan Taraf (%)	
60-70	28 (% 48)
70-80	18 (% 31)
80-90	8 (% 13)
90-99	4 (% 8)
Karşı Taraf Karotis (%)	
<60	39 (% 67)
60-70	14 (% 24)
>70	5 (% 9)

ePTFE yama ile kapatıldı. Kontralateral karotis arterin total tıkalı olduğu 2 hastada flant kullanıldı. Kalan 56 hastada flant kullanılmadı. Tüm hastalarda koroner bypass iflemi kardiyopulmoner bypass kullanılarak yapıldı. Tüm hastalar standart median sternotomi yapılarak açıldı, aorta-atriyal kanülasyon yapıldı. Antegrad kan kardiyoplejisi verilerek kardiyak arrest sağlandı, aortik kros klemp açılmadan tüm hastalara sıcak kan kardiyoplejisi verildi. Operatif veriler tablo 3'de verilmiştir. Postoperatif tüm hastaların nörolojik muayeneleri taburcu oldukları gün ve ilk kontrolleri olan postoperatif 15. günde yapıldı. Uzun dönem takiplerinde ise ancak 32 hastaya ulaşılabildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS analiz programı (SPSS for Windows, 10.00 version, SPSS Inc, Chicago) kullanıldı. Statiksel değerlendirilmeye dahil edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Postoperatif dönemde yoğun bakım ve servis izlemi süresince hiçbir hastamızda mortalite görülmedi. \leq ki hastaya postoperatif düşük kalp debisine bağlı

Tablo 3: Operatif veriler (KABG: Koroner Arter Bypass Greft, KPB: Kardiyopulmoner bypass).

KABG Sayısı	
Tek bypass	5 (% 9)
çkili bypass	18 (% 31)
Üç veya daha üzeri bypass	35 (% 60)
Karotis endarterektomi tekniği	
Primer Sütür	10 (% 17)
Safen Yama	5 (% 8)
Dacron veya PTFE Yama	43 (% 75)
flant Kullanımı	2 (% 0.4)
Aorta kross klemp süresi	36 (\pm 13)
Total KPB süresi	69 (\pm 14)
Karotis kros klemp süresi	18 (\pm 5.7)
İnotrop Kullanımı	9 (% 15)

intraaortik balon kullanılmıdır ve bu olgular 96 saat yoğun bakımında kalmıdır. Diğer hastalarda yoğun bakımında kalış süreleri 36 ± 7 saat olarak tespit edildi. Toplam hastanede kalış süresi ortalaması 8 ± 2.1 gün olarak gerçekleşmiştir. Major inme hiçbir hastamızda görülmezken, 2 hastada minör inme 4 hastada ise geçici iskemik atak görüldü. Bir hasta postoperatif 8. saatte mediastinal kanama nedeniyle revizyona alındı. Bir hasta da karotis lojunda ilerleyen hematoma nedeniyle revizyona alındı. Arteriyotomi kenarından olan kanama ek dikilme ile kontrol edildi. Postoperatif veriler tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4: Postoperatif veriler (çABP: çntraaortik balon pompası).

Hastane mortalitesi	0
Major inme	0
Minör inme	2 (% 0.4)
Geçici iskemik atak	4 (% 0.7)
Yoğun bakım kalma süresi	36 ± 7 saat
Hastanede kalış süresi	8 ± 2.1 gün
çABP kullanımı	2 (% 0.4)
Mediastinal kanamaya bağlı revizyon	1 (% 0.2)
Karotis arteriyotomiden kanamaya bağlı revizyon	1 (% 0.2)
Perioperatif miyokard infarktüsü	1 (% 0.2)

TARTIŞMA

Koroner arter cerrahisi sonrasında oluşan perioperatif nörolojik olay en korkulan komplikasyonlardandır⁽⁸⁾. Koroner arter hastalarının yaklaşık % 12'sinde klinik önemi olan karotis darlığı tespit edilmesi, karotis darlığı olan hastaların ise neredeyse yarısında koroner arter hastalığı görülmesi, her iki hasta grubuna uygulanacak girişimler öncesi diğer sistemin de mutlaka incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Koroner cerrahisi için aday olan hastaların yaşı ortalamalarının artması ile hem klinik olarak anlamlı karotis arter hastalığı daha sık görülmekte, hem de inme olasılığı artmaktadır⁽⁹⁾. Tuman ve arkadaşları⁽¹⁰⁾, inme oranının 65 yaşın altındaki hastalarda %0.9, 75 yaşın üzerindeki asemptomatik hastalarda ise %8.9 olarak bildirmişlerdir. Hemodinamik olarak anlamlı karotis arter hastalığı olan ve sadece KABG yapılan hastalarda perioperatif nörolojik olay oranı %7.4 ile %20.3 arasında, mortalite ise %6.9 ile %13.8 arasında bildirilmiştir^(1,2,11). İzole karotis endarterektomi yapılan hastalarda %7-8 gibi yüksek bir morbidite oranı bildirilmiştir ve bu morbidite çoğunlukla perioperatif MI sonucudur⁽²⁾. Koroner arter cerrahisi geçiren karotis arter darlığı hastalarda hangi mekanizma ile perioperatif inme geliştiği halen tartışılmaktadır. Bununla ilgili özellikle mevcut karotis arterdeki plaktan kalkan ateroskleroz sorumlu tutulurken, kardiyopulmoner bypassın olumsuz etkileri üzerinde de durulmuştur. Nonpulsatil akım ve kardiyopulmoner bypass sırasında düşük perfüzyon basıncının özellikle darlığın distalinde iskemiye neden olduğu bildirilmiştir⁽¹²⁾. Hem koroner arter cerrahisi hem de karotis endarterektomi endikasyonu bulunan hastalarda tedavi için yaklaşım şeklinin nasıl olacağı konusunda tartışmalar halen devam etmektedir⁽¹³⁾. Mackey ve arkadaşları kombine karotis ve koroner arter hastalıklarının cerrahisinde 3 ayrı metod önermişlerdir⁽¹⁴⁾. Bunlarda en çok kabul görüleni kritik olan darlık hangisindeyse önce ona girişim, ardından diğerine veya her iki darlık kritik ise ikisine birden eş zamanlı girişimdir. Trachiotis ve Pfister⁽¹⁵⁾ ile Akins ve arkadaşları⁽¹⁶⁾, kombine karotis endarterektomi (KEA) ve koroner bypass girişiminin nörolojik ve miyokardiyal

komplikasyonların azaltılmasında çok etkili olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Takach ve arkadaşları⁽¹⁷⁾ kombine girişimin yüksek riskli hasta grubunda bile, ağırlıkla girişim kadar güvenli olduğunu ifade etmişlerdir. Aynı seansta girişim yapılan serilerin çoğunda kardiyopulmoner bypassı girmeden karotis endarterektomi yapılırken kardiyopulmoner bypass sırasında karotis endarterektomi yapılan serilerde yayınlanmıştır⁽¹⁸⁾. Başlangıçta kliniğimizde karotis arter hastalığı ile birlikte koroner arter hastalığı olan hastalara iki ağırlıkla cerrahi uygulanmıştır. Bu çalışmaya kapsamına alınmayan ilk 10 hastamızda önce karotis endarterektomi 2 hasta sonrasında da koroner bypass cerrahisi uygulanmıştır. Ancak son iki hastamızda karotis cerrahisini takiben postoperatif 6. saat ve 1. günde acil koroner bypass cerrahisi gerekmesi üzerine iki ağırlıkla cerrahiden vazgeçilmiş ve eş zamanlı cerrahi girişime geçilmiştir. Kombine girişim uygulayan birçok merkez sonuçların açıklarken mortalite ve major inme sonuçlarındaki farklılıkların konunun halen tartışılması gerektiğini göstermektedir. Hasta seçimindeki farklılıklar ve cerrahi teknik uygulamaların mortalite ve morbidite üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Minami ve arkadaşlarının⁽¹⁹⁾ retrospektif olarak yapılan 340 olgulu çalışmaları KEA için kombine ameliyat endikasyonunu karotis arterde %75 üzerinde stenoz saptanması ve trombojenik morfoloji olarak bildirdiler. Çoğu seride karotis girişiminin kardiyopulmoner bypass öncesi uygulandığı görülürken, kardiyopulmoner bypass sırasında karotis girişimi uygulanan serilerde mortalite ve morbidite açısından önemli bir fark olamadığı görülmektedir. Bizim serimizde tüm hastalarda karotis girişimi kardiyopulmoner bypass öncesi yapılmıştır. Plestis ve arkadaşları⁽²⁰⁾ erken mortaliteyi %5.6 olarak bildirdiler. Mortalite için risk faktörlerini 62 yaş üstünde olmak, hipertansiyon ve postoperatif inme olarak saptayıp 5 ve 10 yıllık yaşam süresini %75 ± 4 ve %52 ± 6.9, 10 yıllık ipsilateral nörolojik morbiditeden uzak kalma oranının %90 ± 4 olarak saptadılar. Bu sonuçlarla kombine cerrahinin yüksek riskli gruplarda güvenle uygulanabileceğini ve uzun dönemde inme riskini azalttığını bildirdiler.

Çeşitli yayınlarında perioperatif inme riskinin aort ve karotis kros klemp süreleri ile doğru orantılı olduğunu bildirmiştir^(21,22). Koroner arter cerrahisine alınmış 2211 olguluk bir çalışmada, kardiyopulmoner bypass süresinin ancak 120 dakikaya üstü durumlarda perioperatif strok görülmesinin yüksek olduğunu bildirmiştir⁽²¹⁾. Bizim olgularımızda karotis klemp süresi 18±5.7 dk, aortik klemp süresi 36±13 dk. kardiyopulmoner bypass süresi ise 69 ±14 dk. olarak tespit edildi. Kliniğimizde karotis cerrahisi esnasında rutin fiyent uygulaması kabul görmemektedir. Bir taraf karotisin total oklüde olduğu diğer tarafa müdahale edilecek iki olguda fiyent kullanılmıftır. fiyent kullanımdan kısa karotis klemp süresinde ameliyatın gerçekleştirilmesinin, fiyent yerleştirmeye çalışılırken olulabilecek komplikasyonlardan daha az riskli olduğuna inanılmaktadır. Vakalarımız içinde fiyentün yonun olarak kullanıldığı bir grup olmadıktan istatistiki karşılaştırma sonucu yoktur. Ancak 56 vakanın sonuçları değerlendirildiğinde kısa klemp süreli cerrahinin risk oluşturmamasına inanılmaktadır. Efl zamanlı cerrahi müdahale, halen daha kısa hastane yatışı süresi, daha az maliyet, kabul edilebilir erken mortalite ve morbidite, uzun dönemde inme riskinin azalması gibi avantajlar nedeniyle tercih etmekteyiz. Efl zamanlı karotis ve koroner arter cerrahisi gerkliliği ve sonuçları halen tartışılmakla birlikte kliniğimizde bu ameliyatlara kabul edilebilir mortalite ve morbidite sonuçlarında yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jones EL, Craver JM, Michalik RA, et al. Combined carotid and coronary operations: When are they necessary? J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:7-16.
2. Hertzner NR, Loop FD, Taylor PC, Beven EG. Combined myocardial revascularization and carotid endarterectomy: Operative and late results in 331 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;85:577-89.
3. Karchner MM, McRae LP. Carotid occlusive disease as a risk factor in major cardiovascular surgery. Arch Surg 1982;117:1086-8.
4. Egloff L, Laske A, Siebmann R, Studer M, Keller H. Cerebral insult in heart surgery. Schweiz Med Wochenschr 1996;126:477-82.
5. Urbinati S, Di Pasquale G, Andreoli A, et al. Preoperative noninvasive coronary risk stratification in candidates for carotid endarterectomy. Stroke 1994;25:2022-7.
6. Ennix CL Jr, Lawrie GM, Morris GC Jr, et al. Improved results of carotid endarterectomy in patients with symptomatic coronary disease: An analysis of 1546 consecutive carotid operations. Stroke 1979;10:122-5.
7. Bernhard JM, Johnson WD, Pererson JJ. Carotid artery stenosis. Association with surgery for coronary artery disease. Arch Surg 1972;109:837-40.
8. Akins CW. Combined carotid endarterectomy and coronary revascularization operation. Ann Thorac Surg 1998;66:1483-4.
9. Khaitan L, Sutter FP, Goldman SM, et al. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary revascularization. Ann Thorac Surg 2000;69:421-4.
10. Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:1510-7.
11. Reul GJ, Morris GC, Howell JF, Crawford ES, Stelter WY. Current concepts in coronary artery surgery: A critical analysis of 1287 patients. Ann Thorac Surg 1972;14:243-57.
12. Reed GL, Singer DE, Picard EH, DeSanctis RW. Stroke following coronary artery bypass surgery. N Eng J Med 1988;319:1246-50.
13. Gansera B, Angelis I, Weingartner J et al. Simultaneous carotid endarterectomy and cardiac surgery-additional risk factor or safety procedure? J Thorac Cardiovasc Surg 2003;51:22-7.
14. Mackey WC. Carotid and coronary disease: Staged or simultaneous management? Semin Vasc Surg 1998;11:36-40.
15. Trachiotis GD, Pfister AJ. Management strategy for simultaneous carotid endarterectomy and coronary revascularization. Ann Thorac Surg 1997;64:1013-8.
16. Akins CW, Moncure AC, Daggett WM, et al. Safety and efficacy of concomitant carotid and coronary artery operations. Ann Thorac Surg 1995;60:331-8.
17. Takach TJ, Reul GJ, Cooley DA, et al. Is an integrated approach warranted for concomitant carotid and coronary disease? Ann Thorac Surg 1997;64:16-22.
18. Moore WS, Barnett HJM, Beebe HG, et al. Guidelines for carotid endarterectomy: A multidisciplinary consensus statement from the Ad hoc Committee, American Heart Association. Circulation 1995;91:566-79.
19. Birdi I, Bashar Izzat M, Bryan JA. Normothermic techniques during open heart operation. Ann Thorac Surg 1996;61:1573-80.
20. Plestis KA, Ke S, Jiang ZD, Howell JF. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass: Immediate and long-term results. Ann Vasc Surg 1999;13:84-92.
21. Diagnostics RS, Svensson LG, Neuman DJ. Screening carotid ultrasonography and risk factors for stroke in coronary artery surgery patients. Ann Thorac Surg 1996;62:1714-23.
22. Borger MA, Fremes SE, Weisel RD, et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: Does a combined approach increase risk? A metaanalysis. Ann Thorac Surg 1999;68:14-20.

22. Collier BS. A new murine monoclonal antibody reports an activation-dependent change in the conformation and/or microenvironment of the platelet glycoprotein IIb/IIIa complex. *J Clin Invest* 1985; 76: 101-108.
23. Trachtenberg JD, Sun S, Choi ET, et al. Effect of endothelin-1 infusion on the development of intimal hyperplasia after balloon catheter injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 355-359.
24. Davies MG, Fulton GJ, Barber L, et al. Characterisation of angiotensin II receptor mediated responses and inhibition of intimal hyperplasia in experimental vein grafts by the specific angiotensin II receptor inhibitor, L158,809. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 151-161.
25. Janiak P, Pillon A, Prost JF, Vilaine JP. Role of angiotensin subtype 2 receptor in neointima formation after vascular injury. *Hypertension* 1992;20:737-745.
26. Wilson DP, Seward L, Zahradka P, Cheung PK. Angiotensin II receptor antagonists prevent neointimal proliferation in a porcine coronary artery organ culture model. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 761-772.
27. Fulton GJ, Davies MG, Barber L, et al. Local effects of nitric oxide supplementation and suppression in the development of intimal hyperplasia in experimental vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 279-289.
28. Alexander B, Burnand KG, Lattimer CL, et al. The effect of anticoagulation with subcutaneously delivered polyethylene glycol conjugated hirudin and recombinant tissue plasminogen activator on recurrent stenosis in the rabbit double-balloon injury model. *Thromb Res* 2004; 113: 155-161.
29. Cucina A, Borrelli V, Di Carlo A, et al. Thrombin induces production of growth factors from aortic smooth muscle cells. *J Surg Res* 1999; 82: 61-66.
30. Landymore RW, MacAulay M, Sheridan B, Cameron C. Comparison of cod-liver oil and aspirin-dipyridamole for the prevention of intimal hyperplasia in autologous vein grafts. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 54-57.
31. Xuereb JM, Herbert JM, Sie P, et al. Effects of heparin and related sulfated polysaccharides on tissue factor expression induced by mitogenic and non-mitogenic factors in human vascular smooth muscle cells. *Thromb Haemost* 1999; 81: 151-156.
32. Samama CM, Combe S, Ill P, et al. Are low-molecular-weight heparins useful for the prophylaxis and treatment of arterial thrombi? *Haemostasis* 1996; 26: 57-64.
33. Fraser-Smith EB, Rosete JD, Schatzman RC. Suppression by mycophenolate mofetil of the neointimal thickening caused by vascular injury in a rat arterial stenosis model. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 1204-1208.
34. Skepper JN, Kappagoda CT. The effect of concurrent administration of isradipine on the development of fatty streaks in the cholesterol-fed rabbit: a morphometric study. *Atherosclerosis* 1992; 96: 17-31.
35. LePage DF, Altomare DA, Testa JR, Walsh K. Molecular cloning and localization of the human GAX gene to 7p21. *Genomics* 1994; 24: 535-540.
36. Ortu P, LaMuraglia GM, Roberts WG, et al. Photodynamic therapy of arteries. A novel approach for treatment of experimental intimal hyperplasia. *Circulation* 1992; 85: 1189-1196.
37. Eton D, Borhani M, Spero K, et al. Photodynamic therapy. Cytotoxicity of aluminum phthalocyanine on intimal hyperplasia. *Arch Surg* 1995; 130: 1098-1103.
38. Wilcox JN, Waksman R, King SB, Scott NA. The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 789-796.
39. Sterpetti AV, Cucina A, Lepidi S, et al. Formation of myointimal hyperplasia and cytokine production in experimental vein grafts. *Surgery* 1998; 123: 461-469.
40. Sladen JG, Maxwell TM. Experience with 130 polytetrafluoroethylene grafts. *Am J Surg* 1981;141:546-548.