

Safen Ven Greft Hastalıkları

Dr.Turhan Yavuz, Dr. Ali Kutsal

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta

Özet : Koroner baypas operasyonlarında uzun dönemde en önemli problem greft oklüzyonudur. Greftlerde gelişen patolojilerin iyi bilinmesi ve bunların azaltılmasına yönelik girişimlerde bulunulması greft oklüzyon oranlarının azaltılmasını sağlayacağı için önemlidir. Bugün için safen ven greftlerinin 10 yıllık açıklık oranları yaklaşık olarak %60 kadardır. Operasyon sırasındaki teknik faktörlerin yanında,uzun vadede greft oklüzyonuna neden olan birçok faktör vardır. Bu yazıda amacımız ana hatlarıyla bu faktörleri gözden geçirme, alabileceğimiz önlemler konusunda önerilerde bulunmaktır.
(*Ana Kar Der, 2002;2:50-54*)

Anahtar Kelimeler: Koroner baypas , safen ven greft,oklüzyon

Giriş

Koroner baypas cerrahisinde ilk safen ven greftinin 1967'de Favaloro ve ark. tarafından kullanılmasından sonra safen ven grefti rutin olarak kullanılmaya başlandı. Kullanımın rutine girmesi ile birlikte greft tıkanıklığı ciddi bir problem olarak önem kazanmıştır ve greftte gelişen patolojiler üzerinde yoğun çalışmalar yapılarak açıklık oranlarının mümkün olduğunca artırılmasına çalışılmıştır.

Baypas operasyonundan sonraki ilk yıl içinde venöz greft oklüzyon oranı %15 civarındadır. Sonraki 1 ve 6. yıllar arası her yıl %1-2 ve 6 ile 10. yıla kadar ise oran her yıl %4 kadardır (1). Baypasdan sonraki 10. yılda greft açıklık oranı %60'dır ve patent ven greftlerinin yalnızca %50'sinde önemli darlık yoktur (2).

Safen ven grefti konduktan sonraki ilk yılda %20, sonraki 5 yıl içinde ise yıllık %4 hastada safen ven greftlerinde gelişen hastalıklar ve nativ damarlarda gelişen patolojilere bağlı anjina tekrar başlar (3).

Ayrıca ilk baypasdan sonra ilk 5 yıl içinde %4, 10. yılda %19 ve 12. yılda ise olguların %31'inde reoperasyon veya perkütan girişimlerden birine ihtiyaç vardır (4).

İlk operasyonla kıyaslandığında reoperasyonların mortalitesi yüksektir (%3-7). Reoperasyonlarla birlikte olan mortalite ve morbiditede en önemli neden ven greft hastalığından kaynaklanan koroner ateroembolizmdir (5).

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Turhan Yavuz, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi ABD,Isparta, e-mail:turhan.kvc@doctor.com

Redo cerrahi ilk operasyona göre daha az anjinalı azaltır, safen açıklık oranları da daha azdır (6).

Safen Ven Greft Hastalıklarının Patogenezi

Safen vende gelişen hastalıklar tromboz, intimal hiperplazi ve ateroskleroz olmak üzere 3 süreçten oluşur.

Koroner baypas operasyonundan sonra safen vende ilk 1 ay içinde gelişen oklüzyonunun nedeni mural trombus, 1 ay-1 yıl arası safen ven oklüzyonunun nedeni intimal hiperplazi, 1. yıldan sonra ise temel neden greftte ateroskleroz gelişmesidir (7). Bu evreler az veya çok oranda iç içe yürür.

Tromboz

Cerrahiden sonraki ilk ay içinde semptomlu veya semptomsuz safen ven greft oklüzyon oranı %3-12 oranlarındadır (8). Burada altta yatan temel mekanizma greft trombozudur. Erken greft trombozunun temel nedeni venin hazırlanması evresinde yapılan travmadır. Optimal şartlar sağlansa da greft hazırlanırken endotelial ayrışmalar olmaktadır (9). Özellikle çıplak biçimde soyulduğunda safen ven, dolaşımdaki potent vazokonstriktör olan endotelin-1'e daha duyarlıdır. Kardiyopulmoner baypas başladığında endotelin-1 düzeyi belirgin olarak artış gösterir. Bu da venokonstriktör cevaba neden olarak spazmla akımın azalması ve stazın artmasına yol açabilir (10).

Greft hazırlanırken spazmı açmak için yüksek basınçla ven'i şişirmek endotel kaybı ve media hasarı yapabilir. Endotel kaybı luminal yüzde fibrin birikimine neden olur, plateletler ve nötrofiller yapışır, doku plazminojen aktivatör üretimi azalır (11). Endotel kaybı eksojen koagülasyon kaskadını aktive eder. Doku faktörü kardiyopulmoner baypasa geçtikten 2 saat içinde inflamatuvar sitokinlerce aktive endotel üzerinde yayılır. Thrombomodulin trombinle bire bir oranda bağlanan önemli antitrombotik ajandır. Protein C gibi dolaşan antikoagulanları aktive eder. Ven hazırlanırken trombomodulin aktivitesi %30'un üzerinde azalır (12). İlave olarak yapısal özelliği antitrombotik olan venin özelliği zayıflar. Heparin sülfat, bir antikoagülan özellikte proteoglikan molekülüdür.

Bazı farmakolojik ajanlar, greft naklinden önce gen transferi, ven greftlerinin eksternal stentlenmesi gibi metodlar erken ven greft trombozunu önlemek için kullanılmıştır (13,14,15). Peroperatif evrede aspirin kullanımı erken greft trombozu oranını azaltır.

Erken greft oklüzyonunda protrombotik faktörler etkili olduğu gibi venöz valvlerin duruyor olması, anastomozik striktürler, ateromatöz yere proksimal anastomozun yapılması gibi greft akımını azaltan teknik faktörler de önemlidir.

İntimal Hiperplazi

İntimal hiperplazi, düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriksin intimal kompartmanda birikmesi olarak tanımlanabilir ve implante ven greftlerinde ilk 1 ay-1 yıllık periyotda gelişen major greft hastalığıdır. Birçok ven, greft olarak kullanılmadan önce orta derecede intimal ve medial fibrozis gösterebilir. Fakat arteriyel sisteme implante olan hemen tüm venlerde intimal kalınlaşma ilk 4-6 hafta içinde gelişerek lümeninde %25 kadar daralma yapabilir (1). Bu süreç tek başına nadiren önemli stenoza neden olur.

Akut olarak safen vende arteriyel basınca maruz kalarak duvar stresinde artma olunca endotel kaybı olur. Büyüme üzerine uyarıcı ve inhibitör sayısız faktör içeren endotel hücrelerinin kaybı, intimal büyüme üzerindeki kontrolün kalkmasına ve intimal hiperplazi gelişmesine neden olur. Başlangıçta plateletler, aktive endotel hücreleri ve makrofajlardan salınan sayısız büyüme faktörleri ve sitokinlere bağlı olarak medial düz kaslarda proliferasyon gelişir. Daha sonra düz kas hücreleri intimaya göç eder. Sonra ekstrasellüler matriks sentezi ve depolanması gerçekleşir (16).

Arterlerden çok venlerde daha önemli olan vazovazorumların kan sunumunun kaybı iskemik ve fibrotik sürecin devamına neden olur.

Neointimal hiperplazi balonla yaralanmış arter veya ven greftinde de benzeri patogeneze oluşur.

Venöz greftlerde endotelial rejenerasyondan sonra oluşan intimal hiperplazi arteriyel injuri modelinin tersine, major komponenttir (17). Kardiyopulmoner baypasda oluşan iskemik reperfüzyon siklusunda yalnızca antiproliferatif mediatörler olan NO, prostasiklin ve adenosin gibi endotel ürünleri azalmakla kalmaz, düz kas hücre proliferasyonunda etkili olan süperoksit radikallerinin oluşumu da belirgin olarak azalır.

Aterosklerosis

Baypas cerrahisinden sonraki 1.yıldan itibaren iskemik semptomların tekrarı ve safen vende oluşan zayıflamanın temel nedeni aterosklerozisdir (1). Nativ koroner arter hastalığı yıllık %5 oranında progresyon gösterir ve semptomların tekrarında nativ damar hastalığının ilerlemesi de önemlidir (18). Ancak baypas cerrahisinden sonra gelişen miyokard iskemilerinde %70-85 olguda suçlu lezyon, trombusla superimpose ven greft aterosklerozisidir.

Nekropsi çalışmalarında, baypasdan sonraki ilk 1 yıl içinde safen ven greftlerinde ateromatöz plağa ait deliller bulunmuştur (19). Fakat semptomatik olgularda hemodinamik olarak önemli stenoz, greft konulduktan sonraki 3. yıldan önce nadirdir (20). Klinik olarak önemli greft stenozu belirgin olarak 5-7. yıllarda artış gösterir. Temel olarak arteriyel sistemdeki patogeneze benzemekle birlikte, venlerde histolojik ve topografik bazı farklılıklar vardır. Histolojik olarak ven greft ateromu ÇOK oranda foam cell, inflamatuvar hücreler ve multinükleer dev hücreler içerir. Morfolojik olarak ven greft aterosklerozisi yaygın, konsentrik, zayıf gelişimli friablirdir veya az kalsifiye ve fibröz kapsülü yoktur. Nativ damar aterosklerozu ise proksimal, fokal, eksantrik, dayanıklı, sağlam, iyi gelişmiş fibröz kapsülü olan sıklıkla kalsifik ateromlardır (21).

Nativ damarlardan daha çok lipit alımı, daha aktif lipit sentezi daha yavaş lipoliz olan safen vende lipit tutulumu proaterogenic etkilidir.

Genellikle yaşlı, dejeneratif ven greftlerinde ilerlemiş aterosklerotik plağa bağlı geç greft trombozu gelişebilir (22). Geç greft trombozları tekrarlayan miyokardial iskemi ile birlikte.

Safen Ven Greft Hastalıklarında Predispozan Faktörler

Ateroskleroz için kabul edilen risk faktörlerine ilave olarak greftin yaşı, baypas yapılan nativ damar çapı gibi faktörler de safen ven greftlerde gelişen patolojilerde rol oynar.

a) Sigara İçimi; hem erken hem de geç greft trombozunda sigara içimi önemli faktördür. CASS çalışması gösterdi ki baypasdan sonraki ilk yıl boyunca oluşan rekürren anjinalarda önemli predispozan faktör sigaradır (3).

b) Hiperlipidemi; greft aterosklerozisinde hiperlipidemi anahtar risk faktördür (22).

Daida ve ark. yapılan bir çalışmada preoperatif evrede kolesterolü yüksek olanlarda aterosklerotik ven hastalıklarının oranının %43, normal olanlarda ise %12 olduğunu tesbit etmişlerdir. Geç greft oklüzyonunda etkili olan hiperlipidemi baypas sonrası 1 yıl içindeki oklüzyonlarda etkili değildir.

c) Hipertansiyon: sistemik HT nativ koroner arter hastalığını arttırır. Ayrıca hipertansiyon olgular koroner baypas sonrası ilk yıl içinde artmış morbidite ile birlikte. Ancak hipertansiyon postoperatif yıllardaki rekürren anjinalardan sorumlu bulunmamıştır.

d) Diyabetes Mellitus: diyabet, baypas sonrası geç mortaliteyi artıran önemli bir risk faktörüdür. Preoperatif kan glükoz oranı >140 mg/dl olan olgularda, geç mortalite oranı nondiyabetik olanlara göre artmıştır (23). CASS çalışmasına göre postoperatif 2. yıl ortaya çıkan rekürren anjinalarda önemli prediktör diyabettir. Yine baypas sonrası 5 yıl içindeki nativ damar hastalığı gelişmesinde de etkili faktör diyabettir.

e) Cinsiyetin etkisi: kadınlarda koroner baypas sonrası morbidite ve mortalite artmıştır (24). CASS çalışmasına göre postoperatif ilk yıl ve sonraki yıllar rekürren anjinalar kadınlarda erkeklere göre daha siktir. Bununla uyumlu bazı çalışmalarda 2 yıllık greft açıklık oranları kadınlarda daha düşük bulunmuştur (25). Bunda koroner arter çaplarının kadınlarda daha küçük olmasının rolü vardır. Kadınlarda koroner arterlerin küçük olmasına ve yüksek oranda rekürren anjina görülmesine rağmen baypas sonrası 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalım oranları erkeklerle eşittir (24).

f) Hiperhomosisteinemi; homosistein koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörüdür (26). Homosistein endotel, plateletler ve koagülasyon kaskadlarını etkileyerek protrombotik ve aterogenik etki eder (27). Oral folat tedavisi plazma homosistein konsantrasyonunu azaltarak hiperhomosisteineminin aterogenik etkisini azaltır.

g) Fibrinojen; plazma fibrinojen düzeyi ile koroner arter hastalığı gelişmesi arasında güçlü bir ilişki olduğu prospektif çalışmalarla gösterilmiştir. Fibrinojen yüksekliği plazma viskozitesini artırır, platelet agregasyonuna katkıda bulunur (28). Postoperatif 3 ve 8. günlerde belirgin fibrinojen ve trombin-antitrombin kompleksindeki yükseklik ile ilk 3 ay içindeki 1 veya daha fazla greft tıkanıklığı arasında ilişki vardır. Yine bazal tPA aktivitesi ve faktör 8 düzeyinin azlığı ile ven greft oklüzyonu arası ilişki vardır.

h) Nativ Damar Çapı; operasyon sırasında greft konan damar çapı >1.5mm ise 1 yıllık greft açıklık oranı %90, çap <1 ise %65 olarak tesbit edilmiştir (29). Greft konan damarlar; LAD ye konan ven greft açıklık oranları RCA ve CX'e konan greftlerden daha yüksektir (30). Tersine epikardial damarlarda greft açıklık oranlarında anlamlı farklılık yoktur.

i) Proksimal Stenozun Şiddeti; proksimal darlık azsa nativ damar akımı greft oklüzyonuna neden olabilir. Safen ven grefti proksimal stenozu >%70 üzerindeki damara konursa 1 yıllık açıklık oranı %90, fakat proksimal stenoz oranı <%70 ise 1 yıllık açıklık oranı %80 bulunmuştur (29).

j) Greft Yaşı; baypas operasyonundan sonraki ilk yıl içinde venöz greft oklüzyon oranı %15 civarındadır. Sonraki 1 ve 6. yıllar arası her yıl %1-2 ve 6 ile 10. yıla kadar ise oran her yıl %4 kadardır (1). Baypastan 10 yıl sonra greftlerin %60'ı açıktır ve patent ven greftlerinin yalnızca %50'sinde önemli darlık yoktur (2).

Greft Hastalığından Korunma

Safen ven greftinin açıklık oranlarını etkileyen faktörleri daha iyi değerlendirmemizi ve önlem almamızı sağlar.

10 yıllık açıklık oranları %60 kadar olan ven greftlerinin açıklık oranlarını artırmak için bazı önlemler almak zorundayız. Bunları şu şekilde sıralamak mümkündür.

1-Sigaranın kesilmesi,

2-Lipit düşürücü tedavi; CARE ve post CABG çalışması agresif lipit düşürücü tedavi verilmesinin ven greft hastalığı gelişmesini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle hiperlipidemili hastalara postoperatif evrede diete ilave olarak antilipidemik ilaç başlanmasının faydalı olacağı inancındayız.

3-Aspirin, tiklopidin, klopidrogel, kumadin gibi antirombotik ajanlardan uygun görülen mutlaka kullanılmalıdır. Özellikle postoperatif ilk 8 saati içinde as-

pirin başlanması greft açıklık oranları üzerine pozitif etkili olduğu bir gerçektir.

4-Arteriyel greft kullanımı; İdeal olan arteriyel greftlerin kullanımıdır. Ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır.Yine ilk operasyonda arteriyel greft kullanılsa bile özellikle redo vakalarda venöz greft kullanımı bir zorunluluk olmaktadır.

5-Diyabetes mellituslu olgularda kan şekere regülasyonuna azami gayret edilmelidir.

6-Safen ven grefti hazırlanırken mümkün olduğunca hassas davranılmalı, endotelle uğraştığımız unutulmamalıdır.

7-Koroner baypas operasyonu ile tıkanıklığın distaline sadece kan sunumunu sağlıyoruz ancak, nativ damar hastalığı hala devam etmektedir. Bu nedenle postoperatif evrede nitratların, hem nativ damarda vazodilatasyon yaparak hem de conduitlerde gelişecek intimal hiperplazinin azalması faydalı olacaktır inancındayız.

Kaynaklar

1. Joseph G, Motwani MD, Topol EJ. Aortocoronary Saphenous Vein Graft Disease. *Circulation* 1998; 97: 916-31.
2. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J et al. The relation of risk factors to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984; 311: 1329-32.
3. Cameron AA, Davis KB, Rogers WJ. Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 4: 895-9.
4. Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Guyten RA. Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *Am J Cardiol*.1994; 73: 103-12.
5. Cameron A, Kemp HG Jr, Green GE. Reoperation for coronary artery disease: 10 years of clinical follow-up. *Circulation* 1988; 78 (suppl I): I-158-62.
6. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Reoperation for coronary atherosclerosis:changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990; 212: 378-86.
7. Sasaguri S, Hosoda Y, Tahara M et al. Immunocytochemical investigations of occluded saphenous vein grafts. *Nippon Kyobu Geka Gakkai* 1993; 41: 421-6.
8. FitzGibbon GM, Leach AJ, Keon WJ, Burton JR, Kafka HP. Coronary bypass graft fate: angiographic study of 1,179 vein grafts early, one year, and five years after operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 773-8.
9. Roubos N, Rosenfeldt FL, Richards SM, Conyers RAJ, Davis BB. Improved preservation of saphenous vein grafts by the use of glyceryl trinitrate-verapamil solution during harvesting. *Circulation* 1995; 92: II-31-6.
10. Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM et al. Circulating endothelin in cardiac operation: influence of blood pressure and endotoxin. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 904-8.
11. Angelini GD, Bryan AJ, Williams HM, et al. Distention promotes platelet and leukocyte adhesion and reduces short-term patency in pig arteriovenous bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 433-9.
12. Cook JM, Cook CD, Marlar R et al. Thrombomodulin activity in human saphenous vein grafts prepared for coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1991; 14: 147-51.
13. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF. Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 878-88.
14. Imagawa H, Taniguchi K, Takahashi T. Gene transfer with hemagglutinating virus of Japan liposome into human saphenous vein graft; preventive way against vein graft disease. *Circulation* 1996; 94: 477.
15. Mehta D, George SJ, Jeremy JY, et al. External stenting reduces long term medial and neointimal thickening and platelet derived growth factor expression in a pig model of arteriovenous bypass grafting. *Nature Med* 1998; 4: 235-9.
16. Allaire E, Clowes AW. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 582-91.
17. Dilley RJ, McGeachie JK, Tennant M. Vein to artery grafts: a morphological and histochemical study of the histogenesis of intimal hyperplasia. *Aust N Z J Surg*. 1992; 62: 297-303.
18. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1141-54.

19. Kalan JM, Roberts WC. Morphologic findings in saphenous veins used as coronary arterial bypass conduits for longer than 1 year: necropsy analysis of 53 patients, 123 saphenous veins, and 1865 five-millimeter segments of veins. *Am Heart J*. 1990; 119: 1164-84.
20. Lie JT, Lawrie GM, Morris GC. Aorto-coronary bypass saphenous vein graft atherosclerosis: anatomic study of 99 vein grafts from normal and hyperlipoproteinemic patients up to 75 months postoperatively. *Am J Cardiol*. 1977; 40: 906-14.
21. Ratliff NB, Myles JL. Rapidly progressive atherosclerosis in aortocoronary saphenous vein grafts: possible immune-mediated disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1989; 113: 772-6.
22. Walts AE, Fishbein MC, Matloff JM. Thrombosed, ruptured atheromatous plaques in saphenous vein coronary artery bypass grafts: ten years experience. *Am Heart J* 1987; 114: 723-78.
23. Lawrie GM, Morris GC Jr, Glaeser DH. Influence of diabetes mellitus on the results of coronary bypass surgery: follow-up of 212 diabetic patients ten to 15 years after surgery *JAMA*. 1986; 256: 2967-71.
24. Brandrup Wogensen G, Berggren H et al. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1996; 17: 1426-31.
25. Loop FD, Golding LR, MacMillan JP, et al. Coronary artery surgery in women compared with men: analyses of risks and long-term results. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 383-90.
26. Kircher T, Sinzinger H. Homocysteine-relevant for atherogenesis? *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 523-32.
27. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517-27.
28. Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl A): 31-5.
29. Roth JA, Cukingnan RA, Brown BG, Gocka E, Carey JS. Factors influencing patency of saphenous vein grafts. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 176-83.
30. Cataldo G, Braga M, Pirotta N, et al. On behalf of Studio Indobufene nel Bypass Aortocoronarico. Factors influencing 1-year patency of coronary artery saphenous vein grafts: Studio Indobufene nel Bypass Aortocoronarico. *Circulation*. 1993; 88(suppl II): 93-II-8.