



T.C.

İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KALP ve DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE, SAFEN VEN
GREFT HAZIRLANMASINDA KONVANSİYONEL VE NO TOUCH
TEKNİĞİN ENDOTEL HASARI DÜZEYİNDE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet Özkara

Dr. Onur Şen

Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2010

TEŞEKKÜR

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, ve Dekanı Sayın Prof. Dr. Çavlan Çiftçi'ye

Eğitim sürem 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, cerrahi tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. Cihat Bakay, Sayın Doç. Dr. Ahmet Özkara, Sayın Op. Dr. Bülent Polat, Sayın Doç. Dr. Ertan Sağbaş ve Sayın Doç. Dr. İlhan Sanisoğlu'na, sonsuz ilgi ve içten desteklerini esirgemeyerek tecrübelerini benimle paylaşan Op. Dr. Barış Çaynak ve Op. Dr. Zehra Bayramoğlu'na, cerrahi eğitimimin önemli bir bölümü olan yoğun bakım çalışmamın her aşamasında büyük desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübesinden faydalandığım Uz. Dr. Emine Öklü'ye, tezimin 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. Murat Gülbaran'a, ayrıca beraber çalıştığımız değerli asistan doktor arkadaşlarıma, Florence Nightingale Hastanesi çalışanlarına,

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan ailemin tüm fertlerine, eğitimimin hiçbir aşamasında beni yalnız bırakmayan çok sevgili eşim Betül'e ve oğlum Yusuf Kaan'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1.KISALTMALAR.....	5
2.ÖZET.....	7
3. SUMMARY.....	9
4.GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
5.GENEL BİLGİLER.....	14
5.1. Venlerin yapısı.....	15
5.1.1. Endotel.....	16
5.1.2. Vazomotor kontrol.....	18
5.1.2.1. Nitrik Oksit.....	20
5.1.2.2. Adenozin.....	21
5.1.2.3. Vasküler endolelyal büyüme faktörü.....	21
5.1.3. Endotel fonksiyon bozukluğu.....	22
5.2.Vena safena manga ve parva.....	24
5.3. Ven greftler.....	26
5.4. Greft tıkanması.....	27
5.5. Tromboz.....	28
5.6. İntimal hiperplazi.....	29

5.7. Aterosklerozis.....	29
6. MATERYEL- METOD.....	31
6.1. Çalışmaya katılım kriterleri.....	31
6.2. Metod.....	32
6.3. Çalışma grupları.....	37
7.SKORLAMA VE DEĞERLENDİRME.....	38
8.BULGULAR.....	39
8.1. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi.....	52
9. TARTIŞMA.....	53
10.SONUÇ.....	60
11.İSTATİSTİK VERİ TABLOLARI.....	61
12. KAYNAKLAR.....	68

1. KISALTMALAR :

KVH :	Kardiyovasküler hastalık
KAH :	Koroner arter hastalığı
LİMA:	Left İnternal Mamarian Arter
İMA:	İnternal Mamarian Arter
DM:	Diyabetes mellitus
KKY:	Konjestif kalp yetersizliği
Ark :	Arkadaşları
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
AK:	Asetilkolin
NO:	Nitrik oksit
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
KAM:	Kalp akciğer makinası
ATP:	Adenozin trifosfat
NOS:	Nitrik oksit sentaz
iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

ASA:	Asetil salisilik asit
HT:	Hipertansiyon
VSM:	Vena safena manga
VSP:	Vena safena parva
TTE:	Transtorasik ekokardiyografi
BKİ:	Beden-kitle indeksi
EKG:	Elektrokardiyografi
EF :	Ejeksiyon fraksiyonu
CABG:	Koroner arter bypass girişimi
Mİ:	Miyokard infartüsü
AKŞ:	Açlık kan şekeri
TEM:	Transmission elektron mikroskobu
SS:	Standart sapma
IM:	Işık mikroskobu
EM:	Elektron mikroskobu
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
EDRF:	Endotel kaynaklı gevşetici faktör

2. ÖZET

Bu çalışmada; iskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter baypas grefti operasyonuna karar verilmiş hastalarda, kullanılacak safen ven greftin hazırlanması sırasında oluşabilecek endotel hasarından korunmak amacıyla, klasik yöntem ile "no touch" yöntemini karşılaştırdık.

Çalışmaya her iki cinsten, koroner arter baypas greft operasyonu geçirecek varis ve venöz yetmezlik tanısı almamış sağlıklı vena safena magna (VSM)'ya sahip toplam 40 hasta alındı. Hastalar iki guruba ayrıldı. 20 hastadan no touch (grup a) yöntemiyle; 20 hastadan ise klasik (grup b) yöntemle safen ven hazırlandı. Her iki gruptan safen venin proksimal bölümünden atravmatik müdahale ile örnekler alındı. Örnekler iki parçaya ayrılarak ışık ve elektron mikroskobunda incelenmek üzere uygun yöntemle tespit edilerek hazırlandı. Işık ve elektron mikroskopta örneklerin intima, media ve adventisya bölümleri incelendi. Histomorfolojik olarak klasik yöntemle hazırlanan safen venlerde vasküler yapının bozulduğu, endotel harabiyetinin ileri derecede olduğu gözlemlendi. No touch grubunda ise vasküler yapının korunduğu, intimadaki endotel hasarının da minimal düzeyde olduğu gözlemlendi. Hücreler hasar yönünden (Grade 1, Grade 2, Grade 3, Grade 4) değerlendirilerek sayıldı.

Gruplar arasında intima bölümünde Grade 2 ve Grade 3 yapıya sahip hücre gözlemlenmedi. Ancak grup a örneklerinin homojen olarak Grade 1, grup b örneklerinin de yine homojen olarak Grade 4 yapıya sahip olduğu görüldü. İstatistiksel olarak gruplar arasında hem Grade 1, hem Grade 4 hücre açısından oldukça anlamlı bir fark olduğu ($p<0.001$) saptandı ve ven intimasının klasik yöntem ile safen ven hazırlanırken ileri derecede bozulduğu görüldü.

Sonuç olarak histomorfolojik olarak endotel harabiyetinin klasik yöntemle safen ven hazırlanması sırasında daha ciddi düzeyde olduğu; no touch grubunda ise bu harabiyetin daha az olduğu görüldü. Bu anlamlı farkın klinik gidiŒe ne kadar yansıtığının belirlenmesi için hastalara belirli bir süre sonra koroner anjiyografi yapılması dŒnlebilir.

Anahtar kelimeler: Safen ven grefti, Mekanik distansiyon, Endotel hasarı, Koroner arter baypas grefti.

3. SUMMARY

Comparison of conventional and no-touch technique in harvesting saphenous vein for coronary artery by-pass grafting in the view of endothelial damage

In this work, we studied patients who were diagnosed with ischemic heart disease and were expected to receive a coronary artery bypass graft operation. We compared the classical method and the no-touch method, both of which can be used to prevent endothelial damage during the preparation of the saphenous vein graft.

Our subjects were 40 patients who were expected to receive a coronary artery bypass operation. These patients were not diagnosed with varicose veins and venous deficiency and they had healthy saphenous vein (VSM). We separated the patients into two groups; 20 patients had their veins prepared with the no-touch (group a) method and 20 patients had their veins prepared with the classical (group b) method. Samples were taken from both groups using VSM proximal region using the atraumatic procedure. Samples were divided into two and were prepared to be analyzed using light and electron microscope. Intima, media, and adventitia regions of the samples were analyzed using light and electron microscope. Saphenous veins that were prepared using the classical method were observed to have degraded vascular structure and advanced stages of endothelial degradation. Veins that were prepared using the no-touch method were observed to have preserved their vascular structure and had minimal endothelial damage. Cell damage was categorized using the classification (grade 1, grade 2, grade 3, grade 4).

Neither group's intima section had grade 2 or grade 3 cells. However, group a samples were homogenously grade 1 and group b's samples were homogenously grade 4. Statistically, there was a significant ($p < 0.001$) difference between the groups in terms of grade 1 and grade 4 cells and vein intima was observed to degrade radically when the safen vein was prepared with the classical method.

In conclusion, we observed that histomorphologic endothelium damage was significant when safen veins were prepared with the classical method, whereas preparing with the no-touch method led to less damage. In order to study the effects of this study to clinical work, one could conduct coronary angiography to patients in the future.

Key words: Safen vein graft, mechanical distension, endotelial damage, coronary artery bypass graft

4. GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Tüm dünyada yılda bir milyondan fazla insan koroner kalp hastalığından ölmektedir [1]. 1937’de Gordon Murray’ in internal torasik arteri (ITA) deneysel olarak kalp kası içine implante etmesi ile koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavinin gelişiminin başladığı söylenebilir[2]. Heparinin bulunması, kalp akciğer makinasının(KAM) kullanıma girmesi, farmakoloji ve anesteziadaki gelişmeler yanında teknolojik gelişmelerin tıbbi yansımalarıyla 1950’lerde konjenital kalp cerrahisi ve kapak cerrahisi büyük atılım gösterdi. Kolessov ilk kez sol internal mammarian arter (LIMA) ile sol ön inen koroner arter (LAD) arasında anastomoz gerçekleştirmiştir[1]. Kunlin’ in 1949’da ilk kez safen ven greftini femoral arter oklüzyonunda kullanmasından sonra safen ven dünyada greft olarak tanınmış ve kullanılmaya başlanmıştır[3]. Favaloro’nun1967’de ilk kez safen ven greftini koroner baypas amaçlı kullanmasıyla, koroner arter cerrahisi bütün dünyada yaygın bir şekilde uygulanmaya başlamıştır[1]. Günümüzde ise safen ven greftinin çapının geniş olması, yeterli uzunlukta olması ve kolaylıkla elde edilebilmesi nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır [2]. Koroner baypas cerrahisinin başarısı bütün vasküler girişimlerde olduğu gibi baypas greftlerinin uzun süreli açık kalmalarına bağlıdır. Aortokoroner baypas greftlerin cerrahi girişim sonrası ilk 3 ayda tıkanma hızları %7–12, birinci yılda %10–20 arasındadır ve yıllık %2–5 oranında artış gösterir. Beşinci yılda Aortokoroner greftlerin %25’i, onuncu yılda ise %35’i tıkanır[4]. Koroner bypass cerrahisinde greft olarak kullanılan safen vande spazm, greftin

hazırlanması sırasında sıklıkla görülebilirken, postoperatif dönemde nadiren oluşur[5, 6, 7, 8]. Baypas sonrası safen ven greftinin tıkanmasının değişik nedenleri olmakla birlikte hazırlama sırasında oluşan spazmı gidermek için yüksek basınçla şişirmenin de rolü olduğu düşünülmüştür [8] . Bu amaçla yapılan çalışmalarda yüksek basınçla şişirmenin safen ven greftinde endotel ve media hasarına yol açtığı gösterilmiştir [9]. Safen ven greftinde oluşan endotel hasarının erken dönemde trombus geç döneminde ise lipid birikimine yol açarak greftin tıkanmasına yol açtığı tespit edilmiştir [10, 11]. Baypas greftlerde cerrahi tekniklerle de yakından ilişkili olan; vazokonstriksiyon ve vazospazm, hiperlipidemi, uygunsuz greft hazırlama tekniği ve anastomoz tekniği gibi predispozan faktörler koroner baypas operasyonundan sonraki erken dönem komplikasyonlardan sorumludur[12].

Endotel hasarı greft başarısızlığında en büyük neden gibi görünmektedir. Bu hasar venin cerrahi olarak çıkartılması sırasında yapılan aşırı germe, kaba cerrahi travma, uygunsuz solüsyonlarla şişirme ve bekletme veya anastomoz öncesi vücut dışında uzun süre bekletmeye bağlı serbest oksijen radikalleri ve iskemiye bağlı olarak ortaya çıkar. Endotel kaybı, intima ve mediada akut, ancak geri dönüşlü geçici inflamatuvar hücre reaksiyonu ve ödem ile sonuçlanır. Fibrin veya trombus intimal yüzeyde toplanır. 4 ila 6 haftalık bir süreçte, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, fibroblastlar ve endotelial hücreler, intima kalınlaşmasına neden olur[12]. Safen ven grefti hazırlanması sırasında oluşan vazospazmı yenmek için papaverin, verapamil, nitrogliserin gibi çeşitli vazodilatörler kullanılmıştır. Bu ilaçlarla spazmı önlemek ve yüksek basınçla şişirme ihtiyacını azaltarak endotel hasarını en aza indirmek amaçlanmıştır. Fakat bu yöntemlerin hiçbirinin greft açık kalma oranı üzerine olumlu etkisi kesin değildir[13, 14]. Bazı çalışmalarda heparinize elektrolit solüsyonu içeren papaverinli solüsyonda hazırlanan ven greftlerinde erken dönem açıklık oranlarını

daha iyi gözlemişlerdir[15]. Ancak Roberts ve arkadaşları da papaverin kullanımının safen ven greftlerinde intima hasarı yaptığı ve bir trombosit inhibitörü olan prostasiklin düzeyini azalttığı tespit edilmiştir[16]. Safen greft intiması üzerine etkisi açık olmayan başka bir durum ise bazı kliniklerde, yüksek düzeyde oksijenlenmiş potasyum içeriği zengin olan kan kardiyopleji solüsyonuyla, miyokardın daha etkili korunması amaçlanarak, distal safen greft baypası yapıldıktan sonra, greftten kardiyoplejisi vermektir. Ancak bu yüksek potasyum içerikli solüsyonun safen greft intiması üzerine etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Safen ven grefti hazırlarken endotel hasarını en aza indirmek amacıyla kullanılan başka bir yöntem ise, safen ven çıkarılırken çevre dokusu ile beraber ve hiç dilate etmeden çıkarmak (no touch) ve böylece mekanik hasarı en aza indirmektir. Bu yöntemle hazırlanan safen ven greftleri ile, LİMA greftleri anjiyografik olarak karşılaştırılmış ve aralarında belirgin fark bulunmamıştır[17]. Buradan, mekanik travma olmadan hazırlanan safen greftlerin, klasik yöntemlerle hazırlanan safen greftlerden farklı olarak İMA greftleri kadar kaliteli olduğu sonucu çıkarılabilir.

Bu çalışmada, klasik yöntemle hazırlanan insan safen veni ile “ no touch ” teknik ile hazırlanan insan safen venini, ışık mikroskopik ve tarayıcı elektron mikroskopik düzeyde inceleyerek; mekanik travmanın yol açabileceği, intima ve media tabakasındaki olası harabiyetleri, hücresel düzeyde karşılaştırmayı amaçladık.

5. GENEL BİLGİLER

Koroner baypas cerrahisinin başarısı, bütün vasküler girişimlerde olduğu gibi baypas greftlerinin uzun süreli açık kalmalarına bağlıdır. Baypas operasyonunda kullanılan greftlerde vazokonstriksiyon ve vazospazm gibi predispozan faktörler koroner baypas operasyonundan sonraki erken dönem komplikasyonlardan sorumludur[12]. Miyokardiyal revaskülarizasyonda baypas grefti olarak öncelikle arteriyel greftler; sol internal mammarian arter (LIMA), sağ internal mammarian arter (RIMA), radyal arter (RA) ve daha nadir olarak subskapular, gastroepiploik, inferior epigastrik, mezenterik inferior arterler kullanılmaktadır[2]. Günümüzde artan bir oranda arteriyel greftler tercih edilmesine rağmen safen ven greftleri çıkarılmasındaki kolaylıklar, çapının genişliği sayesinde yeterli kan akımını sağlaması, uzunluğunun yeterli olması nedeniyle halen yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Greft hazırlanması sırasında oluşturulan cerrahi travma, safen venin endotel ve düz kas hücrelerini bozarak, greftin ileri dönem açıklığı üzerinde olumsuz etkilerde bulunmaktadır[3]. Baypas sonrası safen ven greftinin tıkanmasının değişik nedenleri olmakla birlikte hazırlama sırasında oluşan spazmı gidermek için yüksek basınçla şişirmenin de rolü olduğu düşünülmüştür[8]. Safen ven greftinde oluşan endotel hasarının erken dönemde trombus, geç döneminde ise lipid birikimine yol açarak greftin tıkanmasına yol açtığı tespit edilmiştir[10]. Damar endotel harabiyetinin nedenleri arasında; yaş, konnektif doku metabolizmasındaki değişiklikler, valvüler yetmezlik, artmış enzimatik faaliyet, ven duvar anormallikleri sayılabilir. Bütün saydığımız nedenler, venlerin yapısına daha derinlemesine bakılması gereğini ortaya çıkartmıştır.

5.1. Venlerin Yapısı

Kan, büyük ve orta boy arterlerden geçtikten sonra kapiller arterlere, kapiller ağdan başlayan venüller aracılığı ile önce küçük çaplı venlere, sonra daha büyük çaplı venleri oluşturduktan sonra vena cava inferior ve vena cava superioru oluşturarak sağ atriuma boşalır. Venler kapasitans damarlardır (kan yüklenim damarları). Bunun nedeni, duvarlarının ince olması nedeniyle kolayca gerilebilip fazla miktarda kan tutabilmeleridir. Bu özellikleri intravasküler basıncın artırımını engeller. Venler yaklaşık 1 mm 'den 4 cm 'ye kadar varabilen çapları ile değişik genişliklerde olabilirler.

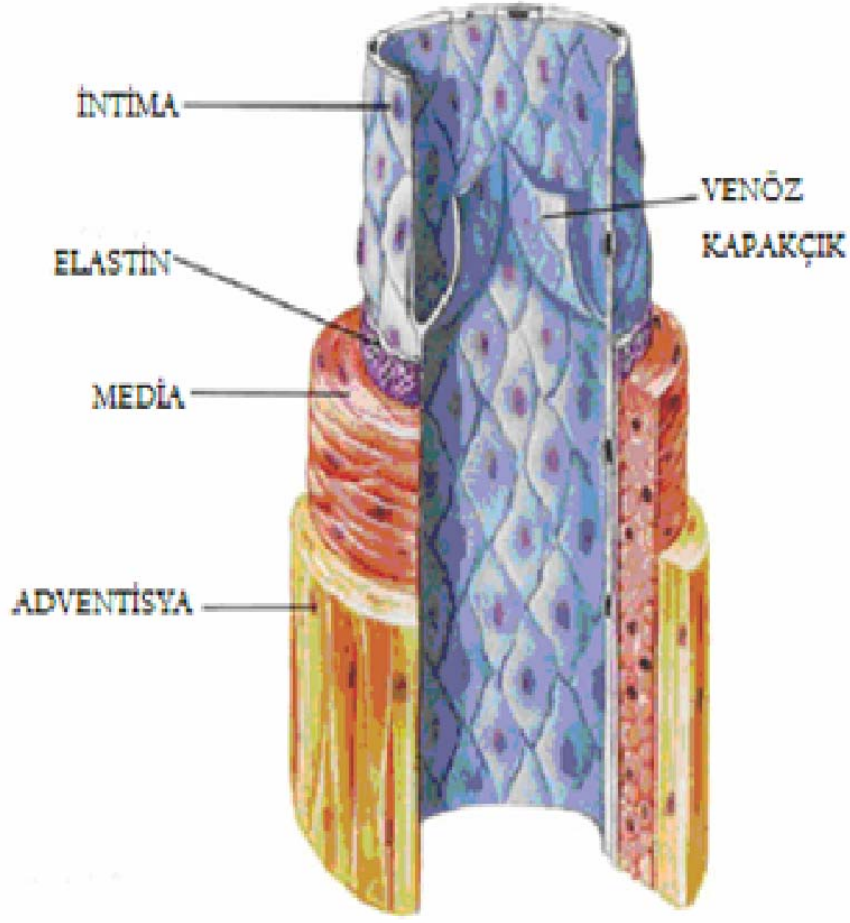
Ven duvarı intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur.

Tunika İntima: Endotel, subendotelyal tabaka ve lamina elastica interna şeklindeki yapısıyla arter duvarı ile benzer şekildedir. Endotel hücreleri kısa boylu olup poligonal şekle sahiptir ve bazen ince bir bazal mebran üzerine oturmuştur. Damarların iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelir. Bağ dokusundan meydana gelmiş olan subendotelyal tabaka ince olup bazen dışta elastik lif ağı ile çevrelenmiştir.

Tunika Media: Bu tabaka sirküler biçiminde dizilmiş düz kas hücre tabakalarından oluşur. Bu kas hücreleri birbirlerinden, kollajen ve elastik liflerden oluşmuş bir ağ ile ayrılmıştır.

Tunika Adventisya: Gevşek bağ dokusundan meydana gelmiş olup longitudinal seyreden kasın kollajen bantları ve birkaç düz kas liflerini içerir[18].

Küçük ve orta boy venlerde lümene yönelmiş iki intima katlantısından oluşan, elastik bağ dokusuna sahip ve dıştan iki tarafta endotel ile kaplı olan kapakçıklar bulunur.



Şekil 1: Venöz damar yapısı

5.1.1 Endotel

Dolaşım sisteminde tüm damarlar bazal membran üzerine oturmuş olan devamlı bir endotel ile döşelidir. Endotel hücreleri, intima tabakasının temel yapı taşlarıdır. Endotel; tek sıralı yassı epitel hücrelerinden oluşan, tüm vasküler yapıların içini döşeyen, damar düz kas tabakası ile damar lümeni arasında yerleşen hücre tabakasıdır. Endotel hücrelerinin diğer doku ve hücelere nazaran daha düşük bir biyokimyasal aktivitesi vardır. Bu düşük biyokimyasal aktiviteyi, az sayıda serbest ribozom, az miktarda endoplazmik retikulum ve küçük bir golgi kompleks varlığı

meydana getirmektedir. Sitoplazmada bulunan mikroflamentler bu hücrelerin kasılabilir olduklarını düşündürmektedir. Endotel, damarın kan ile temas eden yüzeyini oluşturur. Endotel hücrelerinin vasküler homeostasis üzerindeki kritik etkisi, arteriyel hastalıkların patogeneğinde hayati rol oynar.

Erişkin bir insanda tüm endotel dokusu, $1-6 \times 10^{13}$ hücreden oluşur. 20. yüzyıl başında endotelin kan ile trombotik damar yüzeyi arasında sadece mekanik bir bariyer olduğu düşünülürken bugün artık vasküler tonusu, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini, hücrelerin çoğalmasını düzenleyen, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt verebilen bir doku olduğu anlaşılmıştır.

Endotel; kan ile damar duvarı arasındaki kritik yeri işgal eden, birçok düzenleyici rolü üstlenen, otokrin, parakrin ve endokrin bir organ olarak kabul edilebilir. Endotel damar tonusunun devamlılığı, prostasiklin sentezleyerek trombosit ve lökosit adezyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve damar duvarında okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) birikiminin bloke edilmesi gibi fonksiyonlara sahiptir. Ayrıca bradikinin, serotonin ve prostaglandinlerin biyolojik inaktivasyonunu gerçekleştirirler.

Kapiller endotel hücrelerinin bazı metabolik işlevleri de vardır. Endotel hücreleri çok çeşitli mediyatörler sentezleyerek, vasküler tonus, permeabilite, transport, inflamasyon ve koagülasyon gibi çok sayıda olayın içinde aktif olarak yer alır; inflamasyon, tromboz veya damar hasarının oluşmasına neden olarak hücreler arası iletişim ve etkileşimi yönetirler.

Endotelin en önemli görevleri vazodilatasyonun sağlanması, düz kas hücre büyümesinin ve inflamatuvar yanıtın baskılanması ve bu sayede damar yapısının

korunmasıdır. Endotel hasarı, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengeyi bozar ve aterosklerotik süreci başlatarak hızlandırır. Bu yönü ile endotel disfonksiyonu, ateroskleroz belirteci olarak da kabul edilebilir. Bilindiği gibi aterosklerotik risk faktörleri endotel disfonksiyon etiopatogenezinde de rol oynar.

Kardiyovasküler risk faktörlerine yanıt olarak ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun, aterosklerozun gelişimine öncülük ettiği düşüncesi bütün dünyaca kabul edilmektedir. Endotel disfonksiyonu, risk faktörleri ile ateroskleroz arasındaki bağ olarak değerlendirilmekte, aterosklerozun erken ve geç dönem mekanizmalarını uyararak plak oluşumunda aktif rol oynamaktadır[19].

Koroner baypas uygulamalarında, endotel kaynaklı vazodilatasyon ve greft endotelinin davranışı, erken ve geç postoperatif dönemde greftin açıklık oranında önemli rol oynamaktadır. Endotel fonksiyonlarındaki bozulma greft açıklığının erken dönemde riske girmesi yanında greftte aterosklerozun gelişmesinde de ilk basamaktır.

4.1.2 Vazomotor Kontrol

Önceleri damar tonusunu düzenleyen temel mekanizmanın mediya tabakasındaki düz kas hücreleri üzerinde etki gösteren nörohumoral faktörler olduğu düşünülmekteydi. 1980 yılında, Furchgott ve Zawadzki; endotel kaynaklı gevşetici faktörün (EDRF: Endothelium derived relaxing factor) vasküler tonus üzerine olan etkilerini tespit etmişlerdir[20]. 1986 yılında Louis Ignarro; EDRF ile nitrik oksit (NO) gerek vazodilatör, gerekse diğer özellikleri açısından tamamen benzer olduğu, EDRF nin NO olduğunu ispatlamıştır[21]. Bugün artık endotel dokusunun fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak vasküler hemodinamiyi etkileyen pek çok mediyatör salgıladığı bilinmektedir.

Endotel hücreleri ürettikleri çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör mediyatörler sayesinde, mediya tabakası üzerine etki ederek damar tonusunun lokal olarak düzenlenmesini sağlarlar. Böylece kan basıncı ve kan akımı kontrolüne katkıda bulunurlar.

Vazokonstriktörler	Vazodilatörler
Endotelin	NO
Tromboxan A2	Prostosiklin
Prostoglandin	Bradikinin
Anjiyotensin 2	Adenozin
Platelet aktive edici faktör (PAF)	Adrenomedullin
Serbest radikaller	Endotel kaynaklı hiperpolarizan fkt.

Tablo 1. Endotelden Salgılanan Vazoaktif Mediyatörler

Endotelde üretilen mediyatörler yanında, dolaşımdaki bazı mediyatörler de damar tonusu üzerinde etkilidir. Asetilkolin (Ak)'nin endotel dokusundan NO salınımına neden olduğu kanıtlandıktan sonra endotelin, bradikinin, serotonin, adenozin trifosfat (ATP), adenozindifosfat (ADP), vasopressin, substans-P, trombin gibi bazı mediyatörlerin de endotelden; NO, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) ve prostosiklin salgılanmasına neden oldukları gösterilmiştir[22].

Dolaşımdaki bu mediyatörlerin, endotel hücreleri dışında mediya tabakasındaki düz kas hücreleri üzerinde de reseptörleri vardır. Düz kaslar üzerindeki reseptörlerin etkisi ile vazokonstriksiyon oluştururlarken, endotel üzerindeki reseptörler aracılığı ile de vazodilatasyona neden olurlar. Görüldüğü gibi birçok vazoaktif mediyatörün damarlar üzerindeki net etkisi, endotel üzerindeki indirekt vazodilatatör etki ile mediya tabakası üzerindeki vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır.

4.1.2.1. Nitrik Oksit

Damar duvarı intimasındaki endotel hücreleri, damar duvarının kasılma derecesini etkileyebilen çeşitli maddeleri sentez edip salgılayabilirler. Bu vazodilatatör maddelerden en önemlisi endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) adı verilen ve yarı ömrü sadece 6 saniye olan nitrik oksit (NO) molekülüdür. NO L-arginin'den NOS enzimi aracılığıyla sentezlenir.

NO sentezinde kilit rol oynayan NOS enzimleri, fizikokimyasal ve kinetik özelliklerine göre 2 gruptur:

A) Yapısal

B) İndüklenebilir

NOS'ları sentezleyen 3 gen bulunur ve her gen bir NOS izoformunu sentezlemekten sorumludur. Yapısal NOS enzimleri hücre içerisinde lokalizedirler ve aktif hale gelebilmek için Ca^{2+} 'a ihtiyaç duyarlar. Bu özellikte, kromozom 12 tarafından kodlanan NOS1 (Nöronal NOS–nNOS) ve kromozom 16 tarafından kodlanan NOS3 (Endotelial NOS–eNOS) olmak üzere 2 adet enzimi vardır. Kromozom 7 tarafından kodlanan NOS2, endotoksin ve/veya farklı sitokinlere cevap

olarak makrofajlar ve diğler ilgili hücrelerce salgılanır ve bu indüklenebilme sayesinde iNOS olarak anılır.

Damar içinde akan kanın damar duvarına yaptığı sürtünme stresi (shear stres) adı verilen olaya neden olur. Bu olay nitrik oksit serbestlenmesini önemli miktarda artırır. Nitrik oksit damar duvarını gevşeterek vazodilatasyona neden olur.

5.1.2.2. Adenozin

Adenozin proanjiogenik pürin nükleosidi olup iskemik ve hipoksik dokulardan salınır. Dört adenozin reseptör alt tiplerinden (A1, A2, A3, A4) , A2 ve A3 anjiogenez modülasyonunda yer alır. Endotel hücrelerindeki A2'nin uyarılması proliferasyonu sağlarken, A2 ve A3 reseptörlerinin inflamatuvar hücrelerde uyarılması anjiogenik faktörlerin modülasyonuna neden olur. Adenozin birçok hücre tipinde birçok reseptörle etkileşime girerek anjiogenik cevabın koordinasyonunu uyarır. Adenozin A2 reseptörünü uyararak artmış anjiogenik büyüme faktörlerinin ekspresyonu ile neovaskülarizasyonu sağlar.

5.1.2.3. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)

Bilinen birçok anjiogenik faktörler arasında en önemli üç tanesi; vasküler endotelyal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve anjiogenindir. Anjiogenik faktörlerin sentezine neden olan olası faktörler, oksijen ve diğler besin maddelerindeki yetersizliktir.

Anjiogenik faktörlerin hemen hepsi yeni damar oluşumuna aynı mekanizma ile neden olmaktadır. Yeni oluşan damarlar küçük venüllerden veya daha az sıklıkla

kapillerlerden ortaya çıkmaktadır. VEGF anjiogenezin anahtar bir aracısı olup hipoksik dokulardan fizyolojik ve patolojik durumlarda salınır.

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

5.1.3 Endotel Fonksiyon Bozukluğu

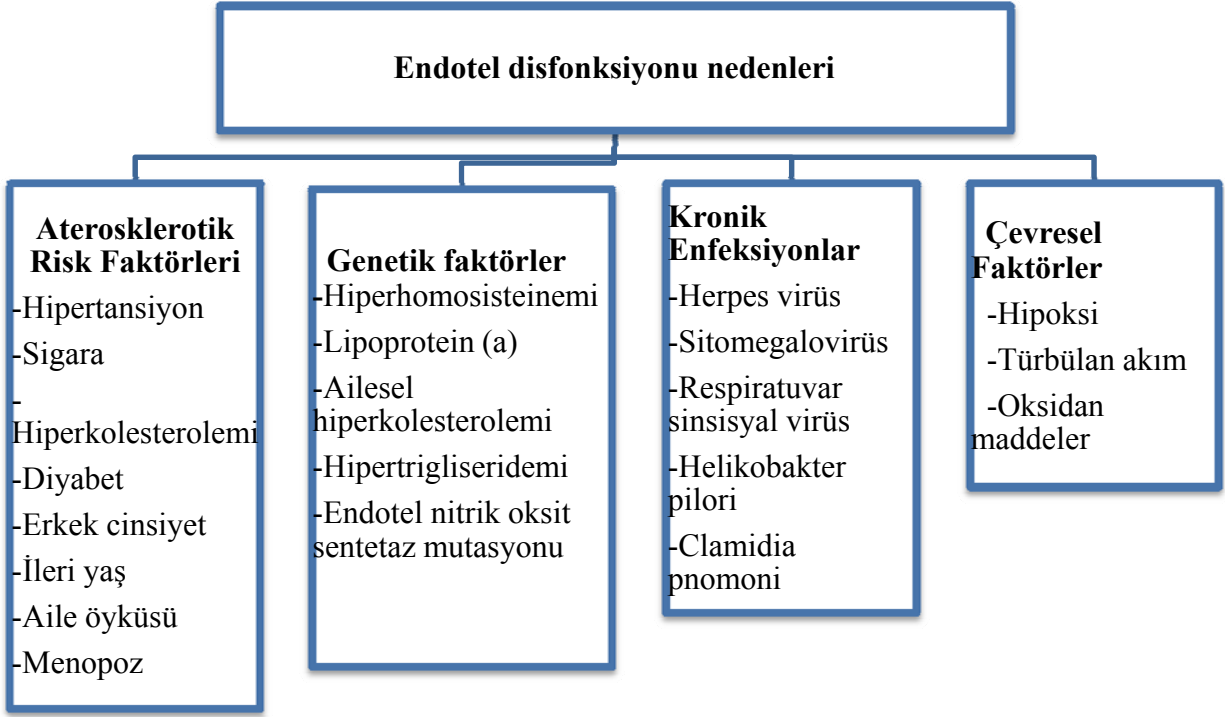
Vasküler hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik rol oynayan endotel fonksiyon bozukluğu, antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vazokonstriktör ve antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik dengenin bozulmasına yol açar. Bu durumda endotel dokusu fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Endotel fonksiyon bozukluğu sonucunda vazospazm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi durumlar karşımıza çıkar.

İnflamasyonun klinik olarak tespit edilebilen ilk bulgusu endotel fonksiyon bozukluğudur ve bu durum aterotrombozun tüm basamaklarında rol oynar[23]. Endotel tabakasında aterosklerotik plakların oluşumu ile bu plakların rüptürü sonucu gelişen akut koroner arter tıkanması arasındaki kritik patofizyolojik bağlantıyı sağlayan süreçtir. Aterogenezin ilk basamağı olan yağlı çizgilenmenin oluşumu; IL-1, “Tumor necrosis factor” (TNF), CRP gibi inflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile endotel

hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması ve sonucunda lökositlerin subendotelyal bölgede birikmesi ile başlar. Daha sonra diğer inflamatuvar hücreler de bu bölgede birikir. Böylece daha sonraki evrelerde muhtemel KAH neden olacak aterosklerotik plak oluşmaya başlar. Bu plaklardan trombotik komplikasyonların gelişiminde de inflamasyonun rol oynadığı saptanmıştır [24].

Endotel fonksiyon bozukluğu, vazodilatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterizedir. Bu duruma en iyi örnek NO' dir. NO miktarındaki azalma, NO üretiminin azalması veya süperoksit anyonlarının üretiminin artması sonucu gelişebilir[25]. NO bölgesel bir vazodilatördür. Bu durumda, endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar. Bu dengesizliğin etkisi endotele bağımlı vazodilatasyonun azalmasıdır. Bunun yanında, trombosit adezyonunu, agregasyonunu, düz kas hücre çoğalmasını ve endotel ile lökositlerin etkileşimini inhibe ettiğinden, NO aktivitesinin azalması aterogenezin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir[26].

Endotel disfonksiyon nedenleri klinikde dört anabşlıkta incelenebilir (Tablo 2)

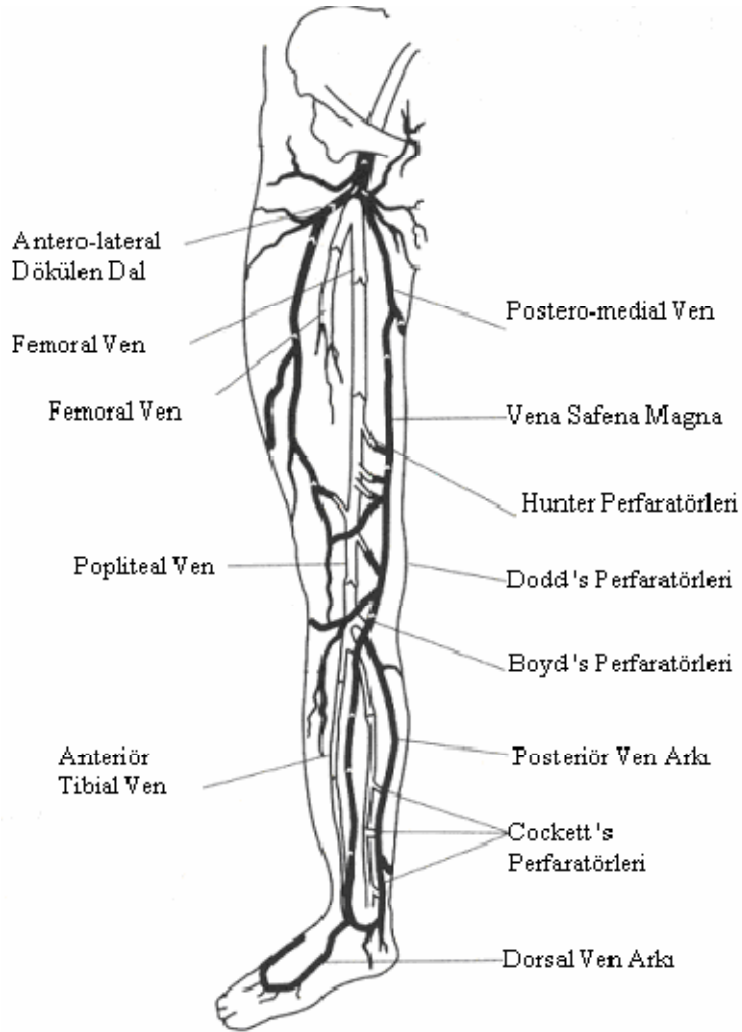


Tablo 2:Endotel disfonksiyonu nedenleri

5.2. Vena Safena Magna ve Parva

Alt ekstremitelerde venöz dolaşım: yüzeysel, derin ve bunları birbirine bağlayan perforan venler olmak üzere 3 ayrı sistemden oluşur. Yüzeysel venler, büyük safen ven (vena safena magna) ve küçük safen ven (vena safena parva) olarak bilinir. Yüzeysel venler, membranöz fasyanın üstünde seyrederek ve derin venler gibi kas kompartmanında yer almadıkları için destek dokusundan yoksundurlar. Vena safena magna (VSM) ayak dorsalinde v.marginalis medialis'in devamı olarak dorsal venöz arkdan başlar, iç malleol önünden geçip, baldır iç yüzünde ilerleyerek popliteal boşluğun posteromedial kenarından uyluk iç yüzüne gelir. Buradan yukarı çıkararak

yüzeysel inguinal bölgede fossa ovalisten femoral vene dökülür. VSM, v.communicans'lar aracılığı ile vena safena parva ile v.perforans'lar yardımıyla da derin venöz sistemle bağlantı kurar[27].



Şekil 2. Vena Safena Magna

Vena safena parva (VSP) ise ayak lateralindeki dorsal venöz arktan başlayarak baldır orta kesiminden yukarı çıkar ve VSM' den farklı olarak derin fasyayı penetre ederek popliteal vene dökülür. Variköz venlerin oluşumunda VSP'den daha çok VSM sorumludur.

5.3. Ven Greftler

Safen ven, çapının geniş olması, anatomik olarak uzun seyretmesi, spazm olmaması ve çıkarılmasındaki kolaylık nedeniyle koroner baypas cerrahisinde İTA ile birlikte en çok kullanılan grefttir. Hazırlanma şekli gerekli olan uzunluğa göre değişmektedir. ap uyumu nedeniyle ayak bileğinden başlamak tercih edilir. Diz altında safen sinir, büyük safen venin hemen yanında seyrettiği için, zarar görmemesi için dikkat edilmelidir. Konvansiyonel yöntemle hazırlandığında, proksimal bölümden kanüle edilerek düşük bir basınç (<150 mmHg) ile şişirilerek çevreleyen doku venin üzerinde kalmayacak şekilde diseksiyon yapılır. Yan dallar için klip kullanılır ya da ven hafif şişirilmiş halde duvara 1 mm mesafede, 3/0 ipek ile bağlanır. İşlem sırasında endotel hasarını önlemek için ven sadece adventisyal dokudan atravmatik vasküler bir penset ile tutulmalıdır. Ven duvarında oluşabilecek yırtıklar veya çok kısa bırakılmış dallar 7/0 prolen dikişler ile hemostaz sağlanacak şekilde yani ven şişirilirken boylamasına geçilmelidir. "No touch" yöntem ile hazırlandığında ise hiç bir şekilde kanüle edilmez. evre dokudan atravmatik vasküler bir penset kullanılarak, pedinkl ile birlikte ayrılır. Safen sinirin zarar görmemesi için dikkat edilir. Yeterli uzunluk sağlandıktan sonra ven proksimal ve distalden kesilir. Konvansiyonel yöntemde ven düşük basınçla şişirilerek gözden kaçan dallar bağlanıp heparinli kanda muhafaza edilir. No touch yönteminde ise safen ven, kalp akciğer makinasına (KAM) girmek için heparin verilmesinden en az üç dakika sonra hazırlanmaya başlanır. Hazırlandıktan sonra, anastomoz edileceği zamana kadar kesilmeden beklenir. Kanle edilmediği için şişirilmez ve yan dal kontrolü anastomozlar tamamlandıktan sonra yapılır. Safen venin açıklık oranlarında, çıkarılma aşamasında oluşabilen endotel

hasarının rolünün olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden vene minimal dokunma ve düşük basınçla (intraluminal basınç < 150 mmHg) şişirme önem kazanmıştır[17].

5.4. Greft Tıkanması

Erken greft tıkanması: Safen ven greftlerinin %13-14' lik bölümü postoperatif ilk birkaç ay içinde tıkanmaktadır[28]. Post-mortem ve cerrahi ven örneklerinin incelenmesi, ilk yılda oluşan bu safen ven greft tıkanmalarının % 70'inin, endotel hücre kaybının olduğu bölgelerdeki mural trombüslere sekonder olarak geliştiğini ortaya koymaktadır[29]. Postoperatif birinci yılda safen ven duvar intimasında ve düz kas hücrelerinde proliferasyon başlar. Her takip eden yıl intimal hiperplazi artar ve her yıl % 2 greft tıkanması meydana gelir[28].

Geç dönem greft tıkanması: Beş yıldan daha yaşlı ven greftlerde, hızlanmış ateroskleroz gelişmesi greft başarısızlığında etkindir. Bu tip ateroskleroz normal damarlarda doğal gelişimli aterosklerozdan daha şiddetli, hızlı ve belirgindir.

Ven greftler, intra luminaler basınç artışında, arteryel greftlere nazaran daha çok intimal ve medial hasara uğrarlar[30]. Bunun nedeni, arter mediasının, ven mediasına oranla, basınç adaptasyonunun daha iyi olması düşünülebilir. Dikkatsiz cerrahi müdahaleler safen ven greftinin endotel ve mediasında hasara; safen ven greftinin endotel hasarı da tromboz, hiperplazi ve greftin tıkanmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda endotel hasarlanmasında bazal mebranın açığa çıktığı, mikrotrombüslerin ve eritrositlerin, kollajen ve fibriller üzerine yapıştığı gözlenmiştir. Böylece endotel hasarı, mural trombüs oluşumunu kolaylaştırıcı bir faktör olarak görev yapmaktadır. Mural trombüsün ven duvar yapısına katılması ve trombositlere bağımlı mitojen faktörler, safen ven greftinde intimal hiperplaziyi tetiklemektedir[31].

5.5. Tromboz

Erken ve orta dönem greft trombozunun temel nedeni venin hazırlanması evresinde yapılan travmadır. Optimal şartlar sağlansa da greft hazırlanırken endotelial ayrışmalar olmaktadır[14]. Özellikle çıplak biçimde soyulduğunda safen venin, dolaşımdaki potent vazokonstriktör olan endotelin-1'e duyarlılığı artar. Kardiyopulmoner baypas başladığında endotelin-1 düzeyi belirgin olarak artış gösterir. Bu da venokonstriktör cevaba neden olarak spazmla akımın azalması ve stazın artmasına yol açabilir. Greft hazırlanırken spazmı açmak için yüksek basınçla ven' i şişirmek endotel kaybı ve media hasarı yapabilir. Endotel kaybı luminal yüzde fibrin birikimine neden olur. Erken greft tıkanmasına sebep olan hücrelerden plateletler ve nötrofiller ortamda artar, doku plazminojen aktivatör üretimi azalır[11].

Endotel kaybı eksojen koagülasyon kaskatını aktive eder. Doku faktörü kardiyopulmoner baypasa geçtikten 2 saat içinde inflamatuvar sitokinlerce aktive endotel üzerinde yayılır. Ven hazırlanırken trombomodulin aktivitesi %30'un üzerinde azalır[32]. Trombomodulin, normal endotelden salınan ve trombinle bağlanarak antitrombotik etki gösteren önemli bir ajandır. Protein C gibi dolaşan antikoagulanları aktive eder.

Erken greft oklüzyonunda protrombotik faktörler etkili olduğu gibi; anastomoz darlıkları, ateromlu bölgeye anastomozun yapılması, venöz kapakların varlığı gibi greft akımını azaltan teknik faktörler de önemlidir.

5.6. İntimal Hiperplazi

İntimal hiperplazi, düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriksin intimal kompartımda birikmesi olarak tanımlanır. İmplant ven greftlerinde ilk bir ay ile iki yıl arası dönemde gelişen en önemli greft hastalığıdır. Birçok ven, greft olarak kullanılmadan önce orta derecede intimal ve medial fibrozis gösterebilir. Fakat arteriyel sisteme implante olan neredeyse tüm venlerde intimal kalınlaşma ilk 4–6 hafta içinde gelişerek lümeninde %25 kadar daralma yapabilir[33]. Bu süreç tek başına nadiren önemli stenoza neden olur. Safen ven arteriyel basınçla karşılaşınca, akut dönemde duvar stresinde artma ve bunu sonucunda endotel kaybı meydana gelir. Büyüme üzerine uyarıcı ve inhibe edici pek çok faktör içeren endotel hücrelerinin tahribi, intimal büyüme üzerindeki kontrolün kalkmasına ve intimal hiperplazi gelişmesine neden olur. Başlangıçta plateletlerden, aktive endotel hücrelerinden ve makrofajlardan salınan sayısız büyüme faktörleri ve sitokinlere bağlı olarak, medial düz kaslarda proliferasyon gelişir. Daha sonra düz kas hücreleri intimaya göç eder. Bütün bu sürecin sonunda ekstrasellüler matriks sentezi ve depolanması gerçekleşir[34]. Venler için önemli olan vazo vazorumlardan kan sunumunun kaybı iskemik ve fibrotik sürecin devamına neden olur.

5.7. Ateroskleroz

Aterosklerozis baypas cerrahisinden sonraki birinci yıldan itibaren iskemik belirtilerin yeniden ortaya çıkması ve safen vende oluşan zayıflamanın temel nedenidir. Yıllık ortalama %5 oranında ilerleme gösteren nativ koroner arter hastalığı, operasyon sonrası dönemde iskemik belirtilerin tekrar ortaya çıkmasında önemlidir.

Ancak baypas cerrahisinden sonra gelişen miyokard iskemilerinde %70–85 olguda suçlu lezyon, trombüsle yüklenmiş ven greft aterosklerozisidir[33]. Nekroz dokusu histolojik olarak incelendiğinde, baypastan sonraki ilk bir yıl içinde safen ven greftlerinde ateromatöz plağa ait deliller bulunmuştur. Fakat semptomatik olgularda hemodinamik olarak önemli stenoz, greft implantasyonundan sonraki üçüncü yıldan önce nadirdir[33]. Klinik olarak önemli greft stenozu, belirgin olarak beş ila yedinci yıllarda artış gösterir. Temel olarak nativ koroner arter sistemindeki patogeneze benzemekle birlikte, venlerde histolojik ve topografik bazı farklılıklar vardır. Histolojik olarak ven greftindeki aterom yüksek oranda köpük hücresi, inflamatuvar hücreler ve multinükleer dev hücreler içerir. Morfolojik olarak ven greft aterosklerozisi yaygın, konsentrik ve gevrektilir, fibröz kapsülleri çok zayıf veya yoktur ve yetersiz kalsifiye yapılarıdır. Nativ damar aterosklerozu ise proksimal, fokal, eksantrik, dayanıklı, sağlam, iyi gelişmiş fibröz kapsülü olan sıklıkla kalsifik ateromlardır [33].

6. MATERİYAL – METOD

Bu çalışma için üniversitemizin etik kurul işlemleri konusunda yetkili olan İSTANBUL 4 NO'LU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU'nun 05.01.2010 tarih ve 70 sayı ile onay alındı. Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde, Ocak 2010 – Mayıs 2010 tarihleri arasında, aorto-koroner baypas ameliyatı uygulanan, 40 – 70 yaş arası toplam 40 hastadan, greft olarak kullanılması planlanan safen venlerin proksimal bölümünden alınan yaklaşık 4 cm.lik örnekler kullanıldı.

6.1. Çalışmaya Katılım Kriterleri

- Koroner baypas operasyonu gerektiren en az iki koroner arterinde lezyon olması ve mamarian arter yanında ven grefti olarak safen ven kullanımı planlanması,
- 40 – 70 yaş arası hasta olması,
- Sol ventrikül E.F. si % 40 ın üzerinde olması,
- Periferik damar hastalığı olmaması,
- Kronik böbrek yetmezliği olmaması,
- Yakın zamanlı Kortikosteroid kullanımı öyküsü olmaması,
- Venöz yetmezlik ya da varis problemi olmaması; venöz yetmezlik veya hemoroit nedeniyle venoprotektif ilaç kullanmamış olması,

6.2. Metod

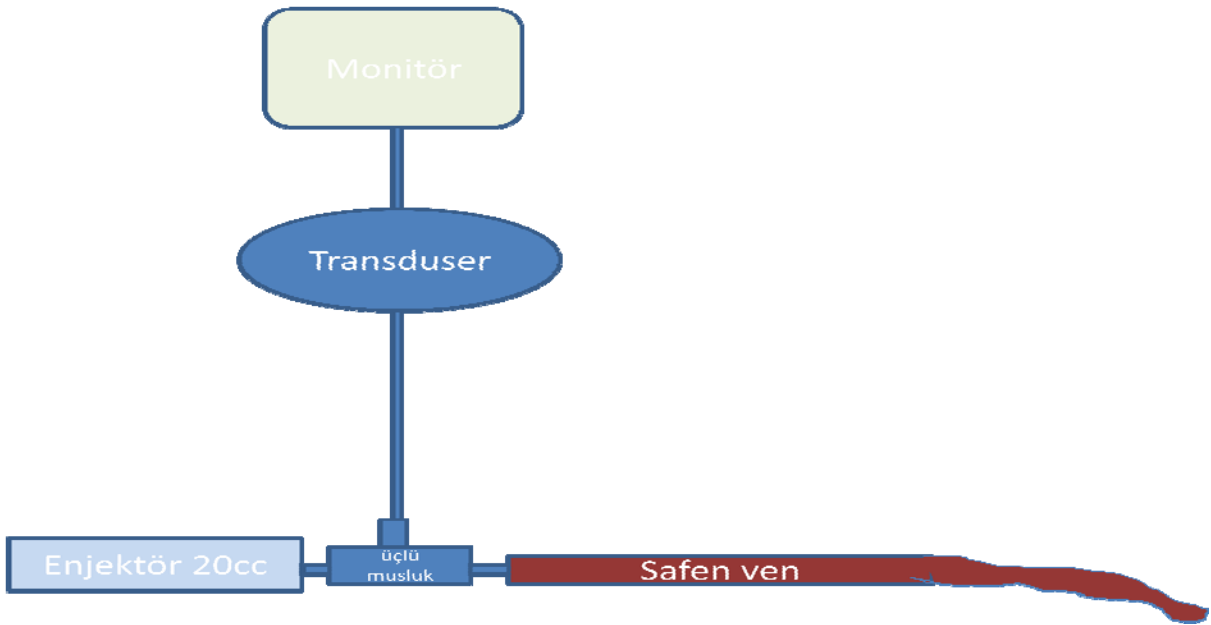
Çalışmamıza yaşları 40 ile 70 arasında olan ve koroner arter hastalığı tanısı ile cerrahi tedavi kararı alınan ve koroner revaskülarizasyon için safen ven kullanılacak hastalar dahil edildi. Tüm hastalar yapılacak işlem hakkında operasyon öncesi bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Toplam 40 hasta çalışmaya katıldı. Hastalar rastgele seçilerek; no touch grubu ve klasik grup olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların yaşı, cinsi, boy ve kilosu, E.F. si, H.T., D.M., KOAH gibi kronik hastalık durumları, sigara kullanımı ve kullandıkları ilaçlar operasyon öncesi kaydedildi.

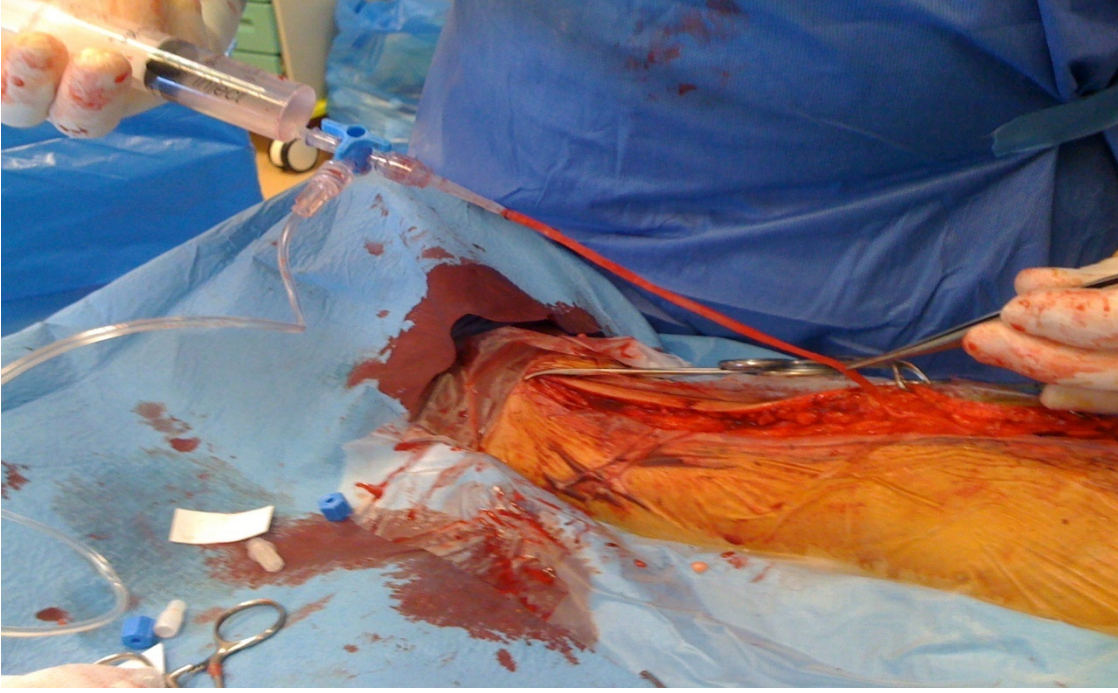
Tüm hastalara premedikasyon amacıyla 0.08mg/kg midazolam i.m. olarak uygulandı. Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra radyal artere yerleştirilen kateter ile sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basınçları; eş zamanlı olarak kalp atım hızı, ritmi ve periferik oksijen saturasyonu da monitörize edildi. İndüksiyon sonrası internal juguler vene yerleştirilen kateter yoluyla tüm hastaların santral venöz basınç ölçümü yapıldı. Her iki grupta da genel anestezi induksiyonu 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. Anestezi 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.

20 hastadan klasik yöntemle safen ven çıkartıldı (Safen ven medial malleolun hemen proksimalinden bulundu, cilt insizyonu safen ven trasesi boyunca yapılarak ven tümüyle açığa çıkarıldı, kanüle edildi, safen ven ve yan dalları travmatize edilmeden dikkatlice disseke edildi, etraf dokulardan ayrıldı, yan dalları kliplenerek, normotermik

heparinize salin solüsyonuyla transduser aracılığıyla distansiyon basıncı ölçülerek en fazla 100 mmHg olacak şekilde şişirilerek hazırlandı). (Şekil 3, Resim 1-2). 20 hastadan ise "no touch" yöntemiyle aynı cerrah tarafından safen ven çıkartıldı. (Hasta kalp akciğer makinasına girmek üzere heparinize edildikten sonra, safen ven medial malleolun hemen proksimalinden bulundu, cilt insizyonu safen ven trasesi boyunca yapılarak ven tümüyle açığa çıkarıldı ve çevre dokusu ile, kanule edilmeden, şişirilmeden yan dalları kliplenerek hazırlandı). (Resim 3-4)



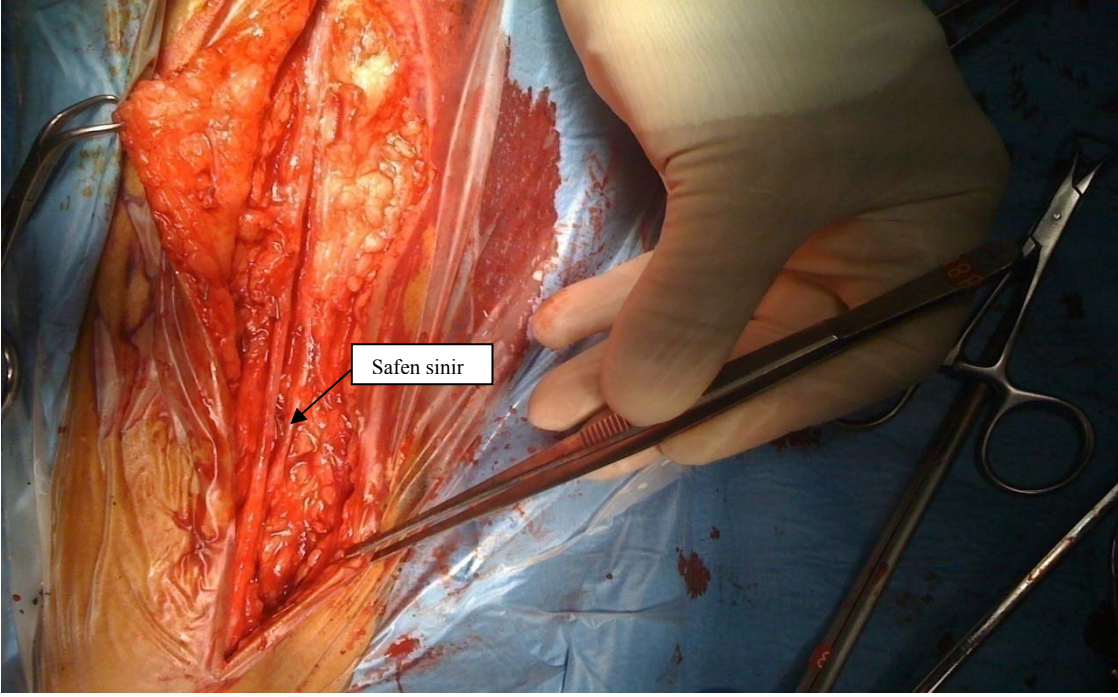
Şekil 3: Klasik yöntemle safen ven örneğinde distansiyon basıncının transdüser aracılığı ile ölçülmesi.



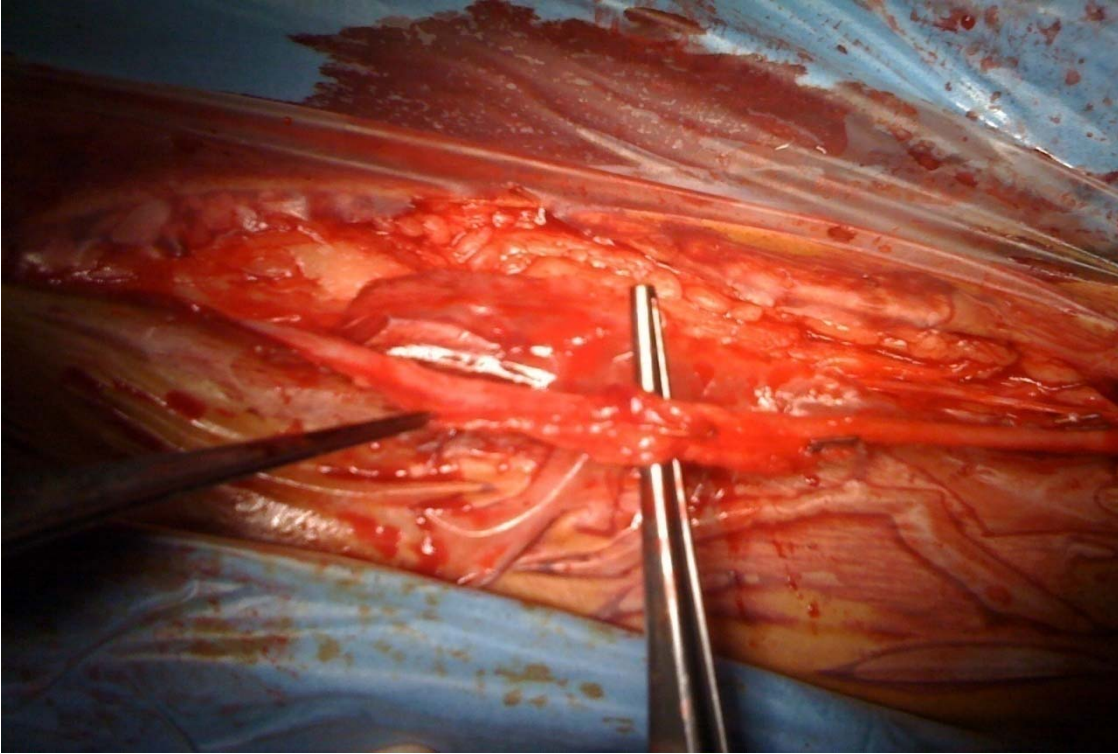
Resim 1: Klasik yöntemle safen ven örneğinde distansiyon basıncının transdüser aracılığı ile ölçülmesi.



Resim 2: Klasik yöntemle safen ven örneğinde distansiyon basıncının transdüser aracılığı ile ölçülmesi.



Resim 3: No touch yöntemi ile safen ven çıkartılması.



Resim 4: No touch yöntemi ile safen ven çıkartılması.

Elde edilen safen ven dokusu örnekleri, ışık mikroskopunda ve tarayıcı elektron mikroskopunda incelenmek üzere iki gruba ayrıldı.

Işık mikroskobi için:

Her iki hasta grubundan alınan safen ven doku örnekleri dondurma mikrotomu için hazırlandıktan sonra 10 µ kalınlığında kesitler alındı. Kesitler petri kutusu kuyucuklarındaki kriyoprotektant solüsyon içinde muhafazaya alındı. Daha sonra free-floating metoduyla İNOS (tavşan anti-iNOS, 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 immunohistokimya uygulandı. Lama alınan boyanmış kesitler invert mikroskop altında incelenerek resimleri çekildi.

Elektron mikroskobi için:

Her iki hasta grubundan alınan 1mm inceliğindeki safen ven doku örneklerine fosfat tamponlu % 2.5' lik gluteraldehit çözeltisinde +4 °C de 24 saat süreyle fiksasyon uygulandı. Daha sonra %1' lik fosfat tamponlu osmium tetroksid (OsO₄) ile 1 saat postfiksasyon yapıldı. Etil alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilen parçalar Epon 812 içine gömüldü. Polimerizasyon amacıyla +60 °C etüvde bir gece süreyle tutuldu. Ultramikrotom (LKB) ile alınan (400-600 A°) ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandı. Kesitler Jeol JEM 1011 marka transmission elektron mikroskobu (TEM) ile değerlendirilerek resimleri çekildi.

6.3. Çalışma Gurupları

Grup 1 (No touch grubu): Hasta kalp akciğer makinasına girmek üzere heparinize edildikten sonra, safen ven çevre dokusu ile, kanüle edilmeden, şişirilmeden yan dalları kliplenerek çıkarıldı. Daha sonra distal bölümden yaklaşık 4 cm. lik parça atravmatik olarak alındı. İki eşit parçaya bölündü. Birinci parça EM için, ikinci parça IM için uygun solüsyonlarla tespit edildi.

Grup 2 (Klasik yöntem grubu): Safen ven kanüle edildi, safen ven ve yan dalları travmatize edilmeden dikkatlice disseke edildi, etraf dokulardan ayrıldı, yan dalları kliplenerek, heparinize salin solüsyonuyla(300 cc % 0.9 NaCl içine 5000 U heparin konularak hazırlanan solüsyon) elle kontrollü dilatasyon yöntemiyle en fazla 100 mmHg basınçla şişirilerek çıkartıldıktan sonra distal bölümden yaklaşık 4 cm. lik parça atravmatik olarak alındı. İki eşit parçaya bölündü. Birinci parça EM için, ikinci parça IM için uygun solüsyonlarla tespit edildi.

7.SKORLAMA VE DEĞERLENDİRME

Uygun şekilde tespit edilmiş örneklerle hazırlanan preparatlar ışık ve elektron mikroskopta incelenerek intima ve media tabakaları değerlendirildi. İntima, subendotel, media tabakalarının hücreleri incelendi. Hücreler sayılarak yapısı native en yakın olanlardan ileri derecede yapısal kusura kadar (Grade 1, Grade 2, Grade 3, Grade 4) hücre sayıları hesaplandı.

Grade 1: Doğal yapıda hücre

Grade 2: Hafif hasar; Hücre duvarında hafif deskuamasyon, çekirdekte minimal ödem

Grade 3: Orta hasar; İntimal ve medial ödem, internal elastik membranda ondülasyon ve yer yer kopmalar, çekirdekte belirgin ödem

Grade 4: Şiddetli hasar; Hücre yapısının tamamen bozulması, epitel yapısının ortadan kalkması, çekirdekte ağır hasar ve yaygın ödem

8. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri tablo 3’de sunulmuştur.

Guruplar arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo ve BSA yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). İki gurup arasında kronik hastalıklardan HT, DM, KOAH ve sigara kullanımı gibi mevcut ko-morbiditeler değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Her iki gurup arasında EF değeri bakımından belirgin bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Yine her iki gurup arasında kolesterol profili bakımından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

	no touch gurubu	klasik gurup	
	(n=20)	(n=20)	p
Cins(erkek/kadın)	16(4)	17(3)	0.687
Yaş (yıl)	61.3±6.0	62.6±7.1	0.554
Boy (cm)	171.4±8.6	169.4±6.4	0.400
Kilo (kg)	81.1±17.2	79.5±10.3	0.725
EF (%)	53.2±6.6	53.4±6.3	0.942
HT (n(%))	16(80)	18(90)	0.389
DM (n(%))	7(35)	8(40)	0.752
T.Kolesterol(mg/dl)	186.8±37.3	190.7±48.7	0.778
HDL (mg/dl)	43.6±11.2	43.8±11.6	0.956
LDL (mg/dl)	120.1±35.3	121.9±43.7	0.884
KOAH (n(%))	3(15)	2(10)	0.643
Sigara (n(%))	10(50)	9(45)	0.759

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

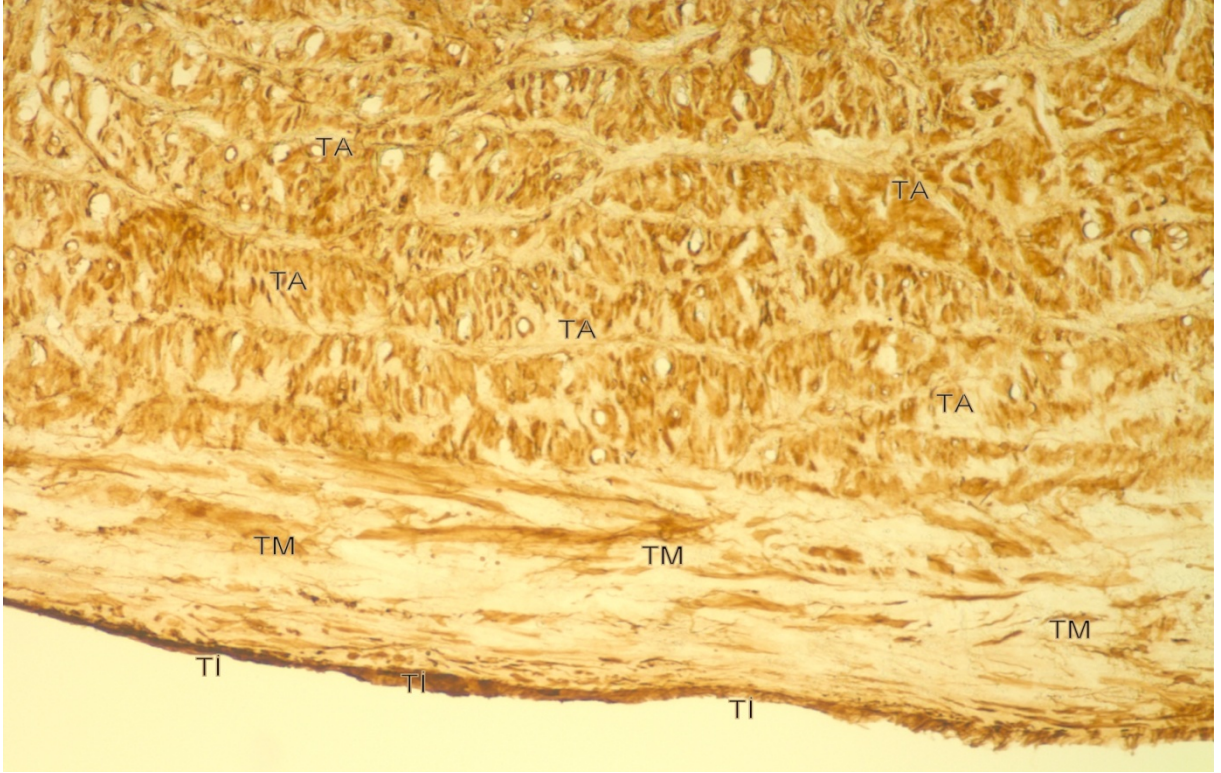
Hastaların ameliyat öncesi kullandığı ilaçlar karşılaştırıldığında (tablo 4) iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

	no touch gurubu	klasik gurup	
Asa(n(%))	20(100)	20(100)	-
Beta bloker (n(%))	8(40)	11(55)	0.902
ACE inhibitörü (n(%))	5(25)	7(35)	0.476
Anti-hiperlipidemi (n(%))	12(60)	11(55)	0.102
Oral anti-diyabetik (n(%))	6(30)	8(40)	0.440
İnsülin (n(%))	0(0)	0(0)	-

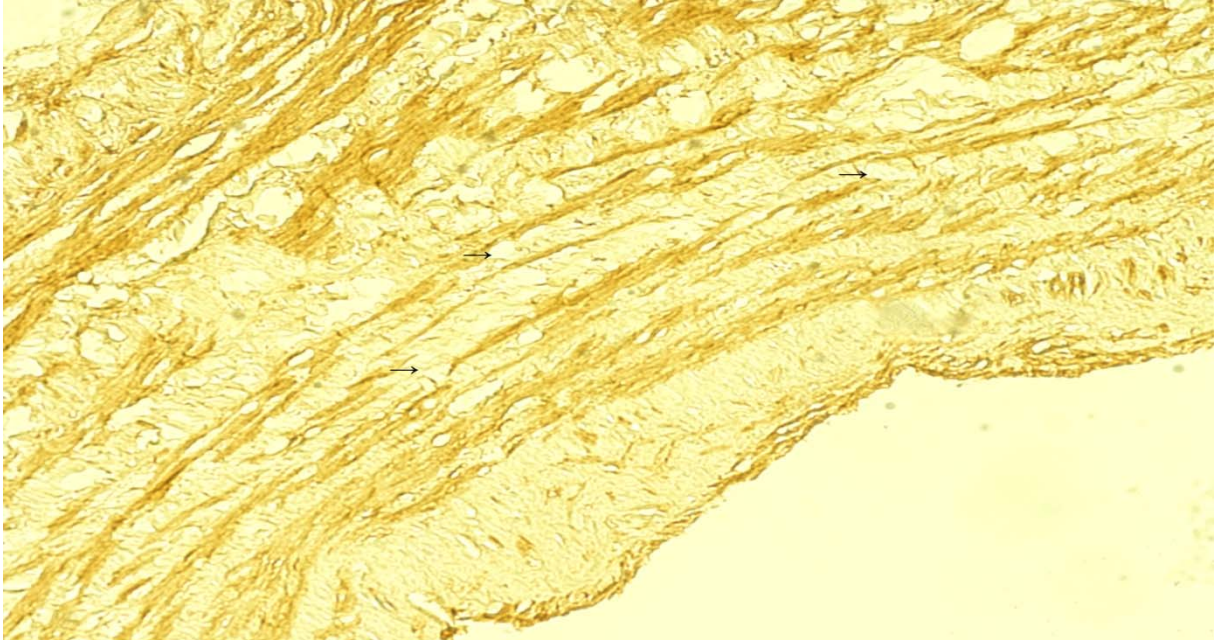
Tablo 4: Hastaların ameliyat öncesi kullandığı ilaçlar



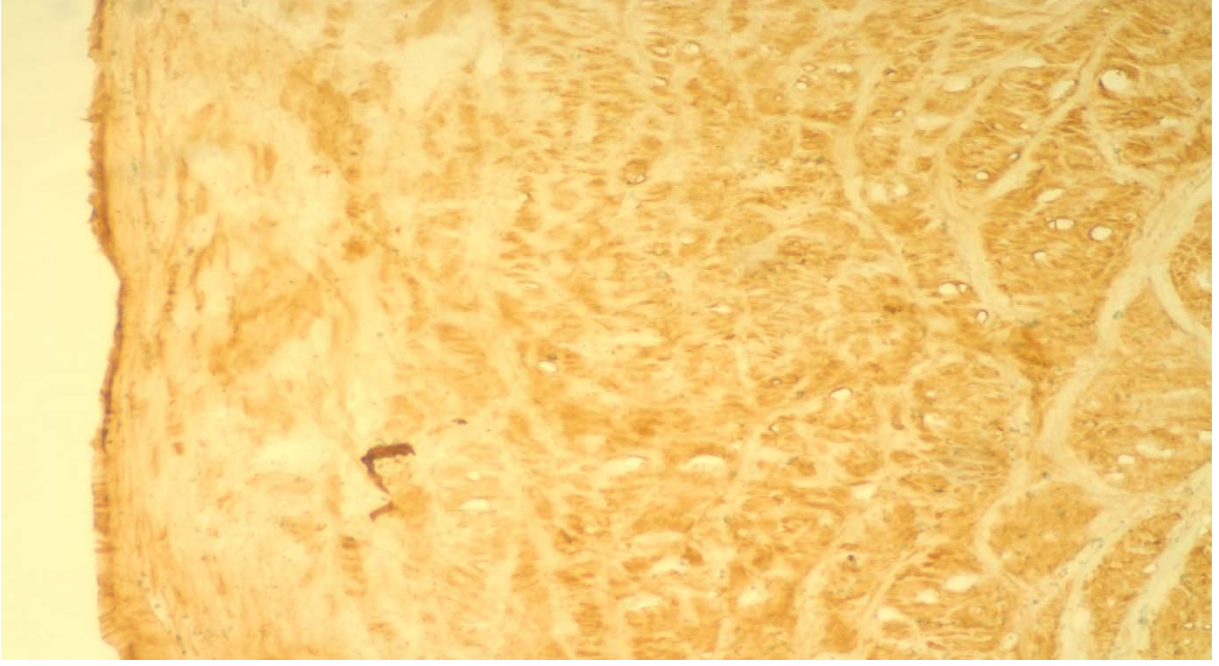
Resim 5: Klasik yöntem grubundan alınan kesitlere uygulanan adenzin immünositokimya boyanması görülmektedir. Ven duvarının tüm tabakalarında immün boyanma yoğunluğunda (++++) belirgin bir artış dikkati çekmektedir x10. TI: Tunika intima, TM: Tunika medya, TA: Tunika adventisya



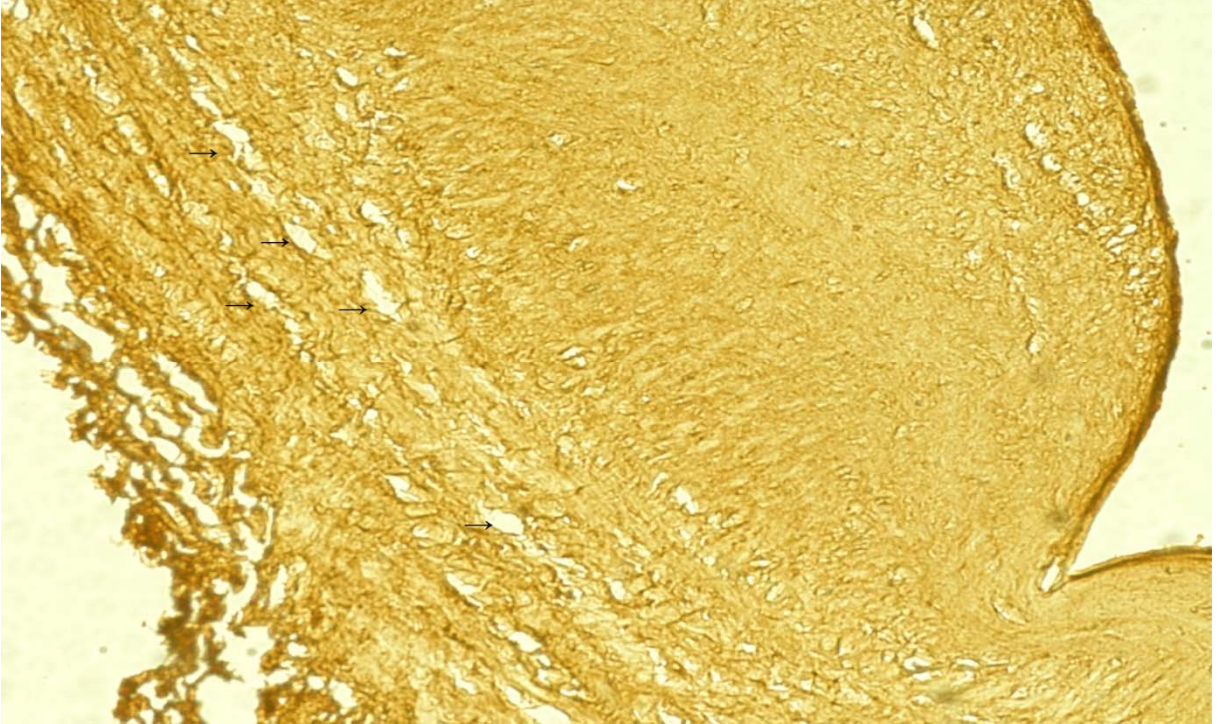
Resim 6: Notouch grubundan alınan kesitlere uygulanan adenosin immünositokimya boyanması görülmektedir. Ven duvarının tüm tabakalarında immün boyanma yoğunluğunda (++++) belirgin bir artış dikkati çekmektedir, x10. TI: Tunika intima, TM: Tunika medya, TA: Tunika adventisya



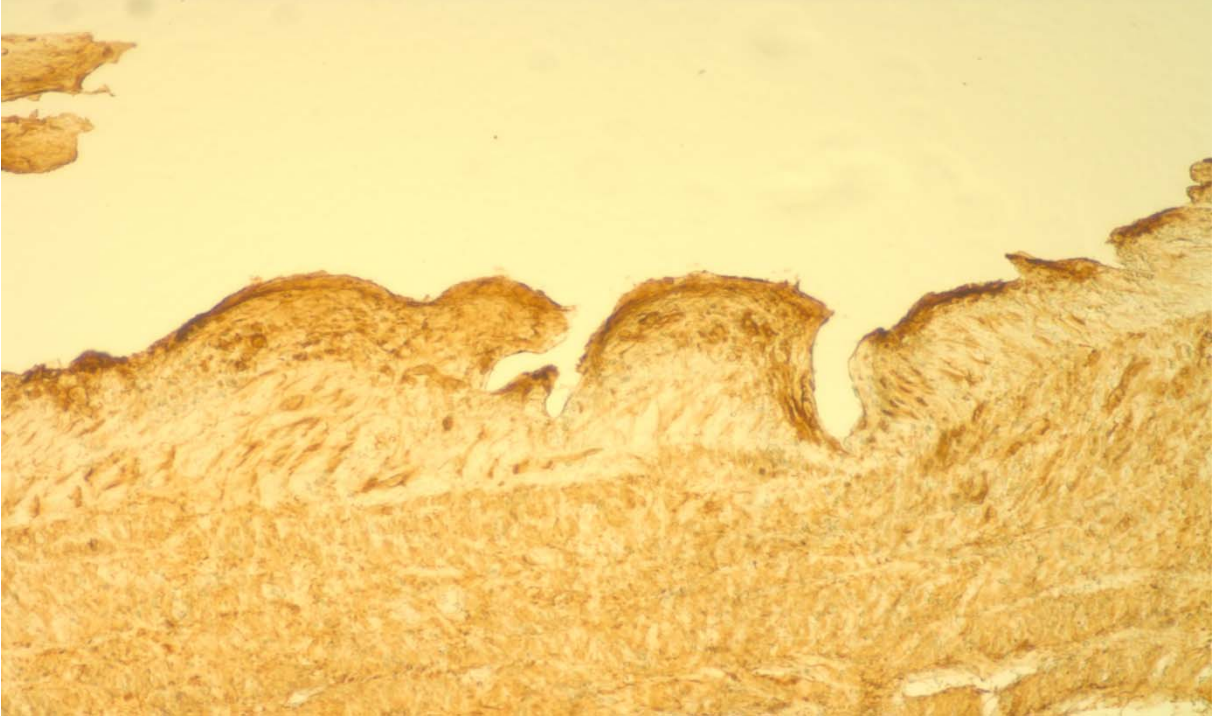
Resim 7: Klasik yöntem grubundan alınan kesitlere uygulanan iNOS immünositokimya boyanması görülmektedir. Ven duvarının tüm tabakalarında, boyanma yoğunluğunda (++++) belirgin bir artış dikkati çekmektedir, bu artış özellikle tunika adventisyadaki kas hücrelerinde görülmüştür. Kontrol grubunda ayrıca tunika medya ve tunika adventisyadaki bağ dokuda yer yer açılmalar ve bozulmalar dikkati çekmektedir (oklar) x10.



Resim 8: Notouch grubundan alınan kesitlere uygulanan iNOS immünohistokimya boyanması görülmektedir. Ven duvarının tüm tabakalarında hafif düzeyde immün boyanma (++) izlenmektedir. Deney grubunda damar duvarının morfolojik özelliklerinin daha iyi korunduğu görülmüştür x10.



Resim 9: Klasik yöntem grubundan alınan kesitlere uygulanan VEGF immünohistokimya boyanması görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında boyanma yoğunluğunda (++++), belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Kontrol grubunda morfolojik olarak özellikle tunika adventisyadaki bağ dokuda yer yer açılmalar göze çarpmaktadır (oklar) x10.



Resim 10: Notouch grubundan alınan kesitlere uygulanan VEGF immünohistokimya boyanması görülmektedir. Arter duvarının tüm tabakalarında hafif düzeyde (++) immün boyanma görülmektedir, x10.

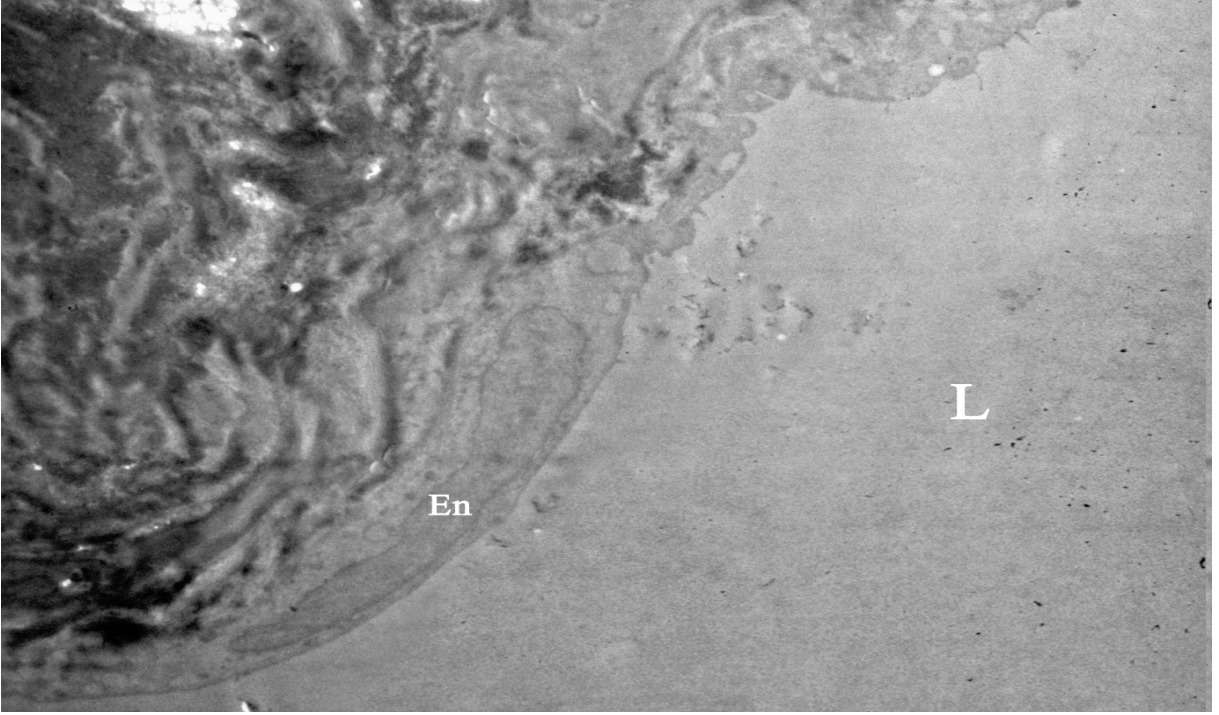
Işık mikroskopik bulgular:

Safen vende yapılan adenzin immün boyanması sonucunda hem klasik grupta hem de no touch grubunda adenzin immünreaktivitesi tüm duvar tabakalarında (tunika intima, tunika medya, tunika adventisya) belirgin olarak (++++) gözlenmiştir (Resim 5-6). Her iki grupta da immün boyanmanın birbirine benzeyen yoğunlukta olduğu dikkati çekmektedir; tunika intimadaki endotel hücrelerinde, tunika medyadaki küçük damarlar çevresinde ve tunika adventisyada hem damar çevresinde hem de düz kaslarda görülmektedir.

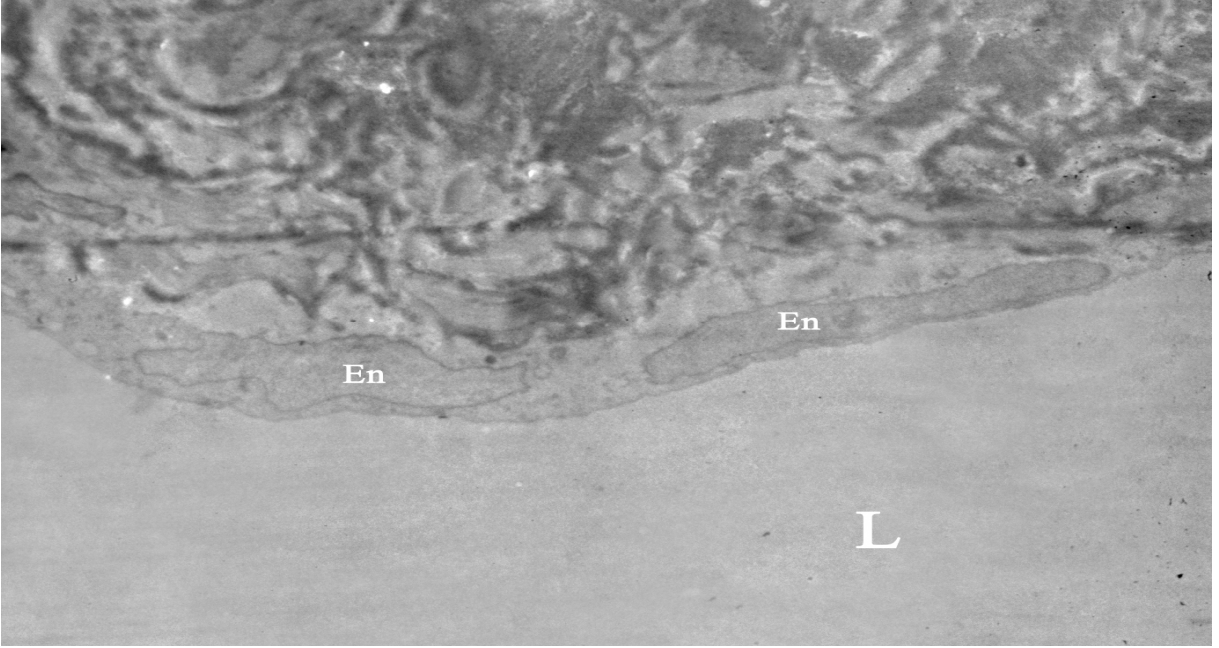
Farklı damar kesitlerinde iNOS immün boyanması hem klasik grupta hem de notouch grubunda görülmüştür. Klasik gruptaki iNOS immünreaktivitesi (+++) notouch grubuna oranla (++) daha yoğun olarak görüldü (resim 7-8). Bu yoğunluk

Özellikle tunika adventisyadaki kas hücrelerinde belirgin Şekilde izlendi. Klasik grupta özellikle tunika medya ve tunika adventisyada bağ dokusunda yer yer açılmalar ve bozulmalar dikkati çekmektedir. Notouch grubunda ise morfolojik yapının daha iyi korunduğu izlendi ($p<0.001$).

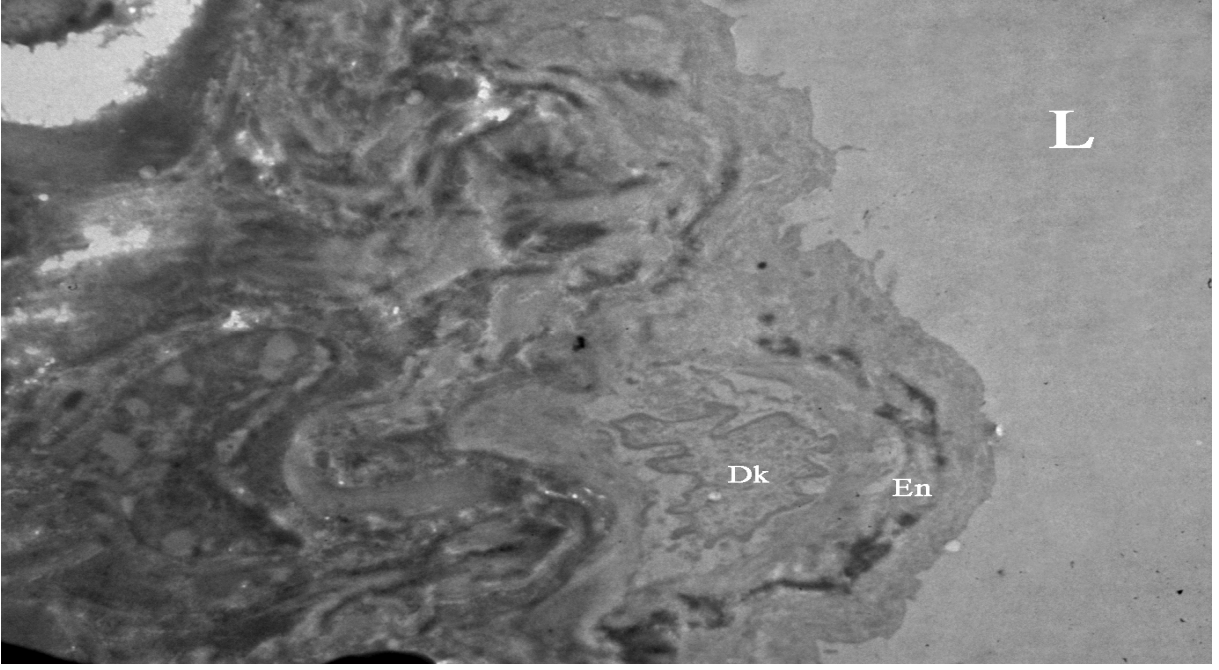
Farklı damar kesitlerine uygulanan VEGF immünositokimya boyanması, hem klasik grupta hem de notouch grubunda  tabakada da görülmüştür. Klasik gruptaki VEGF immünreaktivitesi (++++) notouch grubuna oranla (++) daha belirgin olarak izlendi ($p<0.001$) (Resim 9-10). Klasik grupta özellikle tunika adventisyada bağ dokusunda yer yer açılmalar ve bozulmalar dikkati çekmektedir. Deney grubunda ise morfolojik yapının daha iyi korunduğunu görüldü.



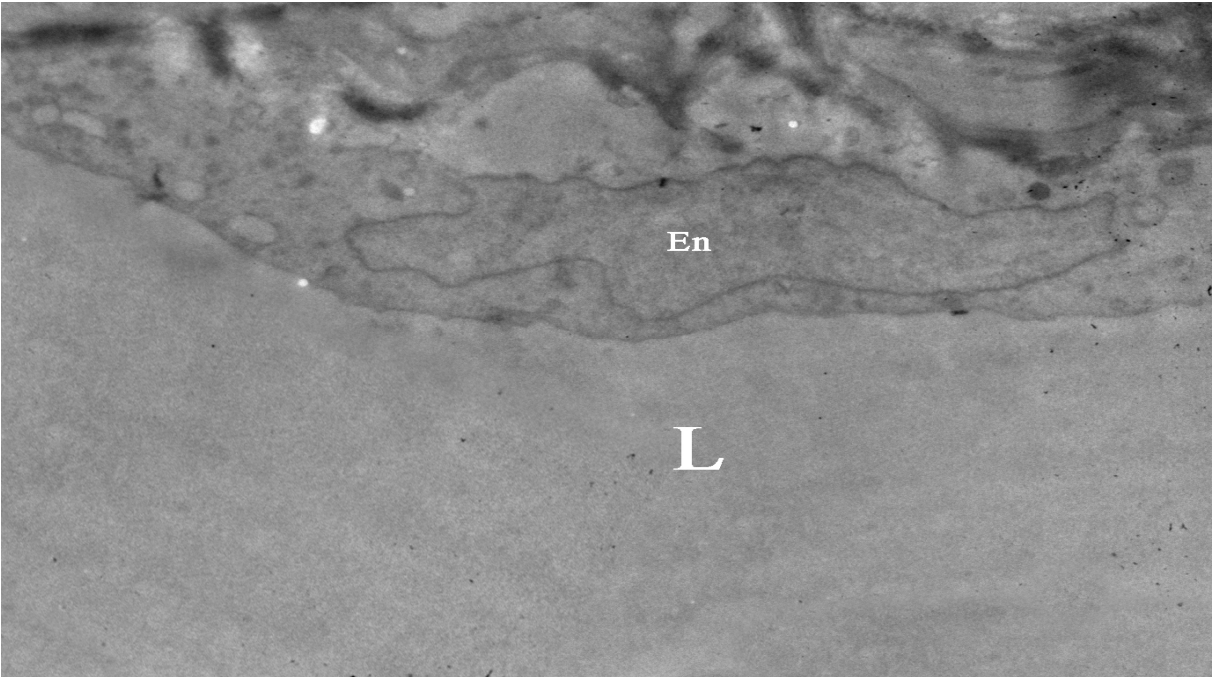
Resim 11: Notouch grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Endotel hücresi morfolojisi korunmuş, intakt ve kontraksiyon görüntüsü izlenmiyor. X 5000. En: Endotel hücresi L: Lumen



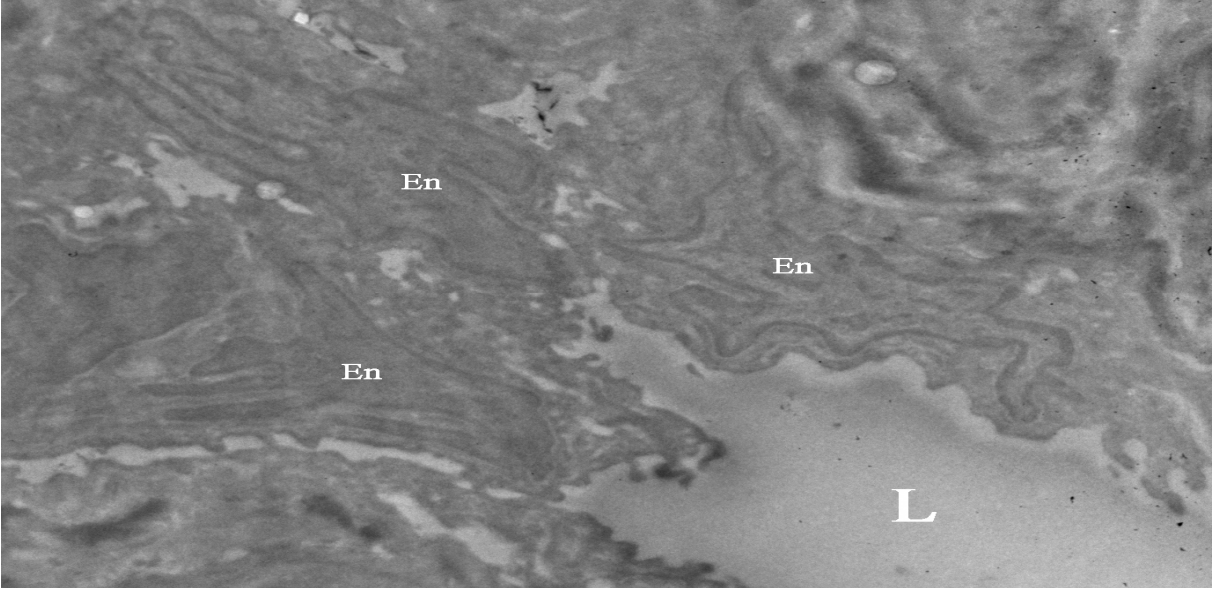
Resim 12: Notouch grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Endotel hücresi çekirdek ve stoplazma yapısının yassı epitel için özgün görüntüsünü koruduğu ve bazal membranla bağlantısının sağlam olduğu dikkati çekiyor X 5000. En: Endotel hücresi L: Lumen



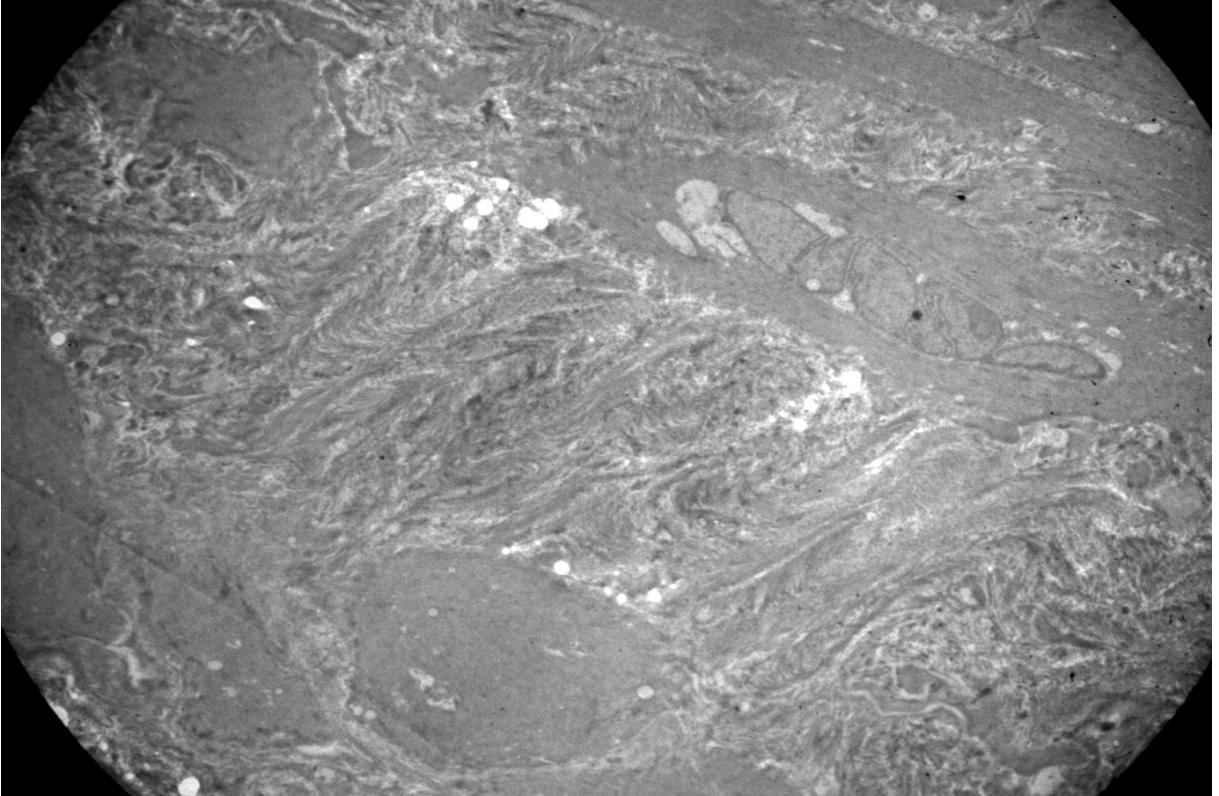
Resim 13: Notouch grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Endotel ve subendotelial tabaka izleniyor. Endotel hücresi çekirdek ve stoplazma yapısının yassı epitel için özgün görüntüsünü koruduğu ve bazal membranla bağlantısının sağlam olduğu dikkati çekiyor. İntima tabakasındaki düz kas hücrelerinde orta derecede kontraksiyon dikkati çekiyor X 5000. En: Endotel hücresi L: Lumen Dk: Düz kas



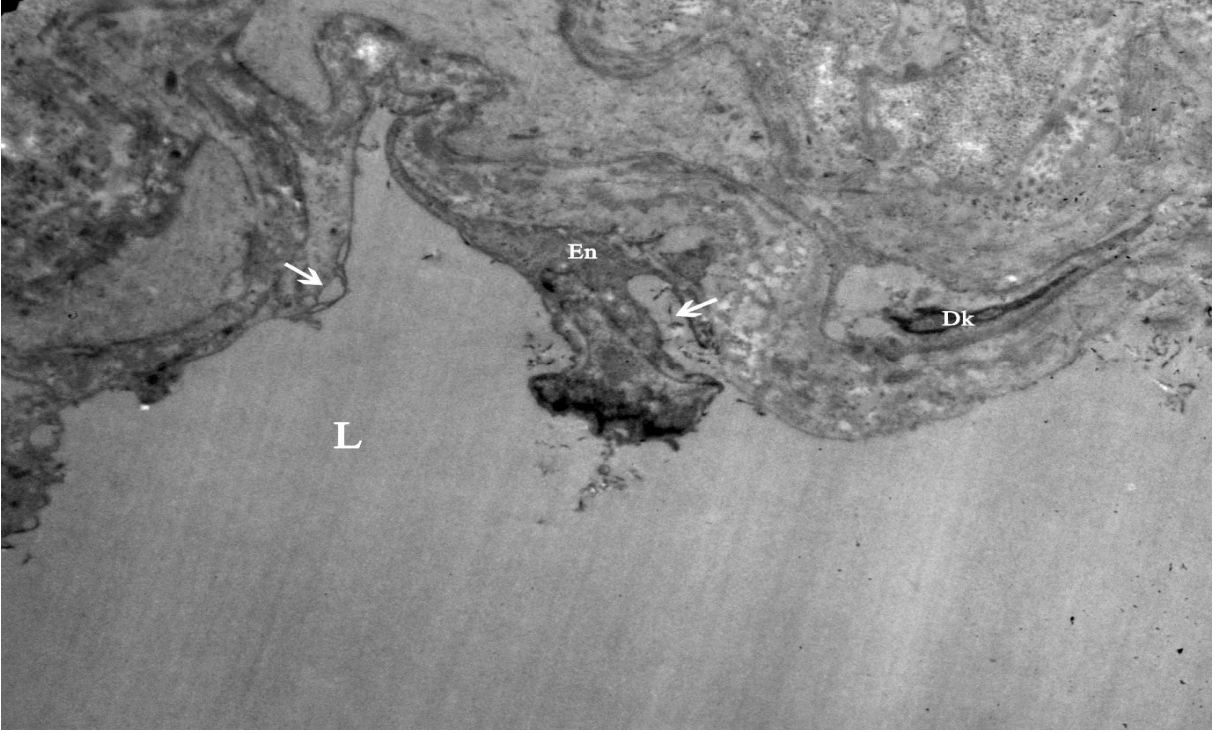
Resim 14: Notouch grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. X 10.000. En: Endotel hücresi L: Lumen



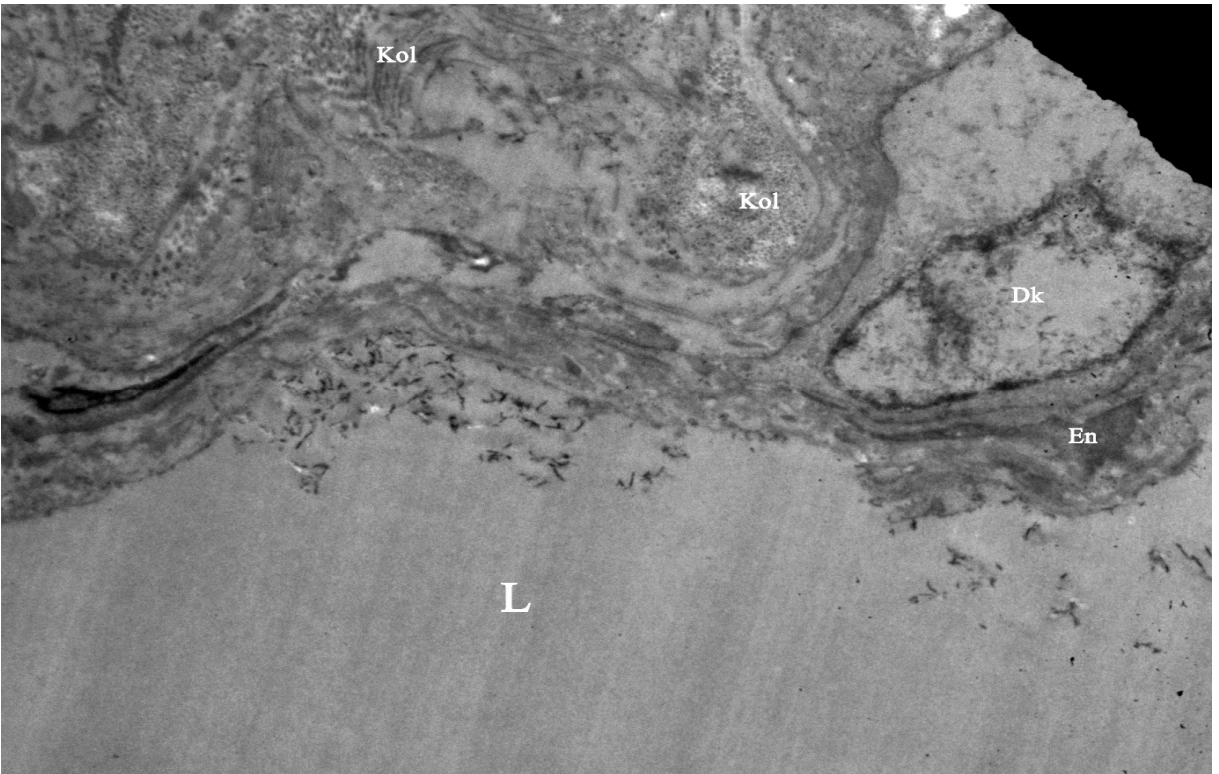
Resim 15: Notouch grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Endotel hücrelerinin morfolojik görüntüsünü koruduğu ve bazal membranla bağlantısının sağlam olduğu dikkati çekiyor. Endotel hücrelerinde orta derecede kontraksiyon gözleniyor X 5000. En: Endotel hücresi L: Lumen



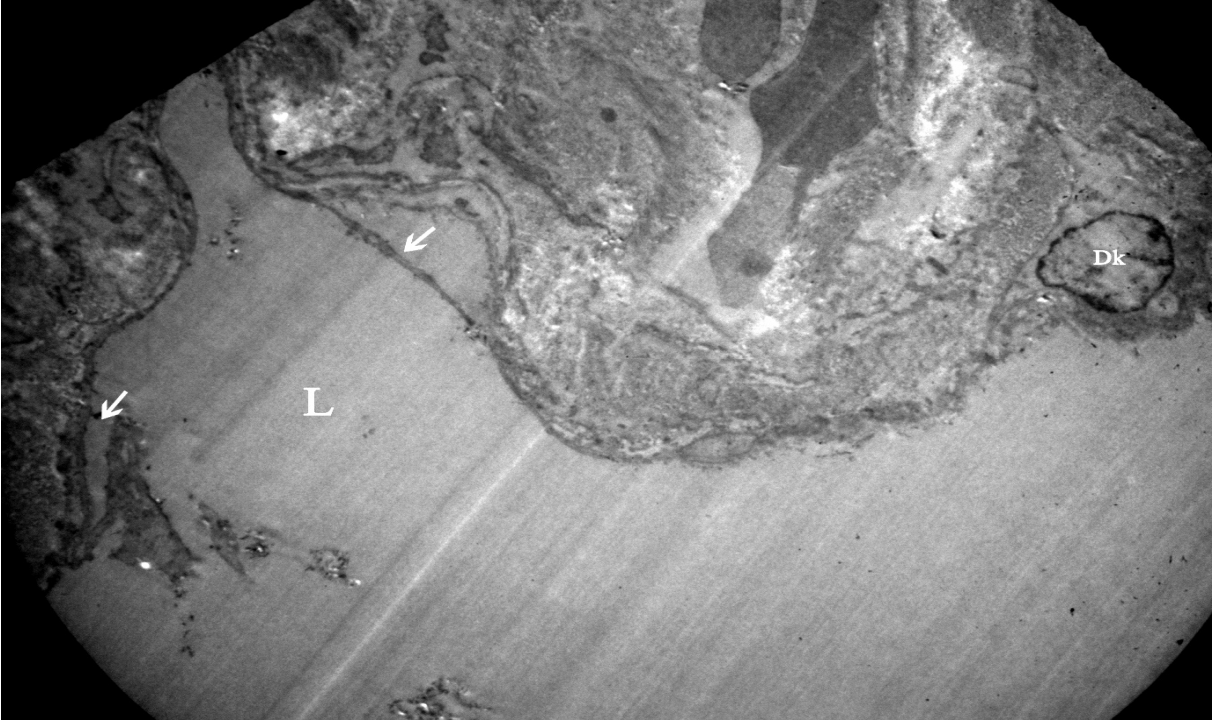
Resim 16: Notouch grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Damar duvarının morfolojik yapısını koruduğu ve intakt olduğu izleniyor X 2500.



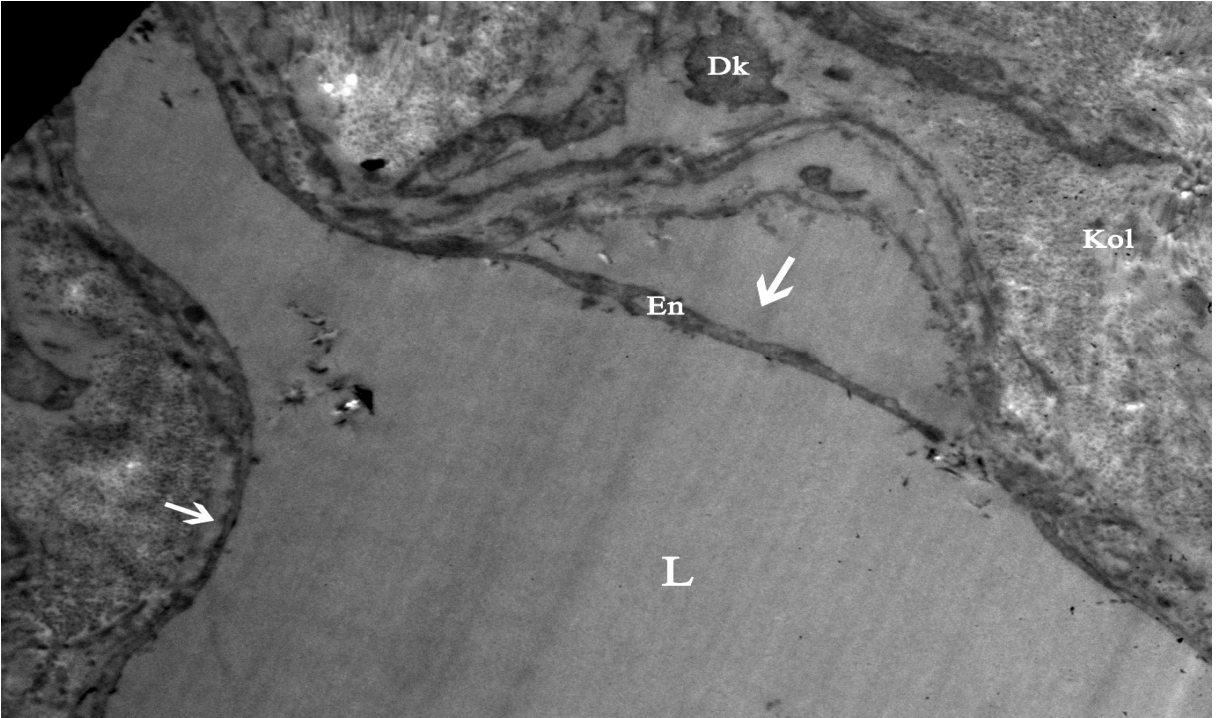
Resim 17: Klasik yöntem grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Endotel hücresi bütünlüğü bozulmuş, yer yer hücre ayrılmaları ve parçalanmaları dikkati çekiyor (oklar) X 5000. En: Endotel hücresi L: Lumen Dk: Düz kas



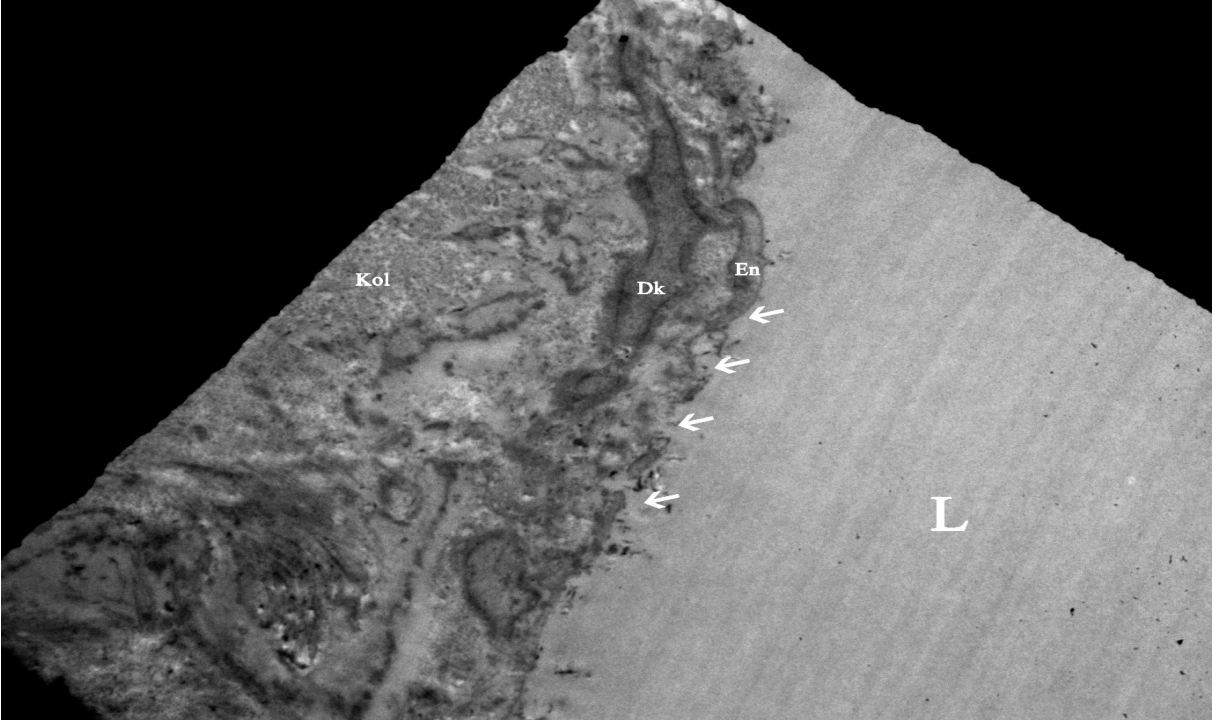
Resim 18: Klasik yöntem grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Endotel ve subendotelial tabaka izleniyor. Yassı endotel hücresi ve kontrakte olmamış düz kas gözleniyor X 5000. En: Endotel hücresi L: Lumen Dk: Düz kas Kol: Kollagen lif



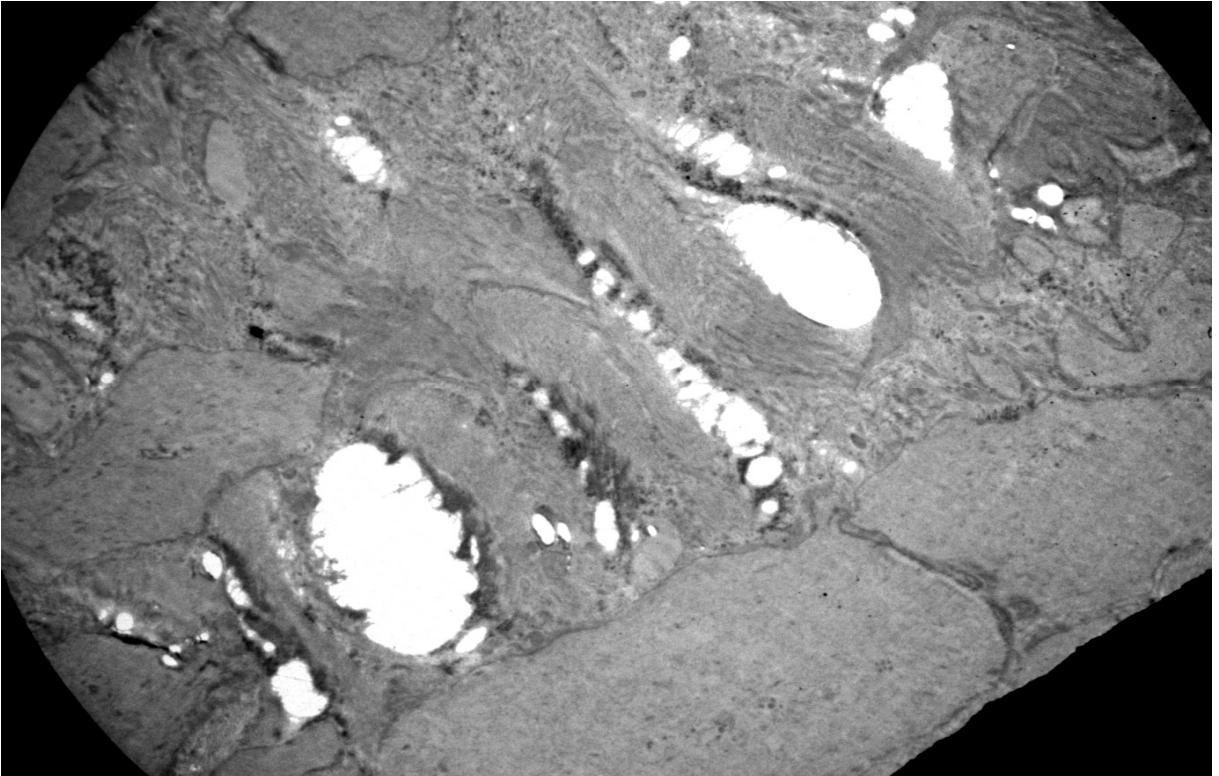
Resim 19: Klasik yöntem grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Endotel hücrelerinin morfolojisi bozulmuş, yer yer bazal membrandan ayrılmalar ve parçalanma (oklar) dikkati çekiyor X 5000. En: Endotel hücresi L: Lumen Dk: Düz kas



Resim 20: Klasik yöntem grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Endotel ve subendotelial tabaka izleniyor. Endotel hücrelerinin bütünlüğü bozulmuş, bazal membrandan kopmalar (oklar) göze çarpıyor X 6000. En: Endotel hücresi L: Lumen Dk: Düz kas Kol: Kollagen lif



Resim 21: Klasik yöntem grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Endotel ve subendotelial tabaka izleniyor. Endotel hücrelerinin devamlılığı bozulmuş (oklar). X 5000. En: Endotel hücre L: Lumen Dk: Düz kas Kol: Kollagen lif



Resim 22: Klasik yöntem grubuna ait safen ven elektron mikroskobu görüntüsü. Damar duvarı bütünlüğünde bozulma ve yırtılmalar göze çarpıyor X 2500.

Elektron mikroskopik bulgular:

Safen venden alınan ince kesitlerin elektron mikroskopik olarak değerlendirilmesi sonucunda "no touch" grubundan alınan ince kesitlerin elektron mikroskopik değerlendirilmesi sonucunda endotel hücresi morfolojisinin korunmuş olduğu, endotel hücresi çekirdek ve stoplazma yapısının yassı epitel için özgün görüntüsünü koruduğu ve bazal membranla bağlantısının sağlam olduğu dikkati çekiyor(Grade 1). İntima tabakasındaki düz kas hücresinde orta derecede kontraksiyon izleniyor (Resim 11-12-13-14-15-16). Klasik grupta endotel hücrelerinde morfolojik bütünlüğün bozulmuş olduğu, yer yer hücre ayrılmaları ve parçalanmaları dikkati çekiyor. Bazal membrandan kopma izleniyor(Grade 4). Damar duvarı bütünlüğünde bozulma ve yırtılmalar göze çarpıyor (Resim 17-18-19-20-21-22). Yapılan istatistiksel incelemede iki grup arasında hücresel hasarın grade değerlendirmesinde anlamlı fark saptandı($p<0.001$).

8.1 Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi

Çalışmanın verileri SPSS 15.0 for Windows(Chicago, IL) istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler "Student t testi" ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler "Mann Whitney-U" testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında "ki kare" ve "Fisher's Exact ki kare" testi kullanıldı. $p< 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

9. TARTIŞMA

XX. yüzyılın başlarından beri kalp hastalıkları, mortalitenin en sık sebebi olarak görülmektedir. Günümüzde dünyada her yıl iskemik kalp hastalığının tedavisi için 500.000'den fazla CABG yapılıyor olması nedeniyle bu operasyonların sonuçları, hem tıbbi yönden hem de sosyal yönden önem taşımaktadır. Koroner perfüzyonun, myokardın ihtiyacını karşılayamaması iskemik kalp hastalığının en önemli sebebidir. Bu durum, sıklıkla koroner arterlerde görülen aterosklerotik darlıklar, zarar gören plakların üzerinde oluşan tromboz veya koroner arterlerdeki vazospazm sonucu oluşur. Normal koşullarda, dinlenirken yeterli koroner perfüzyonu sağlayan koroner arterlerin lümen içi çapın %75 kadar azalması durumunda egzersiz sırasında, %90 civarındaki darlıklarda ise dinlenmede iskemik durumlar oluşabilir. İskemik kalp hastalığı olgularının %90'ında ilerlemiş aterosklerotik sabit stenozlar mevcuttur. Safen ven; çapının geniş olması, anatomik olarak uzun seyretmesi, spazm olmaması ve çıkarılmasındaki kolaylık nedeniyle miyokardiyal revaskülarizasyon için en çok kullanılan greftlerin başında gelir[2]. Koroner baypas cerrahisinin başarısı, bütün vasküler girişimlerde olduğu gibi greftlerin uzun süreli açık kalmalarına bağlıdır. Farklı cerrahi yöntemler ve farmakolojik ajanların kullanımına karşın koroner arter baypas cerrahisinde ven greftlerin açık kalma oranları nispeten düşüktür. Greft olarak kullanılan venlerle ilgili yapılan bir çalışma sonucunda ven greftlerin kontraktıl fenotipte azalmayla beraber düz kas hücre proliferasyonunu kapsayan histopatolojik değişikliklere maruz kaldığı tanımlanmıştır[35]. Ayrıca vaso vasorum kaybından dolayı gelişen mural iskemi, damar duvar gerilimi ve basıncındaki değişiklikler de bu

süreçte rol almaktadır[36]. Ayrıca genellikle greftin hazırlanması sırasında veya nadiren postoperatif dönemde spazm oluşur[8]. Hazırlama sırasında oluşan yapısal değişikliklerin çeşitli farmakolojik solüsyonlarda bekletmeyle ve oluşan spazmın da bu solüsyonlarla belli basınçta şişirilmesiyle giderilebileceği tespit edilmiştir [5].

Koroner baypas cerrahisinde safen ven grefti hazırlanırken oluşan spazmın giderilmesi için uygulanan aşırı distansiyon ven duvarında dejeneratif değişikliklere ve endotel hasarına; ven kanülasyonu ve safen venin etrafındaki çevre dokuların sıyrılması sırasındaki olası travmalar da damarın diseksiyonuna ve tunika medya ve tunika adventisyadaki bağ dokusunda yer yer açılmalara ve bozulmalara sebep olabilmektedir. Greft hazırlığı sırasındaki endotel hasarı erken ve geç greft başarısızlığında önemli bir nedendir. Endotel kaybı, intima ve mediada akut, ancak geri dönüşlü geçici inflamatuvar hücre reaksiyonu ve ödem ile sonuçlanır. Fibrin veya trombüs intimal yüzeyde toplanır. Operasyondan sonraki dört ile altı haftalık bir süreçte, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, fibroblastlar ve endotelyal hücreler, intima kalınlaşmasına neden olur. Oluşan endotel hasarı o bölgede trombosit ve fibrin birikimi ile tromboza zemin hazırlar. Aynı zamanda trombositlerden açığa çıkan büyüme faktörü intima ile media arasındaki dokuda düz kas hücre proliferasyonuna ve lümen çapının daralmasına sebep olur. Bu olaylar uzun sürede ven duvarında lipid birikimini artırarak greft aterosklerozunu hızlandırır[5, 37]. Endotel hasarının engellenebilecek ve engellenemeyecek olan bazı olası sebepleri vardır. Greft olarak kullanılan venin arteriyel basınca maruz kalması ve ven duvarına kan akımını sağlayan vaso vazorumların kesintiye uğraması engelleyemeyeceğimiz olaylardır. Klasik yöntemle hazırlanan venleri uygun solüsyonlarla şişirmek ve bekletmek, hazırlama esnasında aşırı distansiyondan kaçınmak da önlenbilir faktörlerdendir. Venin mekanik hasardan korunmasının en iyi yolu ise, herhangi bir barotravmaya maruz

kalmadığı için, no touch yöntemiyle hazırlanması olduğu düşünülebilir. Dreifaltd ve ark. 2010 yılında yaptığı bir çalışmada no touch yöntemi ile hazırlanan safen ven greftlerinin, pedikül ile çıkartılması nedeniyle, vaso vazorum yapısının intakt olduğunu ispat etmeye çalışmışlardır[38]. Bu yöntemle safen venin hem barotravmaya uğramadığını hem de vaso vazorum kaybının en az seviyede olduğunu göstermişlerdir. Karabulut ve ark., safen ven hazırlanırken, şişirme esnasında basıncın 100 mmHg üzerinde tutulduğu uygulamalarda önemli derecede endotel hasarının oluştuğunu, 100 mmHg altındaki uygulamalarda ise hasarın daha az olduğunu belirlemişlerdir[39]. Biz de bu çalışmamızda ikinci gruptaki hastalardan çıkarılan safen venleri şişirme sırasında uyguladığımız mekanik distansiyon basıncını, bu çalışmanın doğrultusunda ortalama 100 mmHg dolayında tuttuk. Heparinli kan ve heparinli salin solüsyonunda bekletilen venlerle ilgili yapılan bir çalışmada, heparinli kanda bekletilen venlerde, heparinli salin solüsyonu grubuna göre daha çok duvar kasılması ve endotel hücre kaybının meydana geldiği, heparinli salin grubunda ise damar gevşemesinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir[5]. Bu nedenle çalışmamızdaki ikinci gruptaki safen venlerin dilatasyonu için heparinli salin solüsyonunu tercih ettik.

Safen ven grefti hazırlama konusunda en az hasarla en iyi grefti elde edebilmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir[40]. Souza ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada safen venin klasik yöntemle çıkartılması, intermedier yöntemle (çevre dokularından sıyırıp, kanüle ederek fakat şişirmeden) ve çevre destek dokusuyla birlikte (no touch) çıkartılmasını karşılaştırmışlardır. Greft endotelinde en iyi korunmayı, çevre destek dokularla birlikte safen vene temas edilmeden yapılan çıkartma yöntemi olan no touch yönteminin sağladığını ve bu yolla endotel bütünlüğünün tam olduğunu savunmuşlardır[17, 41]. Çevre destek doku ile çıkartma sırasında safen sinir hasarı ve buna bağlı olarak ameliyat bölgesinde hissizlik ve

uyuşukluk bu yöntemin eksik yönleri olarak görülmektedir. Bu nedenle işlem sırasında safen siniri zedelememek önem gösterilmesi gereken bir konudur. Safen ven grefti hazırlama yöntemleri arasında en yaygın ve kolay uygulanan yöntem geleneksel yöntem diye tarif edilen safen ven trasesinin uzun insizyonla açılması ve safen venin yan dallarının bağlanarak ya da kliplenerek çıkarılmasıdır. Ancak bu yöntemle operasyon sırasında vene yapılan travma tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Greft hazırlama esnasında yapılan germe, çekme, yüksek basınçla şişirerek yan dallardan olan kaçakların tespiti işlemleri ve uygun olmayan şartlarda bekletme greftte intimal hasara yol açmakta ve oluşan bu hasarda o bölgede vazospazma, trombosit kümelenmesine, subendotelyal fibröz hiperplazi gelişimine ve sonuçta greftin tıkanmasına neden olmaktadır[12]. 100 mmHg'nın üzerinde uygulanan basınçlarda intimal hasar geliştiğini gösteren literatür bilgileri mevcuttur[13, 39, 42]. Her ne kadar bizler çalışma sırasında ikinci gruptaki safen venleri çıkartırken uyguladığımız mekanik distansiyonu ölçerek maksimum basıncı 100 mmHg seviyesinde tutsak da, pratik çalışma hayatında işlem sırasında basınç ölçümü yapılmamakta ve safenin maruz kaldığı barotravma cerrahattan cerraha değişiklik gösterebilmektedir.

Tüm bu değişkenlerin etkisini toparlayacağını düşündüğümüz çalışmamız neticesinde;

Klasik yöntem grubunda safen vene uygulanan immunohistokimyasal boyama sonucu damar duvarından salınan adenozin, iNOS ve VEGF moleküllerinin immünreaktivitesinde ya da ekspresyonunda ciddi artış bulunmuştur. Biz boyanma yoğunluğundaki bu artışın damara yapılan konvansiyonel girişimlere karşı yanıt olarak, damar duvarındaki düz kas hücrelerinin ve endotel hücrelerinin bir koruma mekanizmasını harekete geçirerek adenozin, iNOS ve VEGF moleküllerinin sentezinde artışa gittiğini düşünüyoruz.

No touch grubunda ise safen ven kesitlerine uygulanan immunohistokimyasal boyama sonucu adozin, iNOS ve VEGF moleküllerinin immünreaktivitesi ya da sentezinin klasik yöntem grubuna göre, boyanma yoğunluğu olarak daha az ya da normal düzeyde olduğunu söyleyebiliriz. İmmün boyanma yoğunluğunun, damara uygulanan notouch tekniğinin bir sonucu olarak normal düzeyde kaldığını düşünüyoruz.

Elektron mikroskopik olarak, klasik yöntem grubunda damara uygulanan konvansiyonel girişimler sonucu endotel hücrelerinde morfolojik hasarlar oluştuğunu gördük. Damar duvarında yırtılmalar ve parçalanmalar vardı. Endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde kontraksiyon izlenmiyordu. Bunun nedeni damar duvarından salınan adozin, iNOS ve VEGF moleküllerinin sentezindeki artışa bağlı olarak gelişen vazodilatasyon sonucu olabilir. Ayrıca damar duvarındaki sinir ağlarının hasar görmesine bağlı olarak da gelişmiş olabileceğini düşünüyoruz. Notouch grubunda ise endotel hücrelerini morfolojik olarak tipik görüntüsünü ve yapısını koruduğunu gördük. Damar duvarının bütünlüğünün sağlam olduğu dikkat çekiyordu. Düz kas ve endotel hücrelerinde orta derecede kontraksiyon izledik. Damar duvarı bütünlüğünün sağlam olması, hücresel hasarın olmaması ve normal düzeylerdeki hücre kontraksiyonları, safen vene uygulanan notouch tekniğinin, basınç hasarına ya da mekanik hasara neden olmadığını göstermektedir. Işık ve elektron mikroskopik değerlendirmeleri; safen vene uygulanan notouch tekniğinin, konvansiyonel metoda göre damar duvar morfolojik yapısının korunması açısından daha uygun bir teknik olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın histolojik bulguları sonucunda oluşan anlamlı fark beraberinde birkaç soruyu da ortaya çıkarmıştır.

- 1- Anastomozlar tamamlandıktan sonra greftlerin maruz kalacağı kan basıncı, birinci gurubun barotravmadan korunması durumunu ortadan kaldıracak mı?
- 2- Her ne kadar ikinci grupta endotel hasarı oluşsa da operasyondan sonra tedaviye eklenecek asa ve antihiperlipidemik ilaçlarında yardımıyla zamanla yeni endotel oluşarak, hasar görmüş endotelin yerini alabilir mi?
- 3- Histolojik bulgular sonucu oluşan önemli fark, kliniğe ne oranda yansiyabilir?

Anastomozlar tamamlandıktan sonra maruz kalınacak basınç, klasik yöntemle safen ven hazırlanırken maruz kalınan basınçtan farklı olarak devamlı değil aralıklı bir basınçtır. Ortalama arteryel basınç hastaların büyük bölümünde; anestezi indüksiyonu sonrası ve operasyon sonrası yoğunbakımda, 100 mmHg nin altında seyretmiştir. Genel hasta popülasyonumuzdaki operasyon sonrası gözlemimiz de belki anti hipertansif kullanımının da etkisiyle genellikle, kan basınçlarının sistolik 90-120 mmHg, diyastolik 65- 90 mmHg, ortalama arterbasıncının da 100 mmHg nin altında olduğudur. Ayrıca mekanik travmanın, barotravma dışında bir diğer nedeni de, safen venin etrafındaki dokunun sıyrılması sırasında çekiştirmeler sebebiyle ortaya çıktığını düşündüğümüz, katmanlar arası (özellikle media ve adventisyada) ayrılma ve açılmalarıdır.

Ranjan ve ark. yaptıkları çalışmada sentetik greftlerin iç yüzeyinin endotelize olduğunu göstermişlerdir[43]. Bizim de periferik arter cerrahisi reoperasyonlarında

kullandığımız sentetik greftlerin endotelize olduğunu görmemiz, hasar gören damar iç yüzeyinin, tekrar endotelize olacağını düşündürse, oluşan yeni endotelin safen venin sahip olduğu ilk ve doğal yapıdaki endotel kadar kaliteli olabileceğini düşünemeyiz.

Her ne kadar guruplar arasında histolojik fark varsa da bu farkın kliniğe ne kadar yansıdığını görebilmenin yolu; çalışmamızın ikinci aşaması olan belli bir süre sonra koroner anjiyografi yapılmasından geçmektedir. Rueda ve ark. yaptıkları çalışmada safen ven hazırlanmasında üç grup oluşturmuşlar (No touch, konvansiyonel, intermedier); ortalama 18 ay sonra yapılan koroner anjiyografi sonucunda no touch grubunda greft açıklığı oranının yüksek olduğunu göstermişlerdir[44].

10. SONUÇ

Bu çalışma verileri ışık mikroskobu ve transmission elektron mikroskobu görüntülerine göre koroner baypas cerrahisinde, notouch yöntemiyle hazırlanan safen ven greftlerinin, klasik yöntemle hazırlanan safen ven greftlerine oranla mekanik travmaya daha az maruz kaldığını göstermektedir. Bu sayede daha kaliteli safen ven greftleri elde edilebilmekte ve bu greftlerin erken dönemde trombüs oluşumu riskiyle, geç dönemde ise subendotelyal fibromüsküler hiperplazi ve ateroskleroz gelişimi riskiyle daha az karşılaşacağını düşünmekteyiz.

11. İSTATİSTİK VERİ TABLOLARI

No touch grubu

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test(d)

		YAŞ	BOY	KİLO	EF(%)	HT	T.KOL	HDL	LDL	TG	HÜCRE GRAD E	Bmi
N		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Normal Parameters(a,b)	Mean	61,35	171,45	81,15	53,25	,80	186,85	43,60	120,10	144,00	1,00	27,5114
	Std. Deviation	6,046	8,660	17,251	6,624	,410	37,392	11,246	35,372	62,036	,000(c)	5,17257
Most Extreme Differences	Absolute	,114	,175	,128	,188	,487	,177	,200	,194	,083		,146
	Positive	,114	,091	,128	,188	,313	,104	,200	,109	,083		,090
	Negative	-,114	-,175	-,111	-,146	-,487	-,177	-,133	-,194	-,061		-,146
Kolmogorov-Smirnov Z		,511	,784	,570	,841	2,178	,790	,896	,866	,369		,651
Asymp. Sig. (2-tailed)		,956	,571	,901	,478	,000	,560	,398	,442	,999		,790

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

c The distribution has no variance for this variable. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test cannot be performed.

d grup = 1,00

Klasik yöntem grubu

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test(d)

		YAŞ	BOY	KİLO	EF(%)	HT	T.KOL	HDL	LDL	TG	HÜCRE GRAD E	Bmi
N		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Normal Parameters(a,b)	Mean	62,60	169,40	79,55	53,40	,90	190,75	43,80	121,95	149,95	4,00	27,7699
	Std. Deviation	7,163	6,419	10,354	6,344	,308	48,730	11,606	43,719	59,162	,000(c)	3,72712
Most Extreme Differences	Absolute	,182	,114	,144	,137	,527	,125	,175	,136	,176		,125
	Positive	,151	,113	,083	,137	,373	,125	,175	,136	,176		,123
	Negative	-,182	-,114	-,144	-,113	-,527	-,075	-,149	-,109	-,136		-,125
Kolmogorov-Smirnov Z		,816	,508	,642	,614	2,358	,558	,782	,608	,785		,558
Asymp. Sig. (2-tailed)		,518	,958	,804	,845	,000	,915	,574	,853	,568		,915

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

c The distribution has no variance for this variable. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test cannot be performed.

d grup = 2,00

Correlations

		HÜCRE GRADE	YAŞ	CÝNS	BOY	KÝLO	EF(%)	T.KO L	HDL	LDL	TG	bmi	DM	ÝNSÜ LÝN	SÝG ARA	KOA H	HT
HÜCRE GRADE	Pearson Correlation	1	,096	-,066	-,137	-,058	,012	,046	,009	,024	,050	,029	,052	-,160	,050	-,076	,140
	Sig. (2-tailed)		,554	,687	,400	,724	,942	,778	,956	,884	,758	,857	,752	,324	,759	,643	,389
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
YAŞ	Pearson Correlation	,096	1	,174	-,112	-,290	,208	-,142	,122	-,129	-,194	-,262	-,100	-,271	-,050	,048	,085
	Sig. (2-tailed)	,554		,283	,492	,070	,198	,381	,452	,426	,229	,103	,537	,091	,760	,768	,603
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
CÝNS	Pearson Correlation	-,066	,174	1	-,649(*)	-,277	,216	,162	-,165	,124	,421(*)	,045	,323(*)	-,074	-,221	,224	,193
	Sig. (2-tailed)	,687	,283		,000	,084	,181	,318	,310	,447	,007	,784	,042	,651	,171	,165	,232
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
BOY	Pearson Correlation	-,137	-,112	-,649(*)	1	,427(*)	-,313(*)	-,184	,023	-,115	,374(*)	-,074	,326(*)	,204	,094	-,092	-,238
	Sig. (2-tailed)	,400	,492	,000		,006	,049	,255	,888	,478	,018	,648	,040	,206	,564	,572	,140
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
KÝLO	Pearson Correlation	-,058	-,290	-,277	,427(*)	1	-,078	-,023	-,178	,029	,022	,867(*)	-,023	-,050	-,045	,165	-,267
	Sig. (2-tailed)	,724	,070	,084	,006		,633	,890	,271	,860	,894	,000	,887	,759	,785	,310	,096
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
EF(%)	Pearson Correlation	,012	,208	,216	-,313(*)	-,078	1	,070	,039	,100	-,073	,109	,124	-,084	-,371(*)	-,007	,154
	Sig. (2-tailed)	,942	,198	,181	,049	,633		,669	,809	,541	,656	,503	,448	,605	,019	,963	,341

	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
T.KOL	Pearson Correlation	,046	-,142	,162	-,184	-,023	,070	1	,091	,955(*)	,323(*)	,082	,063	,095	-,048	-,082	-,108
	Sig. (2-tailed)	,778	,381	,318	,255	,890	,669		,577	,000	,042	,614	,698	,559	,768	,615	,508
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
HDL	Pearson Correlation	,009	,122	-,165	,023	-,178	,039	,091	1	-,048	,406(*)	-,204	-,104	,335(*)	-,295	-,200	-,068
	Sig. (2-tailed)	,956	,452	,310	,888	,271	,809	,577		,768	,009	,207	,522	,035	,064	,215	,677
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
LDL	Pearson Correlation	,024	-,129	,124	-,115	,029	,100	,955(*)	-,048	1	,158	,107	,011	,025	-,010	-,086	-,099
	Sig. (2-tailed)	,884	,426	,447	,478	,860	,541	,000	,768		,331	,511	,944	,880	,953	,598	,543
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
TG	Pearson Correlation	,050	-,194	,421(*)	-,374(*)	,022	-,073	,323(*)	-,406(*)	,158	1	,216	,322(*)	-,065	,083	,169	,050
	Sig. (2-tailed)	,758	,229	,007	,018	,894	,656	,042	,009	,331		,181	,043	,691	,609	,298	,761
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
bmi	Pearson Correlation	,029	-,262	,045	-,074	,867(*)	,109	,082	-,204	,107	,216	1	,155	-,152	-,110	,222	-,154
	Sig. (2-tailed)	,857	,103	,784	,648	,000	,503	,614	,207	,511	,181		,339	,348	,498	,169	,342
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
DM	Pearson Correlation	,052	-,100	,323(*)	-,326(*)	-,023	,124	,063	-,104	,011	,322(*)	,155	1	,207	-,090	,332(*)	-,108
	Sig. (2-tailed)	,752	,537	,042	,040	,887	,448	,698	,522	,944	,043	,339		,201	,579	,036	,505
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
İNSÜLİN	Pearson Correlation	-,160	-,271	-,074	,204	-,050	-,084	,095	,335(*)	,025	-,065	-,152	,207	1	-,168	-,061	,067
	Sig. (2-tailed)	,324	,091	,651	,206	,759	,605	,559	,035	,880	,691	,348	,201		,299	,711	,680
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
SİGARA	Pearson Correlation	,050	-,050	-,221	,094	-,045	,371(*)	-,048	-,295	-,010	,083	-,110	-,090	-,168	1	,208	-,259
	Sig. (2-tailed)	,759	,760	,171	,564	,785	,019	,768	,064	,953	,609	,498	,579	,299		,197	,106

KOAH	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Pearson Correlation	-,076	,048	,224	-,092	,165	-,007	-,082	-,200	-,086	,169	,222	,332(*)	-,061	,208	1	-,476(*)
	Sig. (2-tailed)	,643	,768	,165	,572	,310	,963	,615	,215	,598	,298	,169	,036	,711	,197		,002
HT	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Pearson Correlation	,140	,085	,193	-,238	-,267	,154	-,108	-,068	-,099	,050	-,154	-,108	,067	-,259	-,476(*)	1
	Sig. (2-tailed)	,389	,603	,232	,140	,096	,341	,508	,677	,543	,761	,342	,505	,680	,106	,002	
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Işık mikroskopi bulguları

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
adenozin immünreaktivitesi * grup	40	100,0%	0	,0%	40	100,0%
iNOS immün boyanması * grup	40	100,0%	0	,0%	40	100,0%
VEGF * grup	40	100,0%	0	,0%	40	100,0%

adenozin immünreaktivitesi * grup

Crosstab

Count

		grup		Total
		1	2	1
adenozin immünreaktivitesi	Grade 4	20	20	40
Total		20	20	40

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	.(a)
N of Valid Cases	40

a No statistics are computed because adenozin immünreaktivitesi is a constant.

iNOS immün boyanması * grup

Crosstab

Count

		Grup		Total
		1	2	1
iNOS immün boyanması	Grade 2	20	0	20
	Grade 3	0	20	20
Total		20	20	40

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	40,000(b)	1	,000		
Continuity Correction(a)	36,100	1	,000		
Likelihood Ratio	55,452	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	39,000	1	,000		
N of Valid Cases	40				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,00.

VEGF * grup

Crosstab

Count

		Grup		Total
		1	2	1
VEGF	Grade 2	20	0	20
	Grade 4	0	20	20
Total		20	20	40

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	40,000(b)	1	,000		
Continuity Correction(a)	36,100	1	,000		
Likelihood Ratio	55,452	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	39,000	1	,000		
N of Valid Cases	40				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,00.

Elektron mikroskopi bulguları

HÜCRE GRADE * grup

Crosstab

Count

		grup		Total
		1,00	2,00	1,00
HÜCRE	1	20	0	20
GRADE	4	0	20	20
Total		20	20	40

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	40,000(b)	1	,000		
Continuity Correction(a)	36,100	1	,000		
Likelihood Ratio	55,452	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	39,000	1	,000		
N of Valid Cases	40				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,00.

10. KAYNAKLAR

1. Shahzad Gull Raja, Zulfiqar Haider, , Mukhtar Ahmad, ,Haider Zaman, ,
Saphenous Vein Grafts: To Use or Not to Use? Heart Lung and Circulation,
2004(13): p. 403-409.
2. Selim Erentürk, Koroner Bypass Operasyonlarında Greft Seçimi. Türk Göğüs Kalp
Damar Cer Derg, 1997(5): p. 145-155.
3. Dr. Melih Hulusi Us, D.A.P., Dr. Kaan İnan, Dr. Kerim Çağlı, Dr. Yılmaz
Cingözboy, Dr. Şükrü Yıldırım, Dr. Enver Duran, Dr. Ömer Yüksel Öztürk, Safen
Ven Grefti hazırlanmasında Endotelin Nitroprussid ile Korunması.
Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg, 2001(9): p. 105-108.
4. Gregory J. Fulton, Mark G. Davies, , Per-Otto Hagen,, Preservation Of The
Endothelium In Venous Bypass Grafts: Relevance For Graft Patency. Asia Pacific
Heart J, 1997. 6(2): p. 98-106.
5. He GW, Rosenfeldt FL, Angus JA. Pharmacological relaxation of the saphenous
vein during harvesting for coronary artery bypass grafting Ann Thorac Surg,
1993.55:1210-1217
6. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary arter
bypass grafts Ann Thorac Surg, 1999: 67:878-888
7. Kaya M, Polat S, Mete UO, Top Ö. Özel Histoloji Kitabı, Adana: ÇUTF,
1996:37-50
8. Ramos JR, Berger K, Mansfield PB, Sauvage LR. Histologic fate and endothelial
changes of distended and nondistended vein grafts. Ann Surg, 1976; 183:205-228.

9. Cambria RP, Megerman J, Abbott WMM. Endothelial preservation in reversed and insitu autogenous vein grafts *Ann Surg*, 1985; 202:50-55.
10. Boerboom LE, Bonchek LI, Kissebah AH, et al. Effect of surgical trauma on tissue lipids in primate vein grafts: relation to plasma lipids. *Circulation*, 1980; 62(supplI):142-147.
11. Angelini GD, Bryan AJ, Williams HMJ, Morgan R, Newby AC . Distention promotes platelet and leukocyte adhesion and reduces short -term patency in pig arteriovenous bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 99:433-439
12. Hemant S. Thatte, P. and Shukri F. Khuri, MD., The Coronary Artery Bypass Conduit: I. Intraoperative Endothelial Injury and Its Implication on Graft Patency. *Ann Thorac Surg*, 2001(72): p. 2245-52.
13. Hausmann H, Merker HJ, ,Hetzler R. Pressure controlled preparation of the saphenous vein with papaverine for aortocoronary venous bypass. *J Card Surg*, 1996(11): p. 155-62.
14. Roubos N, Rosenfelt FL, ,Richards SM, ,Conyers RA, ,Davis BB., Improved preservation of saphenous vein grafts by the use of glyceryl trinitrateverepamil solution during harvesting. *Circulation*, 1995(92): p. 31-6.
15. Catinella FP, Cunningham JN, ,Srungaram RK, et al., The factors influencing early patency of coronary artery bypass vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982(83): p. 686-700.
16. Roberts AJ, Hay DA, Mehta JL, et. al., Biochemical and ultrastructural integrity of the saphenous vein conduit during coronary artery bypass grafting. Preliminary results of the effect of papaverine. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1984(88): p. 39-48.
17. Domingos S. R. Souza, Vollmer Bomfim, , Helge Skoglund, , et.al., High

- Early Patency of Saphenous Vein Graft for Coronary Artery Bypass
Harvested With Surrounding Tissue. *Ann Thorac Surg*, 2001(71): p. 797-800.
- 18.** Michael H. Ross, Gordon I. Kaye, , Wojciech Pawlina, *Histology: A Text and Atlas* Lippincott Williams and Wilkins (15 Dec 2003). 4 th Edition: p. 341-343.
- 19.** Ebru Akgül, Lale Tokgözoğlu, Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*, 2004. 4(5): p. 506-12.
- 20.** Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376
- 21.** Palmer RMJ, Ferrige AG. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-526
- 22.** Jaffe EA, Editor, *Biology of endothelial Cell*. Boston: Martinus Nijhoff, 1984.
- 23.** Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 48:A33,2006
- 24.** Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363,2003
- 25.** Ohara Y, Peterson TE. Hyper cholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91:2546-2551
- 26.** Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogeneous antiatherogenic molecule ? *Arterioscler Thromb* 1994; 14:653-655
- 27.** Tağıl M. Ust ve alt ekstremite venlerinin anatomisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgery*. 2003;8(2):73-80.
- 28.** Bourassa MG. Camnipeau L, Lesperance J . Changes in grafts and coronar arteries after coronary bypass surgery. *Cardiovasc Clin*, 1991;21(2):83 -100.
- 29.** Unni KK, Kottke BA, Titus JL, et al . Pathologic changes in aorto-coronary

- saphenous vein grafts *Am J. Cardiol*, 1974; 34:526-532.
30. Sundt TM. Principles of preparation of vein by-pass grafts to maximize patency. *J Neurosurgery* 1987;66: 172 -180
 31. Adcock OT, Adcock GL, Wheeler JR, et al. Optimal techniques for harvesting and preparation of reversed autogenous vein grafts for use as arterial substitutes: A review *Surgery*, 1984; 96:886-893.
 32. Cook JM, Cook CD, Marlar R, et.al., Thrombomodulin activity on human saphenous vein grafts prepared for coronary artery bypass. *J Vasc Surg.*, 1991. 14(2): p. 147-51.
 33. Joseph G. Motwani, Eric J. Topol, Aortocoronary Saphenous Vein Graft Disease Pathogenesis, Predisposition, and Prevention. *Circulation*, 1998(97): p. 916-931.
 34. Eric Allaire, Alexander W. Clowes,, Endothelial Cell Injury in Cardiovascular Surgery: The Intimal Hyperplastic Response. *Ann Thorac Surg*, 1997(63): p. 582-91.
 35. Kockx MM, Cambier BA, Bortier HE, De Meyer GRY, Van Cauwelart PA. The modulation of smooth muscle cell phenotype is an early event in human aorta-coronary saphenous vein grafts. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992;420:155-162.
 36. Karayannacos PE, Rittgers E, Kakos GS, Williams TE, Meckstroth CV, Vasko JS. Potential role of velocity and wall tension in vein graft failure. *J Cardiovasc Surg* 1980;21:171-178.
 37. Golledge J. Vein grafts: haemodynamic forces on the endothelium--a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1997. 14(5): p. 333-43.

- 38.** Dreifaldt M, Souza DS, Loesch A, The "no-touch" harvesting technique for vein grafts in coronary artery bypass surgery preserves an intact vasa vasorum, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr 8.
- 39.** Karabulut H, Karabulut O, Arbak S ve ark. Koroner bypass cerrahisinde kullanılan safen veninin hazırlanmasında endotel hasarı: Isik ve elektron mikroskopik inceleme *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1998, 26:416-424.
- 40.** Omer Aziz, Thanos Athanasiou , ,Ara Darzi, Minimally invasive conduit harvesting: a systematic review. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2006(29): p. 324-333.
- 41.** Domingos S. R. Souza, Rolf H. B. Christofferson, Vollmer Bomfim,, Derek Filbey, "No-touch" Technique using Saphenous Vein Harvested with its Surrounding Tissue for Coronary Artery Bypass Grafting Maintains an Intact Endothelium. *Scand Cardiovasc J*, 1999(33): p. 323-329.
- 42.** Gundry SR, Jones M, ,Ishihara T, ,Ferrans VJ, Optimal preparation techniques for human saphenous vein grafts. *Surgery*, 1980. 88(6): p. 785-94.
- 43.** Ranjan AK, Kumar U, Hardikar AA, Poddar P, Nair PD, Hardikar AA. Human blood vessel-derived endothelial progenitors for endothelialization of small diameter vascular prosthesis. *PLoS One.* 2009 Nov 5;4(11):e7718.
- 44.** Rueda F, Domingos S. R. Souza. Novel no-touch technique of harvesting the saphenous vein for coronary artery bypass grafting. *Arq. Bras. Cardiol.* vol.90 no.6 São Paulo June 2008

