

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KARDİYOVASKÜLER CERRAHİDE
KLASİK YÖNTEMLE HAZIRLANAN SAFEN VEN GREFTLERİN
ENDOTEL HASARINDAN KORUNMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aşkın PEKBAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Levent GÖKGÖZ

ANKARA-2007

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KARDİYOVASKÜLER CERRAHİDE
KLASİK YÖNTEMLE HAZIRLANAN SAFEN VEN GREFTLERİN
ENDOTEL HASARINDAN KORUNMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aşkın PEKBAY

ANKARA-2007

İÇİNDEKİLER

İ.ÖZET	ii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.VENLERİN YAPISI	5
2.2.TROMBOZİS	10
2.3.İNTİMAL HİPERPLAZİ	11
2.4.ATEROSKLEROZİS	12
3.HEPARİN	13
3.1.VERAPAMİL	14
3.2.TEOFİLİN	14
4.GEREÇ ve YÖNTEM	15
4.1.GEREÇ	15
4.2.ARAŞTIRMAYA KATILMA KRİTERLERİ	15
4.3.YÖNTEM	16
5.ÇALIŞMA GRUPLARI	18
6.SKORLAMA VE DEĞERLENDİRME	19
7.BULGULAR	20
7.1.BULGULARIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ	29
7.2.BULGULARIN YORUMLANMASI	38
8.TARTIŞMA	39
9.SONUÇ	41
10.KAYNAKLAR	42

İ. ÖZET

Bu çalışmada; klasik yöntemle hazırlanan safen ven greftlerin endotel hasarından korunmasına yönelik daha önceden kullanılmayan bir ajanla (Aminocardol®) etkinliği iyi bilinen bir vazodilatatör ajan (Verapamil) kıyaslanarak değerlendirildi. Ayrıca potasyum içerikli kan kardiyopleji solüsyonunun safen ven intima, subendotelyal yapı ve mediasına ne şekilde etki ettiği araştırıldı.

Koroner bypass cerrahisinin klasik safen ven hazırlama tekniği ile aynı cerrah tarafından safen ven açığa çıkarıldı. Safen ven greftin kullanılmayan distal bölgesinden atravmatik müdahaleyle 10 cm kadar parçası alındı. İnceleme grupları; Grup 1 (kontrol), Grup 2 (verapamil), Grup 3 (Aminocardol®), Grup 4 (kan kardiyoplejisi) olarak oluşturuldu. Kontrol grubu ven örneği hiçbir işlem yapılmadan nativ doku olarak fikse edildi, diğer gruplara ilgili solüsyonuyla 2 dakika süreyle 100 mmHg basınç uygulandı ve sonrasında örnekler grup solüsyonları içerisinde 45 dakika süreyle bekletildi. Örnekler iki parçaya ayrılarak ışık ve elektron mikroskopta incelenmek üzere hazırlandı.

Işık ve elektron mikroskopta örneklerin intima, media kalınlıkları ölçüldü ve hücreler, yapıları hasar yönünden (Grade 1, Grade 2, Grade 3, Grade 4) değerlendirilerek sayıldı. Çalışmanın verileri SPSS 15.0 İstatistik paket programına aktararak analiz edildi (Chicago, IL). Tüm gruplarda intima, media, Grade 2 ve Grade 3 hücreler arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.01$). Ancak Grade 1 hücreler yönünden bakıldığında Kontrol-Verapamil grubu arasında ($p<0.01$) anlamlı fark olduğu ve greftin verapamil ile yeterince korunamadığı düşünüldü. Kontrol-Kan kardiyoplejisi grubu arasında ise hem Grade 1 hem de Grade 4 hücrelerde ($p<0.001$) oldukça anlamlı bir fark olduğu ve ven intimasının kan

kardiyoplejisi ile ileri derecede bozulduğu görüldü. Kontrol-Aminocardol® grubu arasında ($p>0.01$) anlamlı bir fark saptanamadı. Aminocardol® grubu doku kesitleri nativ dokuya en yakın grup olarak değeriendirildi.

Anahtar sözcükler: Safen ven grefti, Mekanik distansiyon, Verapamil, Endotel hasarı, Teofilin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik koroner arter hastalığı sanayileşmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Tüm dünyada yılda bir milyondan fazla insan koroner kalp hastalığından ölmektedir [1]. Koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavinin gelişimi, 1937’de Gordon Murray’ in internal torasik arteri (ITA) deneysel olarak kalp kası içine implante etmesi ile başlar [2]. 1965’de 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 grefti dünyada yaygın bir şekilde 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]. 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 ilerler. Beşinci yılda Aortokoroner greftlerin %25’i, onuncu yılda ise %35’i tıkanır[4]. Baypas greftlerde cerrahi tekniklerle de yakından ilişkili olan; vazokonstriksiyon ve vazospazm, kötü distal geri akım, hiperlipidemi, greft iskemisi, uygunsuz greft hazırlama tekniği ve anastomoz tekniği gibi predispozan faktörler koroner baypas operasyonundan sonraki erken dönem komplikasyonlardan sorumludur[5].

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 trombüs intimal yüzeyde toplanır. 4 ila 6 haftalık bir süreçte, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, fibroblastlar ve endotelyal hücreler, intima kalınlaşmasına neden olur[5].

Safen ven grefti hazırlanması sırasında oluşan vazospazmı yenmek için papaverin, verapamil, nitrogliserin gibi çeşitli vazodilatatörler kullanılmıştır. Bunlarla spazmı önlemek ve yüksek basınçla şişirme ihtiyacını azaltarak endotel hasarını en aza indirebilmek amaçlanmıştır. Fakat bunların hiçbirinin greft açık kalma oranı üzerine olumlu etkisi kesin değildir[6, 7]. Haudenschild ve arkadaşları heparinize papaverinli solüsyon ile hazırlanan safen ven greftlerinde endotelin daha iyi korunduğunu göstermişlerdir[8]. Aynı şekilde Catinella ve arkadaşları da heparinize elektrolit solüsyonu içeren papaverinli solüsyonda hazırlanan ven greftlerinde erken dönem açıklık oranlarını daha iyi gözlemişlerdir[9]. Ancak başka bir çalışmada da papaverin kullanımının safen ven greftlerinde intima hasarı yaptığı ve bir trombosit inhibitörü olan prostasiklin düzeyini azalttığı tespit edilmiştir[10]. Ayrıca mekanik olarak yüksek basınçla şişirilen venlerde de yine endotel hasarı ve buna bağlı erken greft başarısızlıkları tespit edilmiştir[11-14]. Bazı kliniklerde ise distal safen greft baypası yapıldıktan sonra proksimal safen ucuna kan kardiyoplejisi bağlanarak geri besleme yapılmaktadır, yüksek düzeyde oksijenlenmiş kan ve kardiyopleji solüsyonuyla miyokardın daha etkili korunması amaçlanmaktadır, ancak bu yüksek potasyum içerikli solüsyonun safen greft intiması üzerine etkisi açık değildir.

Bu çalışmada, klasik yöntemle hazırlanan insan safen veninin vazospazmdan korunmasında kullanılagelen etkili vazodilatatör ilaçlardan biri olan Verapamil ile hazırlanmış olan solüsyona göre[15], damar düz kasını genişleterek vazodilatatör etki gösteren ve aynı zamanda da fosfodiesteraz inhibisyonuyla membran stabilize edici etkisi olan Aminocardol® (10 ml - 240 mg Teofilin etilendiamin) ile hazırlanmış heparinize serum fizyolojik solüsyonunun daha etkili bir endotel koruyucu olabileceğini düşündüğümüzden, bu iki yöntemi karşılaştırmayı, ek olarak da, özellikle intraoperatif miyokard koruma amaçlı olarak safen greftlerden verilen yüksek potasyum içerikli kan kardiyoplejisi[16] solüsyonunun damar duvarına ne şekilde etki ettiğini ışık mikroskobik ve tarayıcı elektron mikroskobik düzeyde göstermeyi ve diğerk iki yöntemle karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Koroner baypas cerrahisinin başarısı bütün vasküler girişimlerde olduğu gibi baypas greftlerinin uzun süreli açık kalmalarına bağlıdır. Baypas greftlerde vazokonstriksiyon ve vazospazm gibi predispozan faktörler koroner baypas operasyonundan sonraki erken dönem komplikasyonlardan sorumludur [5]. 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]

Kunlin' in 1949'da ilk kez safen ven greftini femoral arter oklüzyonunda kullanmasından sonra, safen ven grefti dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Koroner baypas cerrahisinde ise ilk safen ven grefti 1967 yılında Favaloro tarafından kullanılmış ve ilerleyen dönemlerde de rutin kullanıma girmiştir[17].

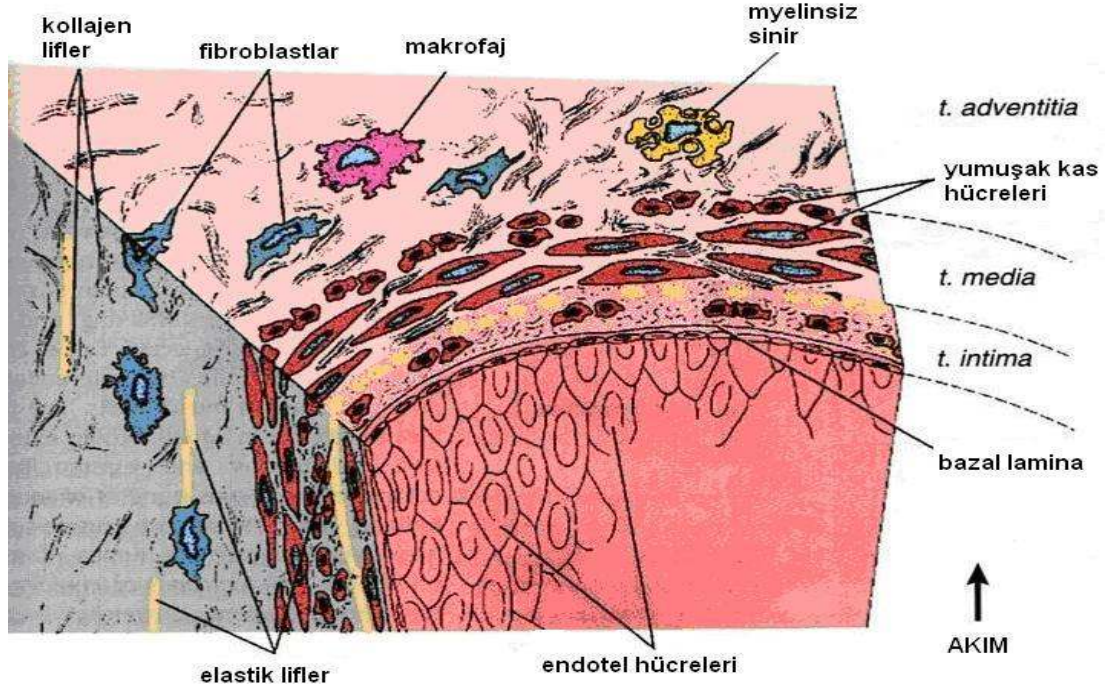
Arteriyel greftlerin kullanımında giderek artan bir sıklık olmasına karşın, Safen ven greftleri çapının genişliği sayesinde yeterli kan akımını sağlaması, uzunluğunun yeterli olması ve çıkarılmasındaki kolaylıklar nedeniyle günümüzde de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ven grefti hazırlanması sırasında oluşturulan cerrahi travma damarın endotel ve yumuşak kas hücrelerini bozarak, greftin ileri dönem açıklığı üzerinde olumsuz etkilerde bulunmaktadır[3]

Safen veni gibi venlerin greft olarak kullanılmaya başlanması, venlerin yapısı hakkındaki bilgilerin ve yaşlanmayla oluşan değişikliklerin tartışıldığı bir ortam yaratmıştır.

2.1. VENLERİN YAPISI

Venler yaklaşık 1 mm 'den 4 cm 'ye kadar varabilen çapları ile değişik genişliklerde olabilirler. Arterlere oranla daha ince duvarları ve daha geniş lümenleri vardır.

Venler aşağıdaki tabakalardan (tunika) oluşur[18] (Resim 1).



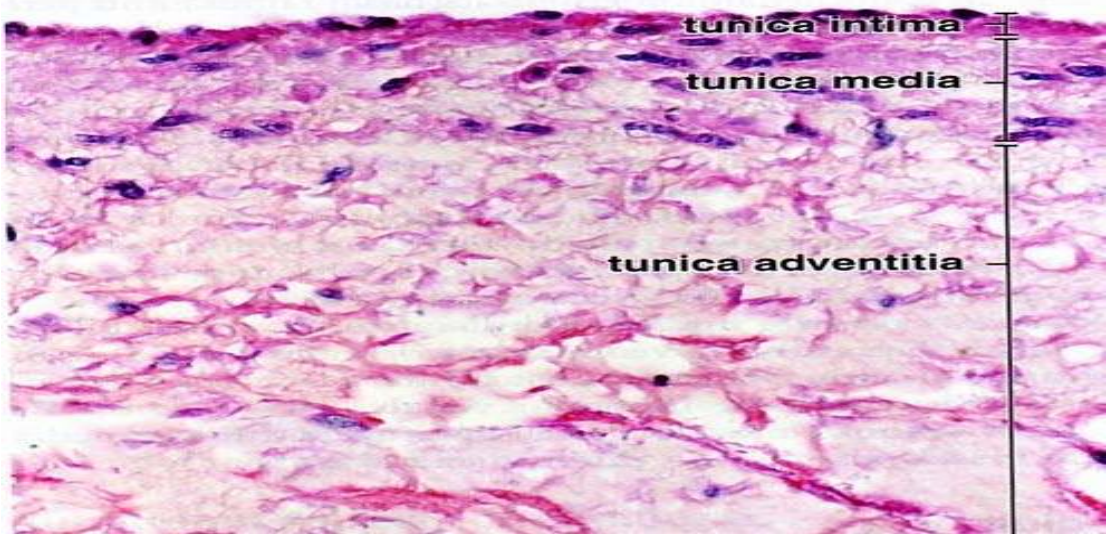
Resim 1: Orta çaplı venlerin şematik diyagramı

Tunika İntima: Arter duvarı ile benzer şekilde, intimal tabaka, endotel, subendotelyal tabaka ve lamina elastica internadan yapılmıştır.

Tunika Media: Bu tabaka heliks biçiminde dizilmiş düz kas hücre tabakalarından oluşur. Bu kas hücreleri arasında elastik ve kollegen lifler vardır. Retiküler lifler çoğunlukla tip 3 kollajenden oluşur.

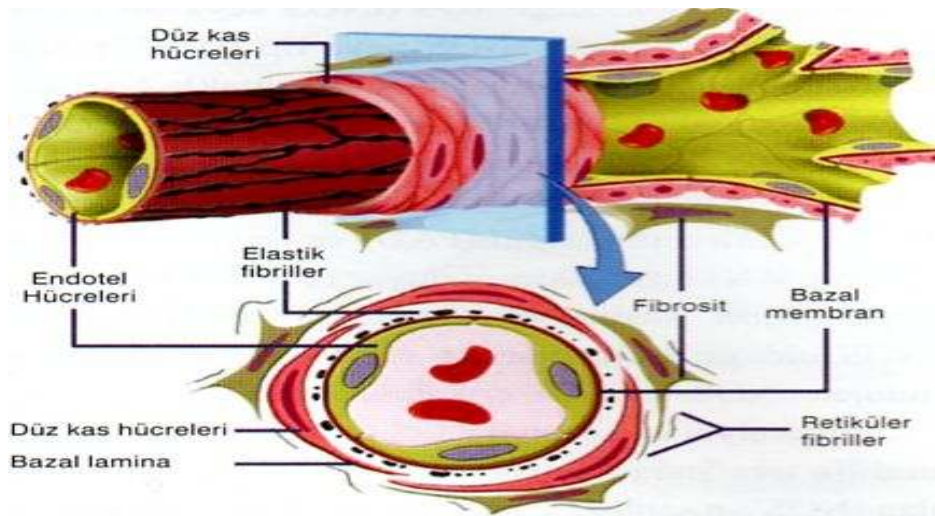
Tunika Adventisya: Uzunlamasına dizilimli kollagen ve elastik liflerden oluşur. Kollagen, çoğunlukla tip 1 'dir. Adventisya genellikle içinden geçtiği organın etrafını saran bağ dokusu ile kaynaşır. Bazı büyük ven adventisyalarda, kan akımının yer

çekiminin karşıt yönünde oluşmasını sağlayan uzunlamasına ve dairesel düzenlenmiş kas demetleri bulunur. Bu kaslar aynı zamanda damara direnç kazandırmakta ve venin gerilmesini önlemektedir. Adventisya, ayrıca sinir ve kapillerler içerir. Venlerde en gelişmiş tabaka adventisya'dır [19] (Resim 2).



Resim 2: Orta çaplı venlerde duvar yapısının fotomikrografik görünümü

Endotel hücre tabakası, damarların iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden meydana gelir (Resim 3). Damar iç yüzeyini döşeyen endotel hücreleri, bazal lamina üzerinde bulunur.



Resim 3: Damar duvarı ve katları

Endotelin hemen altında seyrek düz kas hücreleri içerebilen gevşek bağ dokusunun oluşturduğu subendotelyal tabaka bulunur. Küçük ve orta boy venlerde lümene yönelmiş iki intima katlantısından oluşan kapakçıklar bulunur. Bunlar, elastik bağ dokusuna sahiptirler ve dıştan iki tarafta endotel ile kaplıdırlar. Lamina elastica interna, arterlere oranla ven duvarında çok daha az gelişmiştir.

Dolaşım sisteminde tüm damarlar bazal membran üzerine oturmuş olan devamlı bir endotelle döşelidir.

Endotel, tek tabaka poligonalden, romboid veya elipsoide değişen şekillerdeki hücrelerden oluşur. Damarın longitudinal eksenine boyunca dizilen bu endotel hücrelerinin eni 15µm. , boyu ise 25-30µm.'dir. Endotel hücresi şişkin nükleus içerir. Endotel hücrelerinin pek çok metabolik fonksiyonu olmasına rağmen, diğer doku ve hücrelere nazaran daha düşük bir biyokimyasal aktivitesi vardır. Bu düşük biyokimyasal aktiviteyi, az miktarda endoplazmik retikulum, az sayıda serbest ribozom ve küçük bir Golgi kompleks varlığı yansıtmaktadır. Sitoplâzmada bol 9–11 nm çaplı mikroflament gözlenmesi bu hücrelerin kasılabilir olduklarını düşündürmektedir. Endotel hücreleri, sitoplâzmalarının üst üste binmiş görüntüsüyle kiremit çatı şeklinde görülürler.

Endotel hücreleri arasında birtakım bağlantı yerleri vardır. Ara bağlantılar, interselüler iletişimin gerçekleştiği bölgelerdir. Sıkı bağlantı yerleri ise hücreler arası madde alışverişinde rol oynar. En gevşek bağlantıların venüllerdeki endotel hücreleri arasında oluşu, iltihabi süreçteki ödem gelişiminin nedeni olarak bilinmektedir.

Endotel hücreleri vücutta gerçek "iletişimi baskılanmış" hücre gruplarından biridir. Bu hücreler hasardan sonra, kayıp hücrenin yerini birbiriyle kaynaşarak kapatma

yeteneğinden yoksundurlar. Böyle bir hücresel hasar, kayıp hücrelerin kenarlarındaki ve hemen yakınındaki hücrelerle telafi edilir. Bu mekanizma yakın komşuluktaki hücrelerin hem bölünmelerini, hem de mevcut boşlukları doldurmak için göç etmelerini zorunlu hale getirir. Bu olay, özellikle aterogenez sürecinde rol oynar. Kapiller endotel hücrelerinin bazı metabolik işlevleri de vardır. Bradikinin, serotonin ve prostaglandinlerin biyolojik inaktivasyonunu gerçekleştirirler. Ayrıca trombositlerin damar duvarına yapışmasını engelleyen bir madde olan prostasiklini sentezlemektedirler[20].

Eskiden sadece mekanik bir bariyer olduğu düşünülen endotel hücrelerinin bugün vasküler tonus, permeabilite, transport, inflamasyon ve koagülasyon gibi çok sayıda olayın içinde aktif olarak yer aldığı bilinmektedir. Endotel hücreleri çok çeşitli mediyatörler sentezleyerek bu olaylara katılır ve inflamasyon, tromboz veya damar hasarını izleyerek hücreler arası iletişim ve etkileşimi yönetirler. Sağlıklı bir damar duvarı için sağlıklı bir endotel hücre tabakasına gereksinim olduğu açıktır. Endotel hücrelerinin fonksiyonel veya mekanik bütünlüğünün bozulması vasküler hasarın başlaması ve sürdürülmesine neden olan çok sayıda patofizyolojik mekanizmayı tetikler[21].

Günümüzde endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler risk faktörlerine yanıt olarak ortaya çıkıp, aterosklerozun gelişimine öncülük ettiği düşüncesi herkes tarafından kabul edilmektedir. Yayınlanmış bilgiler ışığında, endotel disfonksiyonu, risk faktörleri ile aterosklerotik yük arasındaki köprü olarak değerlendirilmekte ve aterosklerozun erken ve geç dönem mekanizmalarını uyararak plak oluşumunda aktif rol oynamaktadır[22].

Endotel, damar yapısının korunmasında, en önemli homeostatik düzenleyicidir. Endotelin en önemli görevleri vazodilatasyonun sağlanması, düz kas hücre büyümesinin ve inflamatuvar yanıtın baskılanmasıdır. Bu görevler büyük ölçüde en önemli endotelyal vazodilatatör olan nitrik oksit, prostasiklin ve bradikinin tarafından sağlanmaktadır. Endotel hasarı, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengeyi bozar ve aterosklerotik süreci başlatarak hızlandırır. Bu yönü ile endotel disfonksiyonu, ateroskleroz belirtici olarak da kabul edilebilir. Nitekim aterosklerotik risk faktörleri endotel disfonksiyon etiyopatogenezinde de rol oynar[23].

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 adımdır.

Erken greft başarısızlığı: Operasyondan 0–30 günler arasında görülür. Hızlı greft trombozu genellikle anastomoz hattında tıkayıcı suture, intimal flep veya greftin kendi üstüne katlanması gibi nedenlerle ortaya çıkar. Tüm greft başarısızlıklarının %5 inden az bir sıklıkta görülür[4].

Orta dönem greft başarısızlığı: Özellikle anastomoz bölgesinde ve greft duvarında ilk iki yıl içinde görülen fibröz hiperplazi nedeniyle ortaya çıkar ve %15–20 oranında greft başarısızlıklarından sorumludur. Fibröz hiperplazi gelişimi (yumuşak kas hücrelerinin intimaya göçü, gelişmesi ve ekstrasellüler matriks üretimi) daha çok endotel disfonksiyonu ve/veya endotel hasarlanması ile başlamaktadır. İntimal

hiperplazi greft tıkanmasına neden olmakla beraber genellikle kendi kendini sınırlayan bir süreçtir ve çoğunlukla greft konulduktan iki yıl sonrasında gelişimi yavaşlamaya başlar[4] . Fibröz hiperplazi oluşumunu kolaylaştıran faktörler arasında; cerrahi travma, greft arter uyumsuzluğu, arteriyelize venin damar yüzeyinin trombozu, iyi olanamayan anastomoz endotelizasyonu sayılabilir.

Geç dönem greft başarısızlığı: 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. Hızlanmış aterosklerozda T hücreleri ve makrofajların birincil rol oynadığı düşünülür[4].

2.2. TROMBOZİS

Erken ve orta dönem greft trombozunun temel nedeni venin hazırlanması evresinde yapılan travmadır. Optimal şartlar sağlansa da greft hazırlanırken endotelial ayrışmalar olmaktadır[7]. 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.

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 açıklığını azaltan faktörlerden olan plateletler ve nötrofiller ortamda artar, doku plazminojen aktivatör üretimi azalır[24] . Endotel kaybı eksojen koagülasyon kaskatını aktive eder. Doku faktörü kardiyopulmoner baypasa geçtikten 2 saat içinde

inflamatuvar sitokinlerce aktive endotel üzerinde yayılır. Thrombomodulin normal endotelden salınan ve trombinle bağlanarak antitrombik etki gösteren önemli bir ajandır. Protein C gibi dolaşan antikoagulanları aktive eder. Ven hazırlanırken trombomodulin aktivitesi %30'un üzerinde azalır[25].

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

2.3. İNTİMAL HİPERPLAZİ

İntimal hiperplazi, düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriksin intimal kompartımanda birikmesi olarak tanımlanabilir ve implante ven greftlerinde ilk 1 ay–2 yıllık dönemde gelişen majör 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 lümende %25 kadar daralma yapabilir[26]. Bu süreç tek başına nadiren önemli stenoza neden olur.

Akut olarak safen vende arteriyel basınçla karşılaşınca duvar stresinde artma ve endotel kaybı olur. Büyüme üzerine uyarıcı ve inhibitör pek çok faktör içeren endotel hücrelerinin tahribi, 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[27].

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

2.4. ATEROSKLEROZİS

Baypas cerrahisinden sonraki 1.yıldan itibaren iskemik belirtilerin yeniden ortaya çıkması ve safen vende oluşan zayıflamanın temel nedeni aterosklerozisdir. Nativ koroner arter hastalığı yıllık %5 oranında ilerleme gösterir ve iskemik belirtilerin tekrar ortaya çıkmasında nativ damar hastalığının ilerlemesi de önemlidir. Ancak baypas cerrahisinden sonra gelişen miyokard iskemilerinde %70–85 olguda suçlu lezyon, trombüsle yüklenmiş ven greft aterosklerozisidir[26].

Nekropsi çalışmalarında, baypastan sonraki ilk 1 yıl içinde safen ven greftlerinde ateromatöz plağa ait deliller bulunmuştur. Fakat semptomatik olgularda hemodinamik olarak önemli stenoz, greft konulduktan sonraki 3. yıldan önce nadirdir. 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 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 yapılardır. Nativ damar aterosklerozu ise proksimal, fokal, eksantrik, dayanıklı, sağlam, iyi gelişmiş fibröz kapsülü olan sıklıkla kalsifik ateromlardır [26].

3. HEPARİN

1922 yılında Howell tarafından bulunmuştur. Suda eriyebilen mukopolisakkarid yapısındaki bu maddeye, karaciğerde bol miktarda bulunmasından dolayı Heparin adı verilmiştir. Heparin, molekül ağırlığı 3000–30.000 (15.000) dalton arasında değişen bir glukozaminoglikandır. Sülfat ve karboksilik asit gruplarından dolayı kuvvetli olarak asidiktir.

Heparin, koagülasyon üzerindeki etkisini antitrombin III aracılığı ile ortaya koyar. Heparinin düşük dozları antitrombin III' ün, faktör X' a ve trombin üzerine olan etkilerini artırır. Aralıklı ve devamlı heparin tedavisi alanlarda, antitrombin III aktivitesi normal değerinin üçte birine kadar azalabilir. Heparin, paradoksal olarak trombotik eğilimi arttırabilir. Östrojen içeren oral kontraseptifler, antitrombin III düzeyini düşürüp, oral antikoagülan aktivitesini arttıırırlar.

Heparin, lipemik plazmayı lipoprotein lipazı aktive ederek berraklaştırır. Heparinin yarı ömrü 100, 400, 800 U/kg. verildiğinde 1, 2 ve 3 saattir. Heparin karaciğerde heparinaz tarafından metabolize edilir. İnaktif metabolitler idrarla atılır. Böbrek yetmezliği ve hepatik sirozu olan hastalarda yarılanma ömrü daha da uzar.

Heparin tedavisi hipersensitivite durumunda, aktif kanaması olanlarda, hemofili hastalarında, purpura, trombositopeni, intrakranial hemoraji, bakteriyel endokardit, aktif tüberküloz, gastrointestinal ülseratif lezyonlarda, osteopeni, ağır hipertansiyon ve düşük tehdidinde kontrendikedir[28].

3.1. VERAPAMİL

Verapamil 15,7 micg/mL konsantrasyonda safen veni için güçlü vazodilatör etki gösteren kalsiyum kanal blokeridir. Verapamil' in etkisi üç dakikada başlar, iki saatten uzun süre devam eder. Organ banyolarında özellikle potasyum gibi voltaj bağımlı kontraksiyonlar üzerine etkilidir. Diltiazem; Verapamil ile benzer şekilde etki gösterir, fakat daha az güçlü vazodilatördür[29].

3.2. TEOFİLİN

Teofilinin etkileri tablo 1 de gösterilmiştir. Bunlar içinde en çok fosfodiesteraz (FD) üzerindeki etkisi dikkati çekmiştir. FD inhibisyonu düz kaslarda dilatasyon yanında bazı intraselüler etkilere de yol açar. İntraselüler olarak, prostaglandin E2'nin (PGE2) siklik adenosin 3'-5'-monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu arttırmasıyla mast hücrelerinden histamin, lökotrien gibi mediyatörlerin salınımı engellenir. Teofilin bu etkisini FD ve PGE inhibisyonu ile adenosin trifosfatın (ATP) siklik AMP' ye dönüşümünü arttırarak gösterir. Bu olasılık teofilinin yararlı antiinflamatuvar etkiler sağladığını düşündürmektedir. Benzer şekilde aynı reaksiyonlar düz kas hücresinde gevşemeye yol açar[30].

Tablo 1: Teofilinin potansiyel etkileri

. Fosfodiesteraz inhibisyonu
. Adenosin-reseptör antagonist etki
. Solunum kaslarının güçlendirilmesi
. Solunum uyarısı
. Silier fonksiyonlarda artış
. Anti-inflamatuvar etki

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. GEREÇ

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 27.11.2006 tarih ve 354 sayı ile onay alındı. Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, Aralık 2006 - Ocak 2007 tarihleri arasında aorto-koroner baypas ameliyatı uygulanan, 45 – 75 yaş arası 10 hastada greft olarak kullanılması planlanan safen venlerden alınan 10 cm.lik artık veya yan dal ven örnekleri kullanıldı.

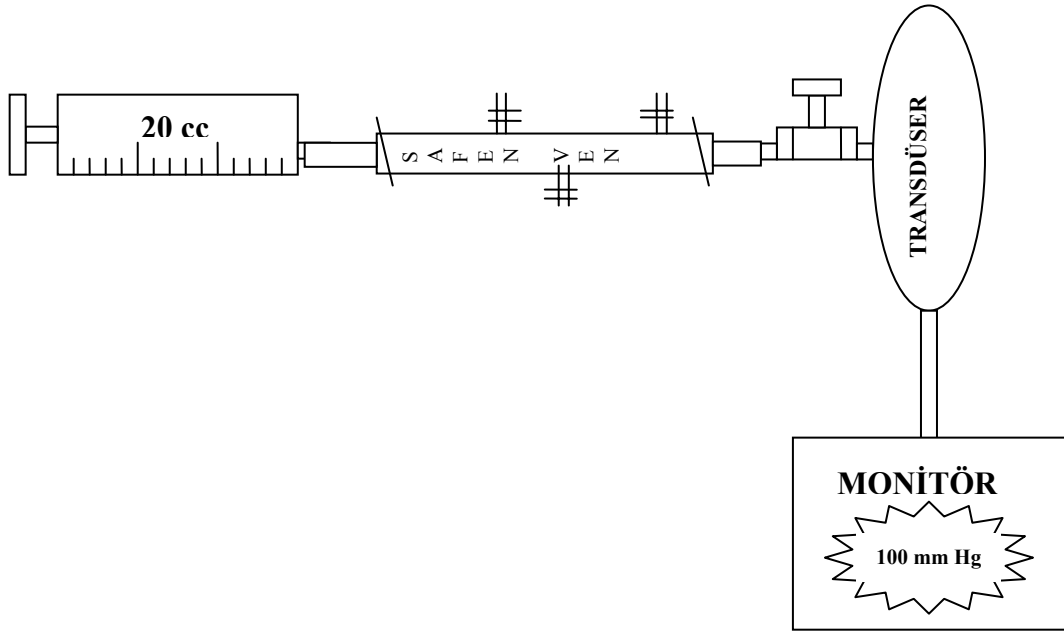
4.2. ARAŞTIRMAYA DÂHİL ETME VE ARAŞTIRMAYA ALMAMA KRİTERLERİ

- Koroner baypas operasyonu gerektiren en az iki koroner arterinde lezyon olması ve ven grefti olarak safen ven kullanımı planlanması
- Tip I Diabetes Mellitus hastalığı olmamak.
- 40–75 yaş arasında hasta olmak.
- Periferik damar hastalığı olmamak.
- Kronik böbrek yetmezliği olmamak
- Yakın zamanlı Kortikosteroid kullanımı öyküsü olmamak.
- Venöz yetmezlik veya Hemoroit nedeniyle venoprotektif ilaç kullanmamış olmak.

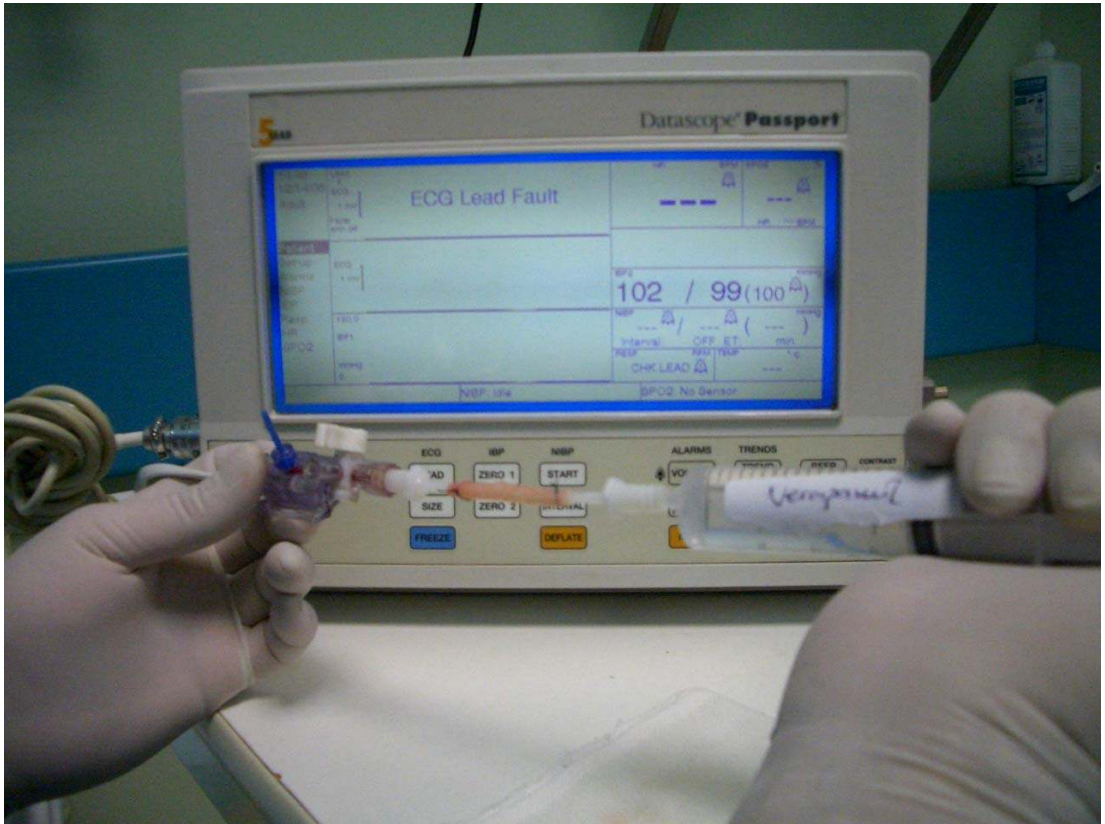
4.3. YÖNTEM

Koroner baypas cerrahisinin klasik safen ven hazırlama tekniği ile aynı cerrah tarafından safen ven açığa çıkarıldı. Safen ven greftin kullanılmayan distal bölgesinden atravmatik müdahaleyle 10 cm kadar parçası alındı, lümende darlık oluşturmayacak şekilde bütün yan dalları tek tek 4/0 ipekle bağlanarak hazırlandı. Hazırlanan safen ven parçasından kontrol grubu örneği greft ucundan atravmatik olarak 1 cm uzunlukta alındı. Işık ve elektron mikroskokip olarak incelenmek üzere 0,5cm'lik iki eşit parçaya bölünerek uygun fiksasyonu yapıldı ve damarın temel yapısını belirlemek amacıyla şişirilmeden ve solüsyonda bekletilmeden histopatolojik inceleme için Grup I olarak sınıflandı.

Kalan safen ven grefti 3cm'lik üç eşit parçaya bölünerek her biri karşılaştırması yapılacak solüsyonlar içine konularak toplamda biri kontrol grubu diğer üçü deney grubu olmak üzere dört grup oluşturuldu (tablo 2) . Safen ven parçaları vessel kanül ile kanüle edildi. 20cc'lik enjektörler hazırlanan solüsyonlar ile dolduruldu, Grup II, Grup III ve Grup IV karşılaştırılması yapılacak solüsyonlar ile ortalama arteriyel basınca karşılık gelen 100mmHg basınçla 2 dakika süre ile şişirildi. Burada basınç uygulaması, transdüser aracılığı ile monitöre aktarılarak kaydedildi (Şekil 1)(Resim 4). Basınç uygulamasından sonra venler şişirildiği solüsyon içinde 45 dakika bekletildi ve sonunda örnekler iki parçaya ayrılarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda, birinci parçalar ışık mikroskopisi (IM), ikinci parçalar elektron mikroskopisinde (EM) çalışılmak üzere hazırlandı.



Şekil 1: Safen ven örneğinde distansiyon basıncının transdüser aracılığı ile ölçülmesi.



Resim 4: Safen ven örneğinde distansiyon basıncının transdüser aracılığı ile ölçülmesi.

5. ÇALIŞMA GRUPLARI

Grup I (Kontrol grubu): Safen venden atravmatik olarak 1cm'lik parça alındı, şişirilmeden ve herhangi bir solüsyonda bekletilmeden incelenmek üzere fiksasyonu yapıldı.

Grup II (Verapamil grubu): Safen veni, 20cc de 5000 Ü heparinli serum fizyolojik (SF) (%0.9NaCl) ve 5 mg verapamil içeren solüsyon ile 100mmHg (ortalama sistemik arteriyel basınca eşdeğer) basınçta 2 dakika süre ile şişirildi, ardından 45 dakika aynı solüsyon içinde bekletildi.

Grup III (Aminocardol® grubu): Safen veni, Aminocardol® solüsyonu (5000 Ü heparinli 20cc SF solüsyonu içine 240 mg Teofilin etilendiamin konularak hazırlanan solüsyon) ile 100mmHg basınçla 2 dakika süre ile şişirildi, ardından aynı solüsyon içinde 45 dakika bekletildi.

Grup IV (Kan kardioplejisi grubu): Kan kardioplejisi olarak hazırlanmış standart solüsyondan 20cc alındı (960cc SF+ 40cc %5 dekstroz + 20 mEq K⁺ + 10 mEq NaHCO⁻³ + 2,5 mg Ca⁺²). 100mmHg basınçla 2 dakika süre ile şişirildi ve ardından aynı solüsyon içinde 45 dakika süre ile bekletildi.

Tablo 2: Karşılaştırılması Yapılan Solüsyon ve Basınçlar

	Solüsyon	Basınç	Solüsyonda Bekleme
Grup 1	Kontrol	---	---
Grup 2	Verapamil-SF-Heparin	100mmHg – 2dk	45dk.
Grup 3	Aminocardol®-SF-Heparin	100mmHg – 2dk	45dk
Grup 4	Kan Kardiyoplejisi	100mmHg - 2dk	45dk

6. SKORLAMA VE DEĞERLENDİRME

Preparatlar ışık ve elektron mikroskopta incelenerek intima ve media kalınlıkları ölçüldü. İntimal, subendotelyal, medial hücre diziliminde 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

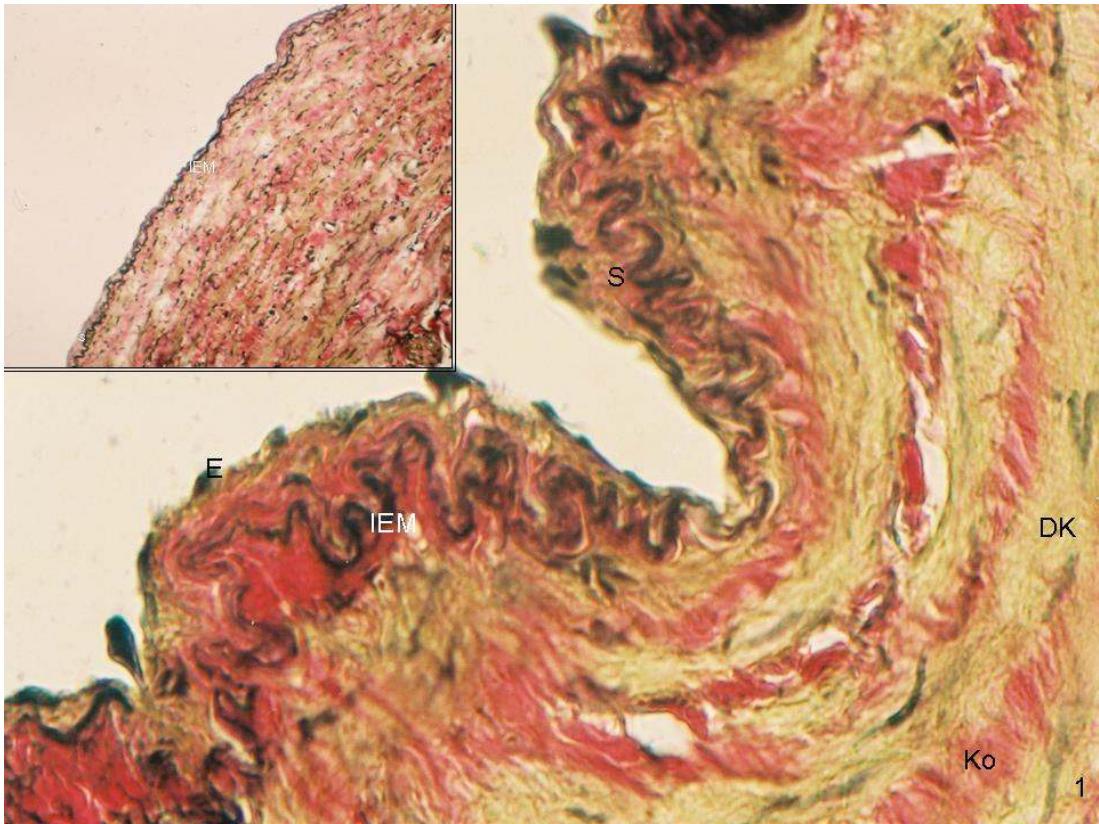
Grade 2: Hafif hasar; Hücre duvarında hafif deskuamasyon, çekirdekte minimal ödem

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

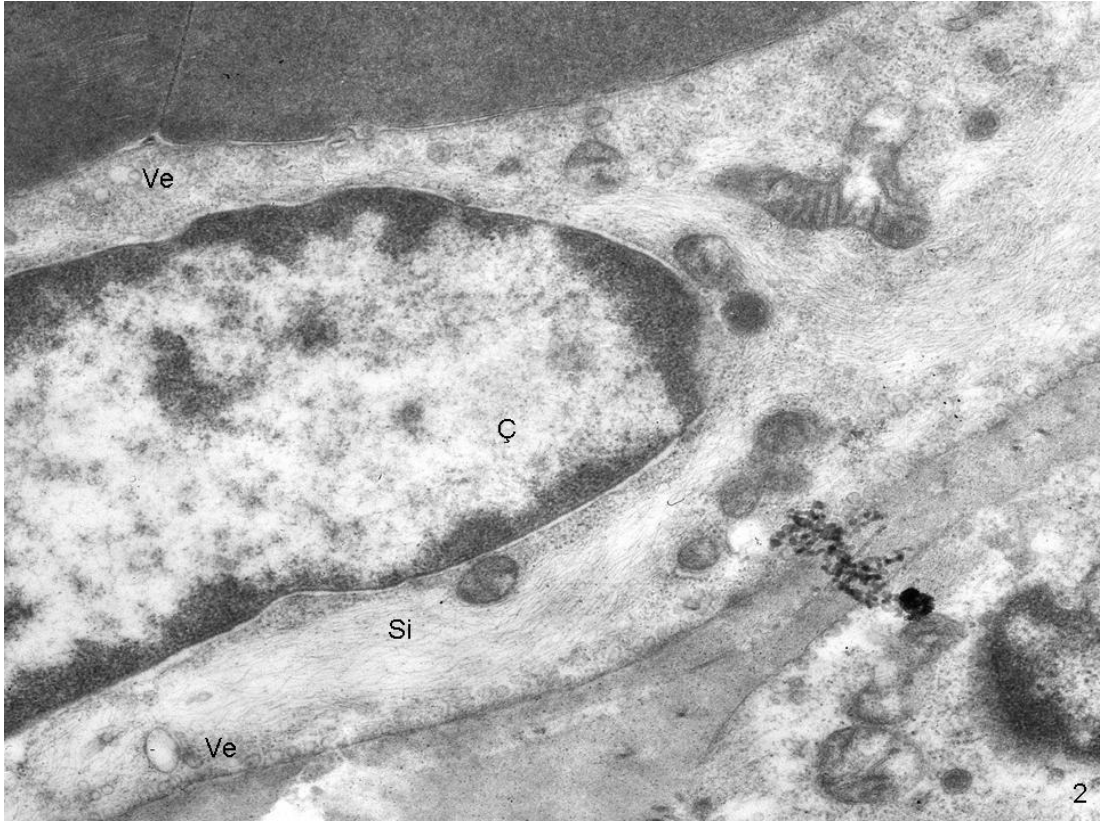
7. BULGULAR

Grup I (Kontrol grubu): Van Gieson boyamasında tunika intima katmanının oldukça düzenli olduğu dikkati çekti. Endotel hücrelerinin yapısını koruduğu izlendi. Subendotel katmanının oldukça dar olduğu ayırt edildi. İç elastik membranın girintili çıkıntılı olduğu görülürken düz kas hücreleri ve kollagen lifler normal yapı sergiliyordu(Resim 5).



Resim 5:Kontrol grubunda Van Gieson boyamasında normal yapıdaki endotel hücreleri (E). Subendotel katmanının (S) oldukça dar olduğu ayırt ediliyor. Girintili çıkıntılı yapısıyla iç elastik membran (IEM), düz kas hücreleri (DK) ve kollagen lifler (Ko) normal yapı sergiliyordu(Van Gieson x100- 400).

Bu grubun elektron mikroskopik görüntülerinde endotel hücre çekirdeği sitoplâzma oldukça yaygındı. Hücrenin apikal ve bazal yüzünde veziküller dikkati çekti. Sitoplâzma ince filamentöz bir görünüm izlendi (Resim 6).



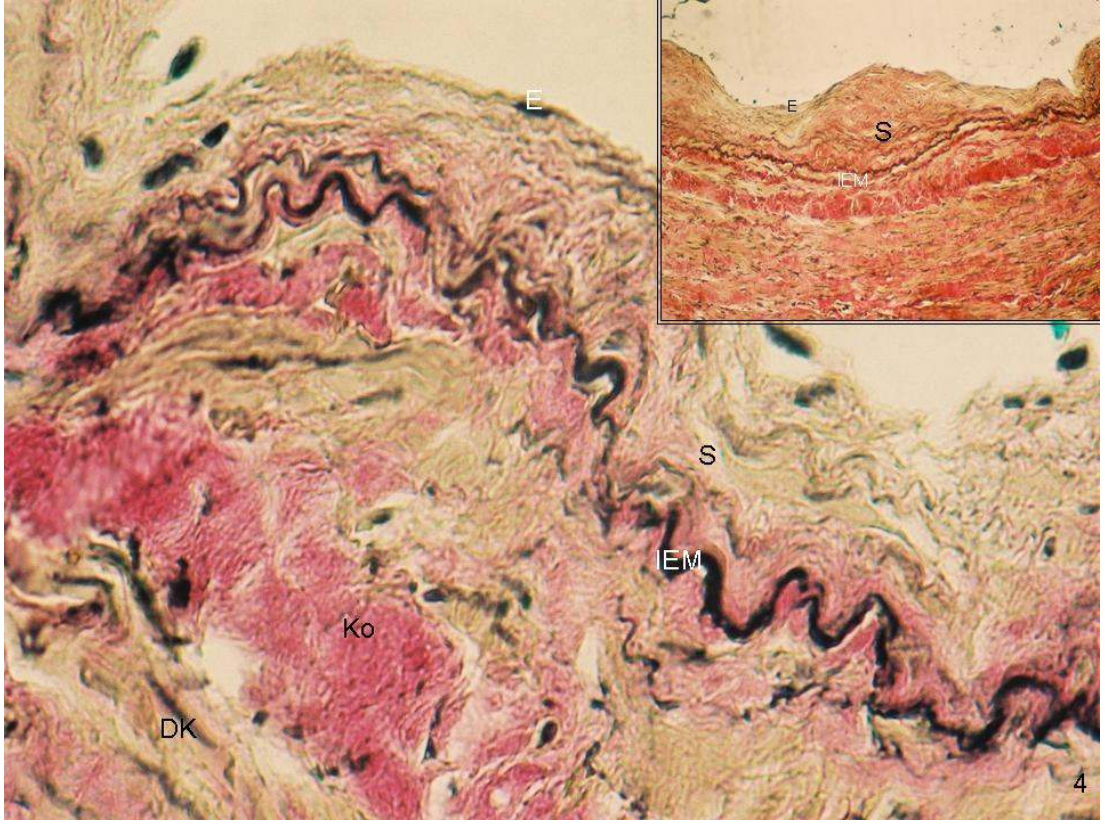
Resim 6: Aynı grubun elektron mikroskop resminde endotel (E) hücresi ve endotel hücre çekirdeği (Ç) ve (Si) izleniyor. Hücrenin apikal ve bazal yüzündeki veziküller (Ve) görülüyor. (Uranil Asetat-Kurşun sitratx 12000).

Düz kas hücrelerinde hücre çekirdeği hücre şekline uygun ve hücreye koştur yerleşim göstermişti. Hücre çekirdeği oldukça yoğun. Miyofilamanların hücrenin periferine dağılım gösterdiği izlendi (Resim 7).



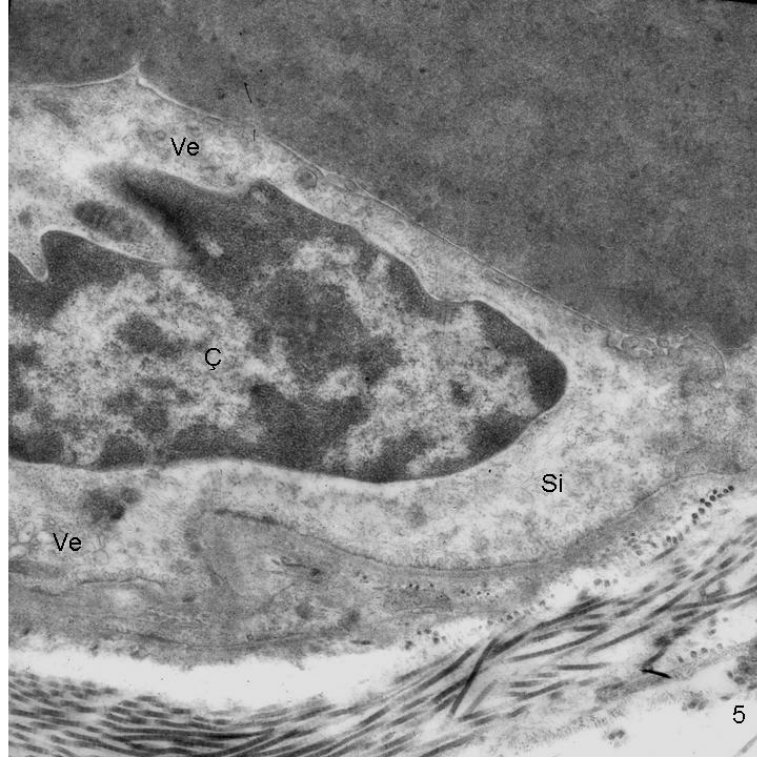
Resim 7: Kontrol grubunda düz kas hücre çekirdeği (Ç). Hücre çekirdeği oldukça yoğundu. Hücrenin periferine dağılım gösteren miyofilamanların (Myf).(Uranil Asetat-Kurşun sitratx 7000).

Grup II (Verapamil grubu): Van Gieson boyamasında endotel hücrelerinin korunmuş olduğu ama subendotel tabakanın yer yer genişlemiş olduğu ve bu bölgelerin lümeneye doğru çıkıntı yaptığı dikkati çekti. İnternal elastik laminanın düzenli yapısını yitirdiği, bazı bölgelerde kopukluklar olduğu izlendi (Resim 8).

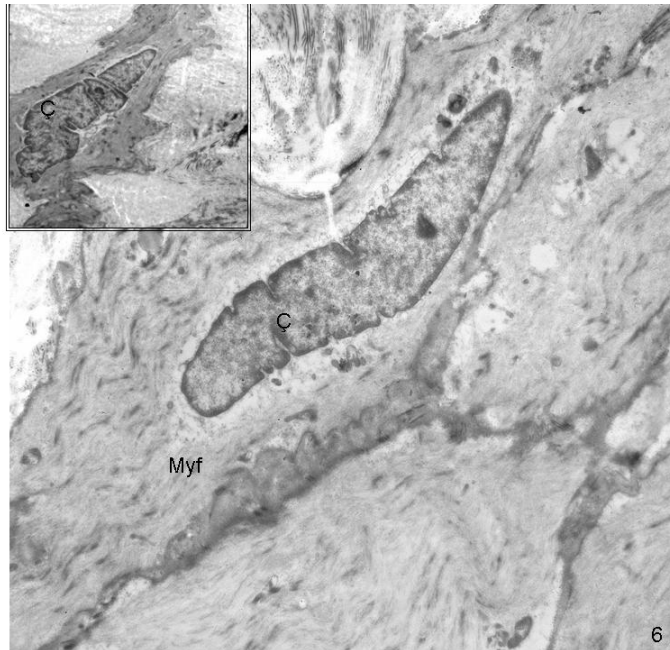


Resim 8: Verapamil uygulaması yapılan grupta Van Gieson boyamasında normal yapıdaki endotel hücreleri (E), yer yer genişlemiş subendotel tabaka (S) görülüyor. İnternal elastik laminanın (IEM) düzenli yapısını yitirdiği, bazı bölgelerde kopukluklar oluştuğu izleniyor (Van Gieson x100-400).

Endotel hücresinin büyük büyültmeli incelemesinde apikal ve bazal hücre zarına yerleşik veziküllerin kontrol grubuna karşın daha yaygın olduğu görüldü. Sitoplazmik ayrıntılar korunmuştu. Subendotel katmanda kollagen lifler artmış olduğu izlendi(Resim 9). Düz kas hücrelerinin normal yapısını koruduğu ilgiyi çekti (Resim 10).

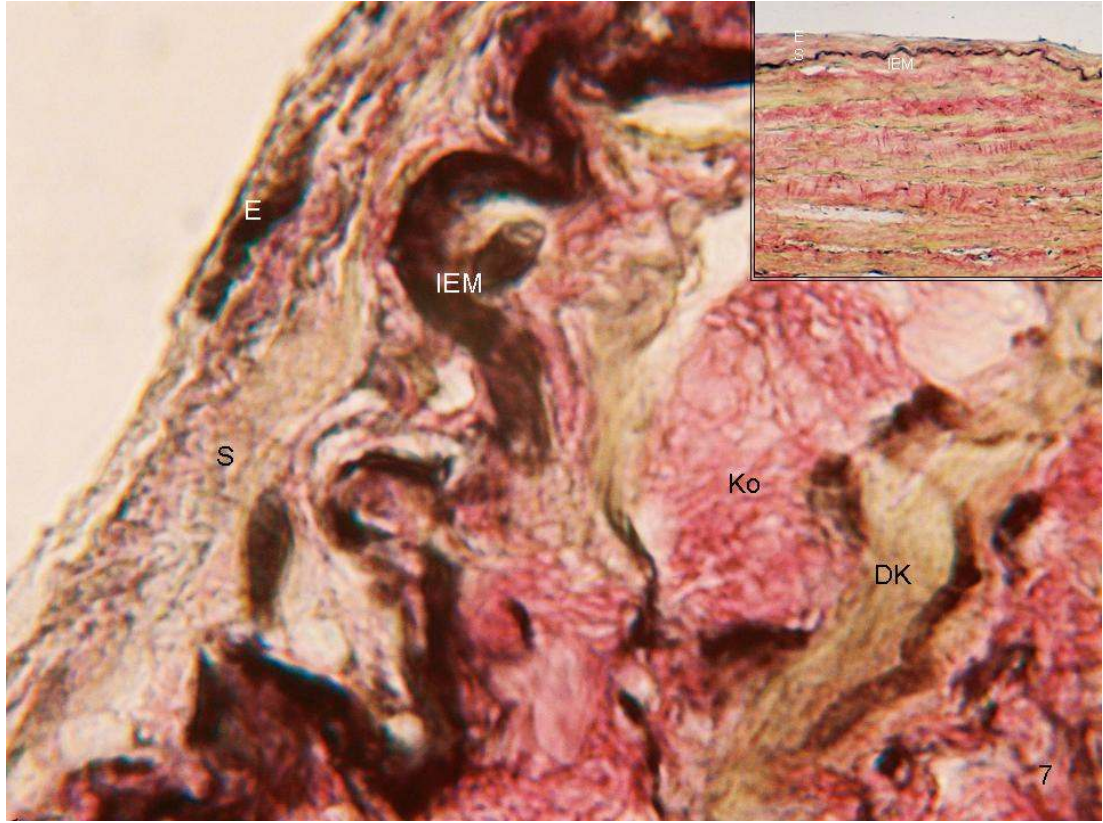


Resim 9: Aynı grubun elektron mikroskop resminde endotel hücre çekirdeği (Ç), apikal ve bazal hücre zarına yerleşik veziküller (Ve) ve subendotel katmanda artmış kollagen lif (Ko) dağılımı izleniyor artmış olduğu izleniyor (Uranil Asetat-Kurşun sitratx 12000).



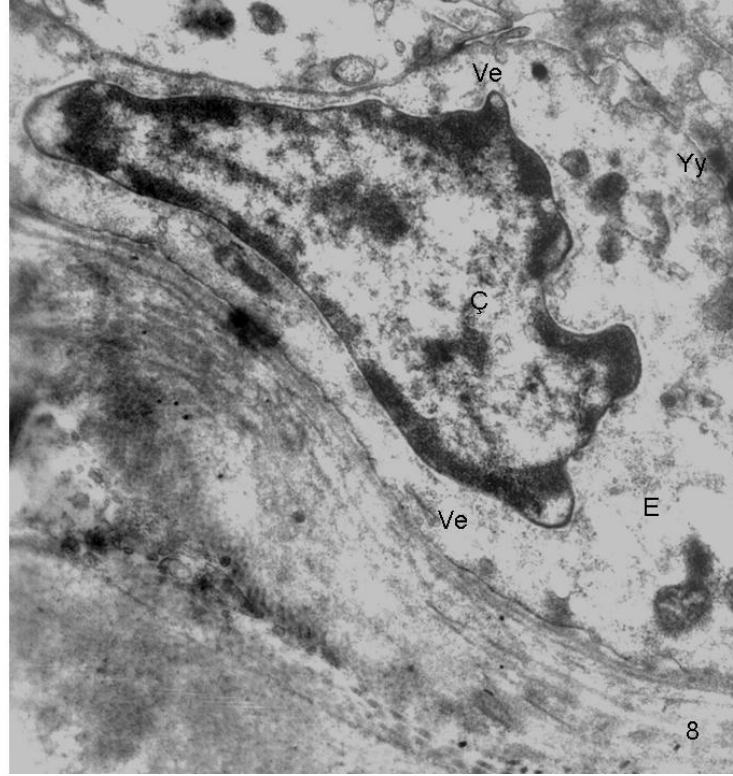
Resim 10: Verapamil uygulaması yapılan grupta elektron mikroskop resminde normal yapıdaki düz kas hücre çekirdeği (Ç) ve miyofilamanlar (Myf) izleniyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitratx 7000).

Grup III (Aminocardol® grubu): Endotel, subendotel, internal elastik membranın ve kas dokunun oldukça korunduğu ve kontrole eşdeğer yapı sergilediği dikkati çekti (Resim11).

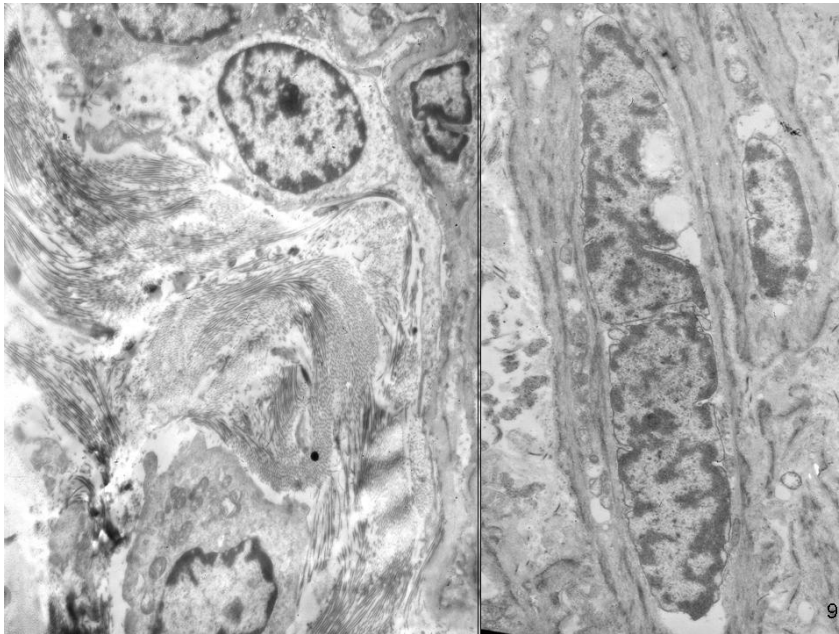


Resim 11: Aminokardol uygulanan grupta endotel (E), subendotel (S), internal elastik membran (IEM) kontrol grubuna eşdeğer yapı sergilediği izleniyor (Van Gieson x100-400).

Endotel hücresinin yan yüz bağlantıları, apikal ve bazal sitoplâzmadaki veziküller normal yapısını korumuştur (Resim12). Düz kas hücrelerinde çekirdek çevresindeki sitoplâzma yer yer vakuolizasyon izlenirken miyofibriller düzenlenmenin normal olduğu ilgiyi çekiyordu (Resim 13).

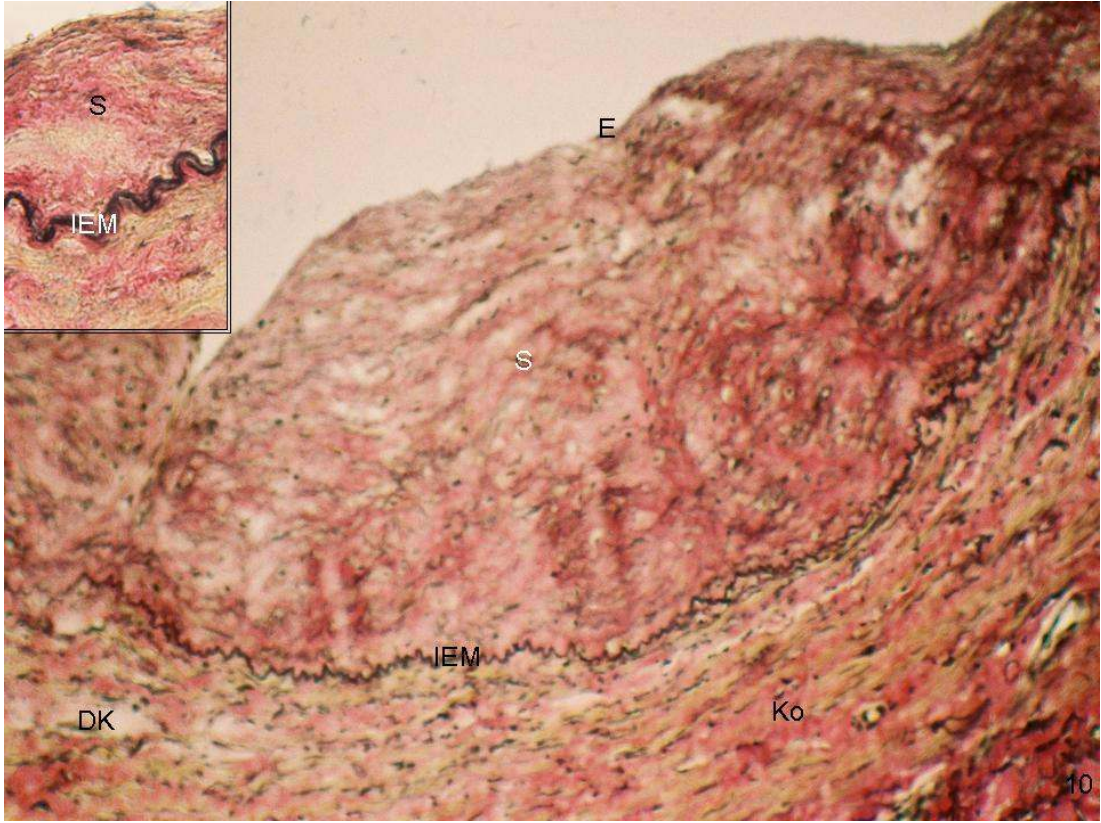


Resim 12: Bu grubun elektron mikroskopik resminde endotel hücre çekirdeği (Ç) yan yüz bağlantıları (Yy), apikal ve bazal sitoplazmadaki veziküller (Ve) normal yapısı ile izleniyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrax 12000).



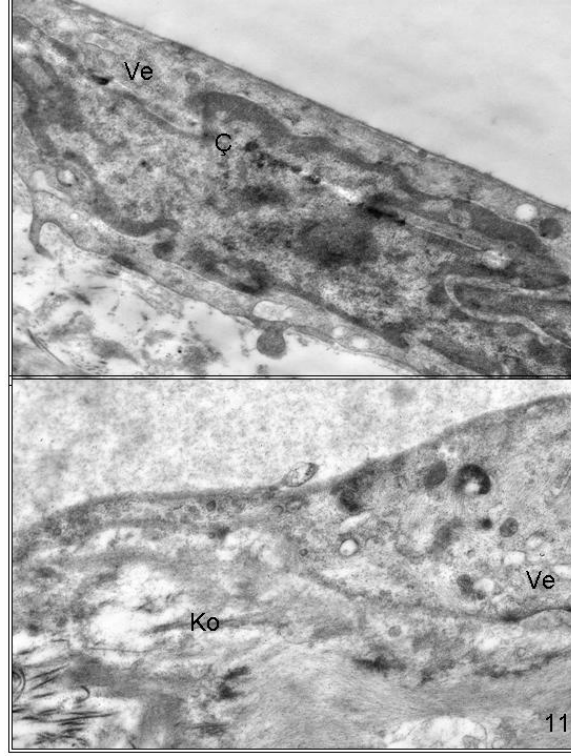
Resim 13: Düz kas hücrelerinde çekirdek (Ç) çevresindeki sitoplazmada yer yer vakuolizasyon (Va) izlenirken miyofibriller düzenlemin normal olduğu izleniyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrax 7000).

Grup IV (Kan kardiyoplejisi grubu): Verapamil grubuna benzer yapısal özelliklerin gözleendiği dikkati çekti. Subendotelyal katmanın lümene doğru kalınlaştığı izlenirken internal elastik membranın korunduğu görüldü(Resim 14).

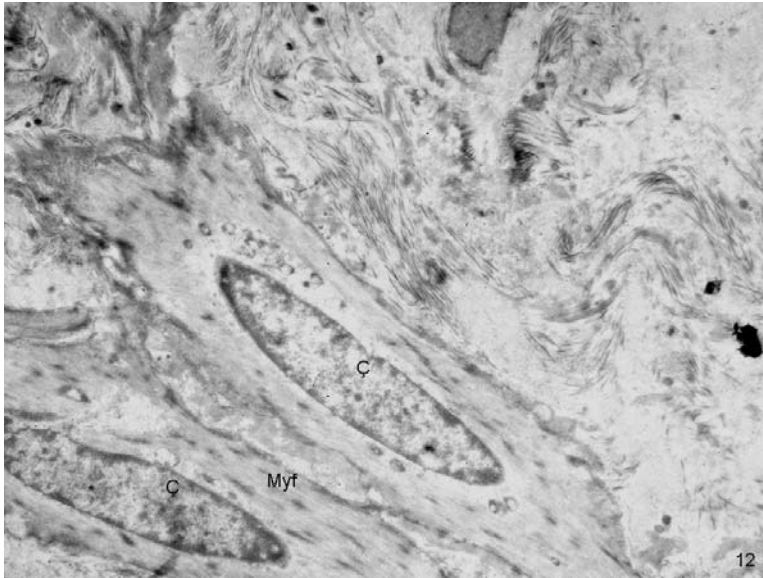


Resim 14: Subendotelyal katmanın (S) lümene doğru kalınlaştığı izlenirken internal elastik membranın (IEM) korunduğu görülüyor (Van Gieson x100-400).

Endotel hücrelerinin ileri elektron mikroskopik büyültmesinde yapının korunduğu izlenirken sitoplâzmadaki veziküllerin diğer gruplara karşın biraz daha az olduğu dikkati çekti. Subendotel katmanda bağ doku lifleri yoğun olarak izlendi (Resim 15). Düz kas hücreleri normal yapısını koruduğu görüldü (Resim 16).



Resim 15: Endotel hücrelerinin ileri elektron mikroskopik büyültmesinde yapının korunduğu izlenirken sitoplazmadaki veziküllerin (Ve) diğer gruplara karşı biraz daha az olduğu dikkati çekiyor. Subendotel katmanda (S) bağ doku lifleri (Ko) yoğun olarak izleniyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrax 12000).



Resim 16: Düz kas hücreleri (DK), hücre çekirdeği (Ç) ve miyofibriller düzenlemesi normal olduğu görülüyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrax 7000).

7.1. BULGULARIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMESİ

Çalışmanın verileri SPSS 15.0 İstatistik paket programına aktarılarak analiz edilmiştir (Chicago, IL). Dört farklı gruba ait intima, media kalınlıkları ve Grade 1-2-3-4 hücre sayıları ortalama $\pm$ SD sapma şeklinde sunulmuş ve Boxplot grafik ile gösterilmiştir (tablo 3, grafik 1-2-3-4-5-6). Dört grubun intima kalınlıkları ve hücre sayılarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanılmış p değerinin 0.05’den küçük olması “istatistiksel olarak anlamlı” şeklinde değerlendirilmiştir (tablo 4). Fark saptanan durumda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak farkı yaratan grup belirlenmiştir (tablo 5–6–7–8–9–10) (p değerinin 0.01’den küçük olması istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir).

Tablo 3: Grup özellikleri ve ortalama $\pm$ SD sapma değerleri.

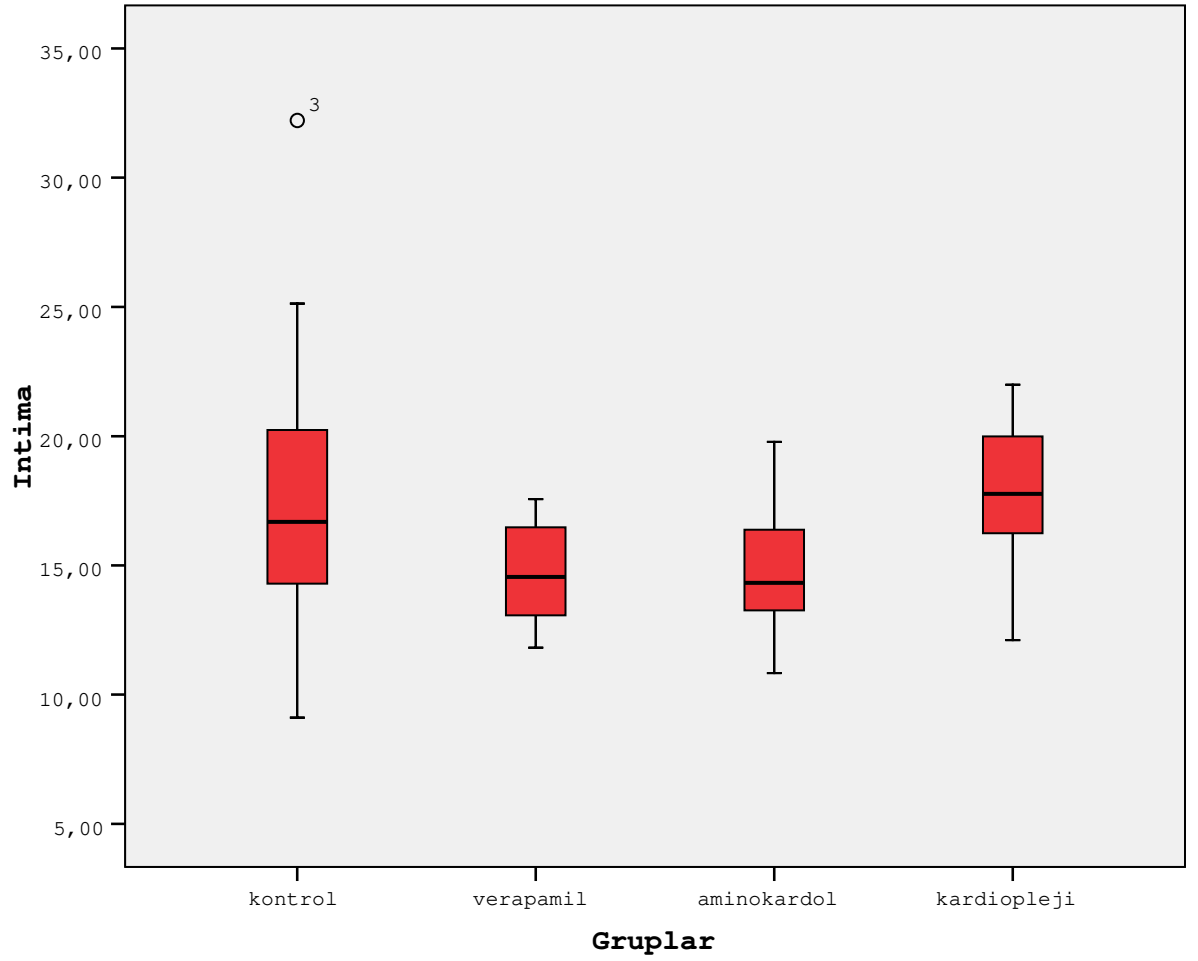
Gruplar		İntima	Media	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Kontrol	N	10	10	10	10	10	10
	Mean	18,0090	2,9120	60,5000	8,1000	6,5000	9,3000
	Std. Deviation	6,71382	1,88024	19,14999	8,79962	3,65908	4,00139
Verapamil	N	10	10	10	10	10	10
	Mean	14,7700	2,0980	27,3000	8,0000	6,6000	18,5000
	Std. Deviation	2,14449	,69264	19,11980	9,61480	3,86437	11,04788
Aminocardol®	N	10	10	10	10	10	10
	Mean	14,5000	2,5580	37,8000	5,4000	5,4000	4,7000
	Std. Deviation	2,61111	,98250	17,30639	2,98887	3,02581	4,21769
Kardiopleji	N	10	10	10	10	10	10
	Mean	17,6480	2,7550	15,5000	7,3000	9,7000	25,0000
	Std. Deviation	3,13679	,52937	10,96712	7,42443	9,17787	13,54827
Total	N	40	40	40	40	40	40
	Mean	16,2318	2,5808	35,2750	7,2000	7,0500	14,3750
	Std. Deviation	4,23654	1,14446	23,39295	7,42898	5,54215	11,92646

Tablo 4: Kruskal-Wallis Test.

	Intima	Media	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Chi-Square	6,805	4,315	19,838	,857	1,089	23,327
df	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	,078	,229	,000	,836	,780	,000

Grafik 1-2-3-4-5-6: Grup verilerinin deęişkenlere göre Boxblot grafik ile gösterilmesi.

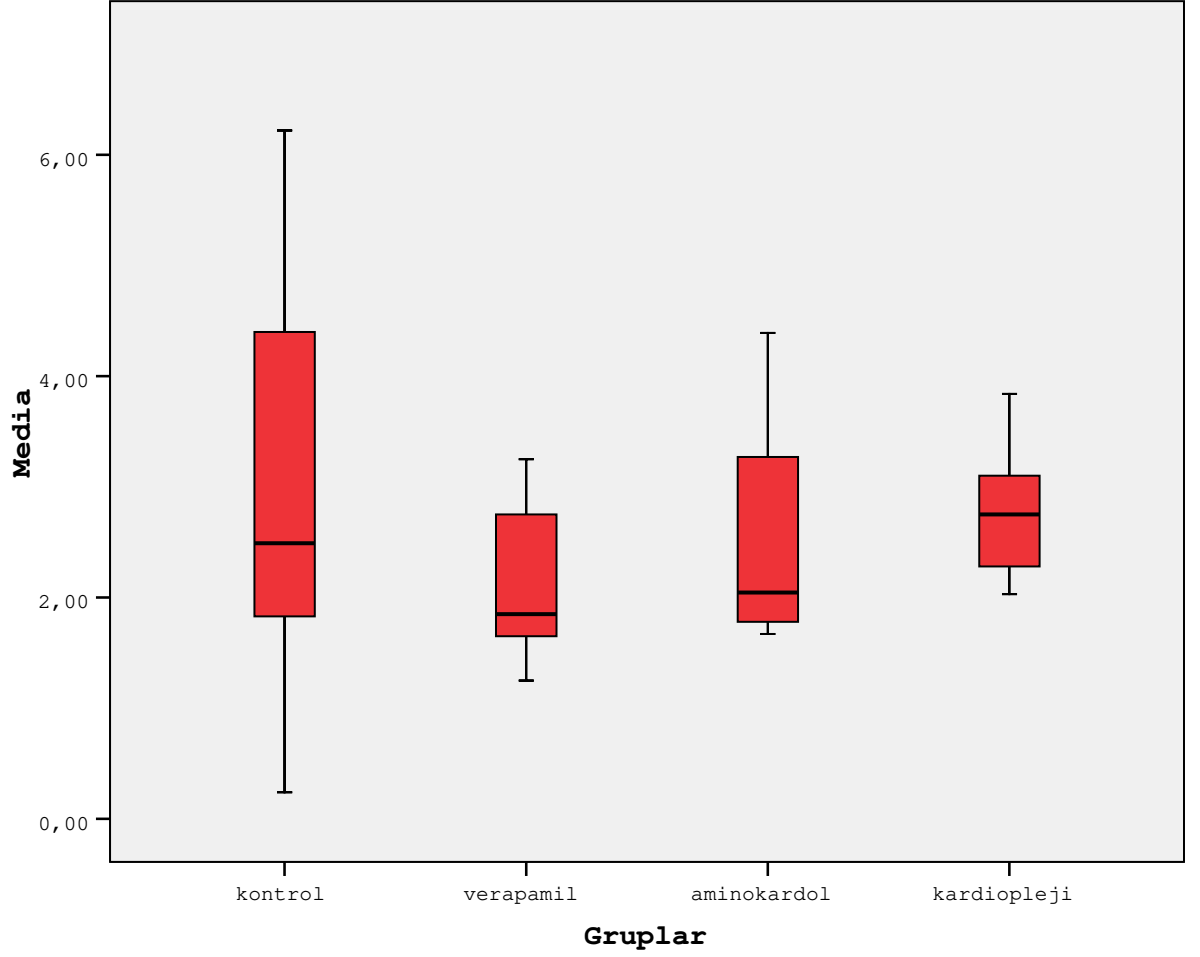
1.İntima



Grupların intimal kalınlık yönünden karşılaştırmasında (n 40, $16,23 \pm 4,23$, $p > 0.05$)

istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

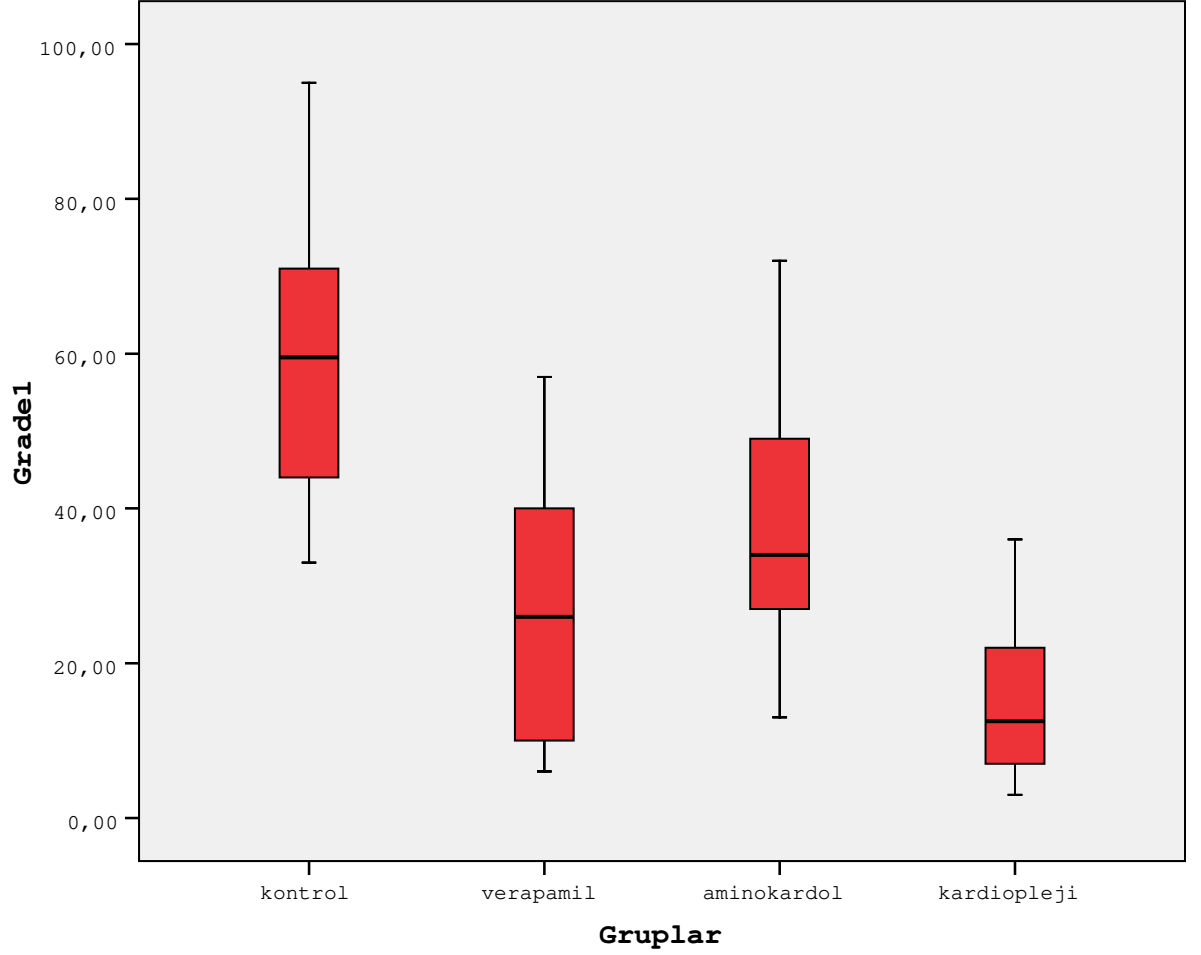
2.Media



Grupların media kalınlık yönünden karşılaştırmasında (n 40, $2,58 \pm 1,14$, $p > 0.05$)

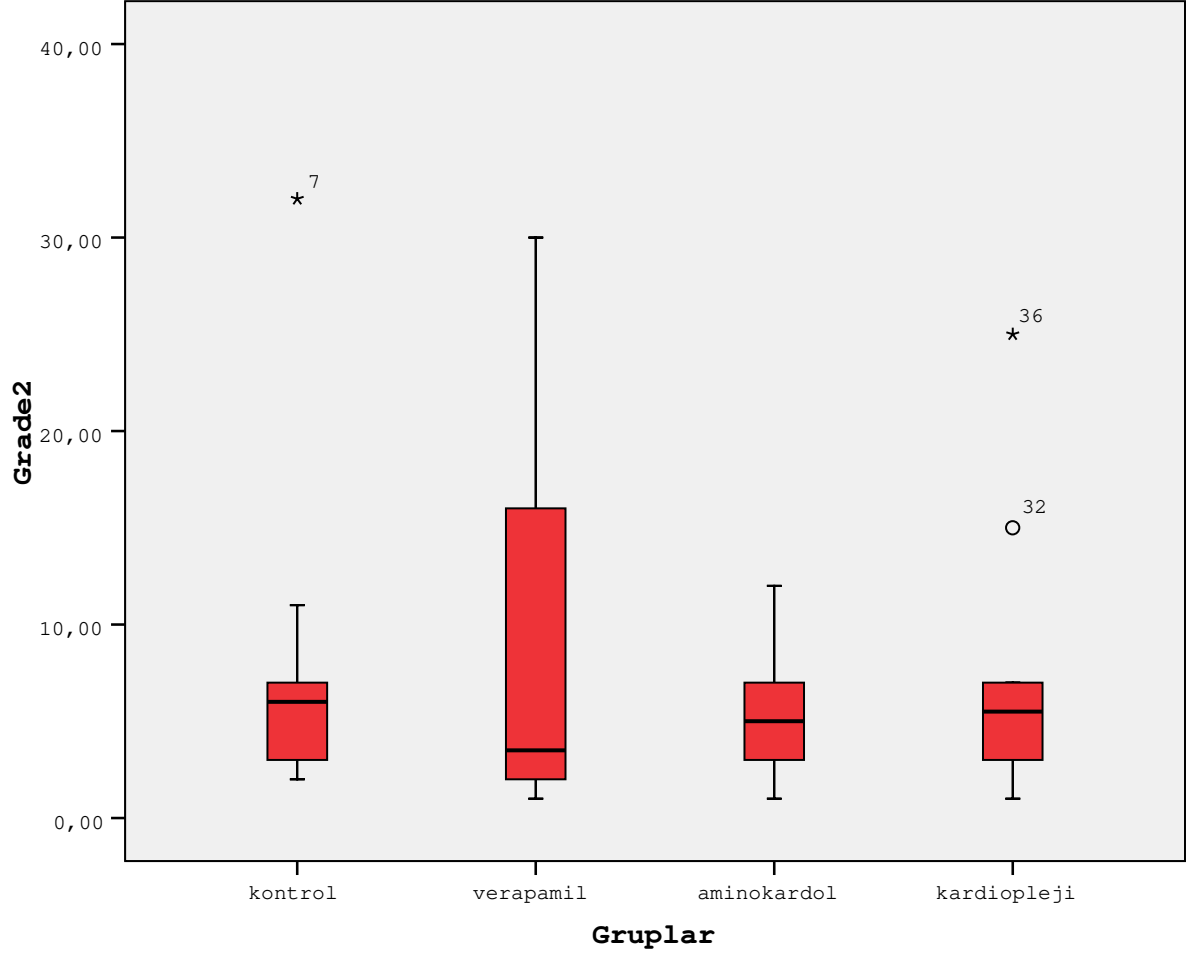
istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

3.Grade1



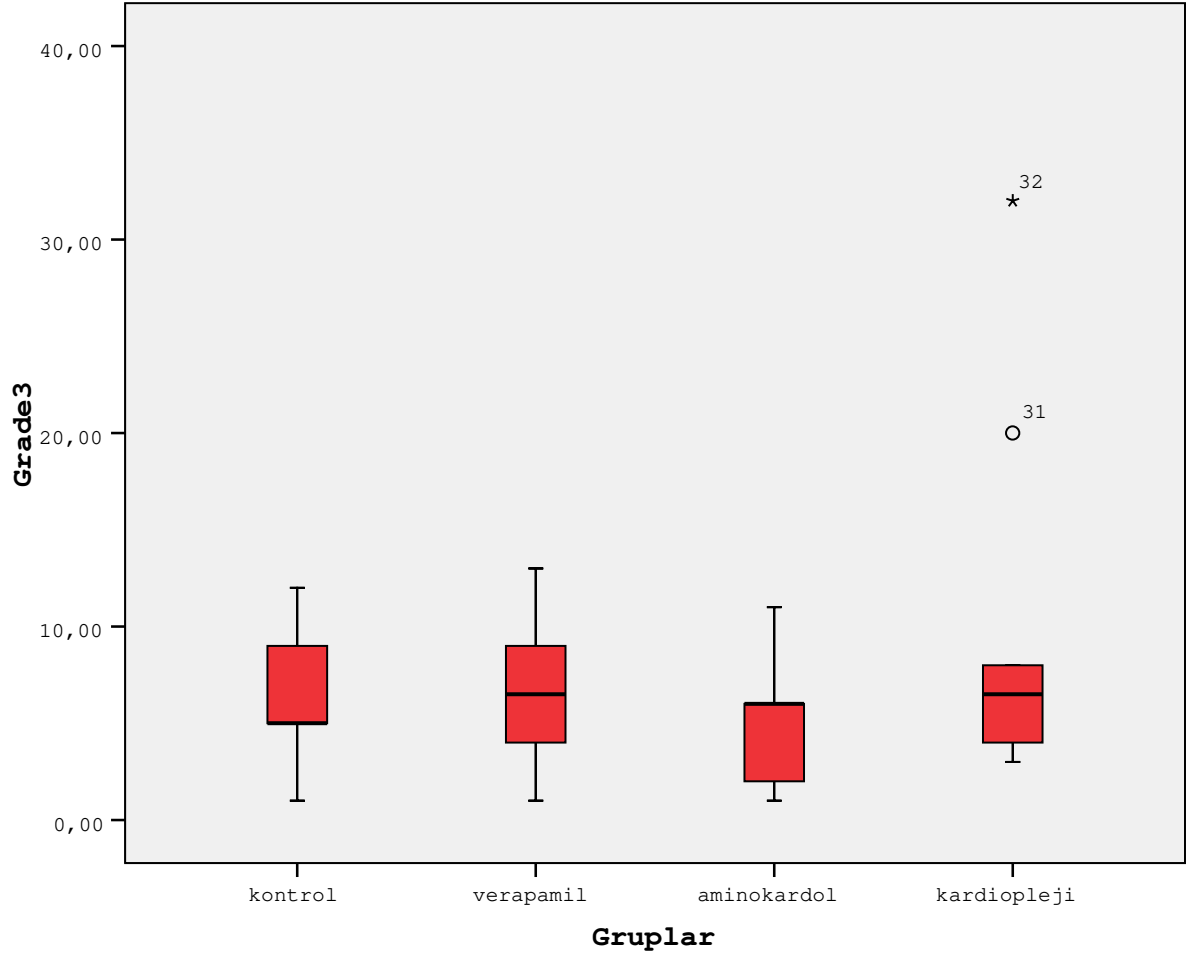
Grupların Grade 1 de yer alan hücre sayıları yönünden karşılaştırmasında (n 40, $35,27 \pm 23,39$, $p < 0.001$) istatistiksel olarak **oldukça anlamlı** bir fark saptandı.

4. Grade2



Grupların Grade 2 de yer alan hücre sayıları yönünden karşılaştırmasında (n 40, $7,20 \pm 7,42$, $p > 0.05$) istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

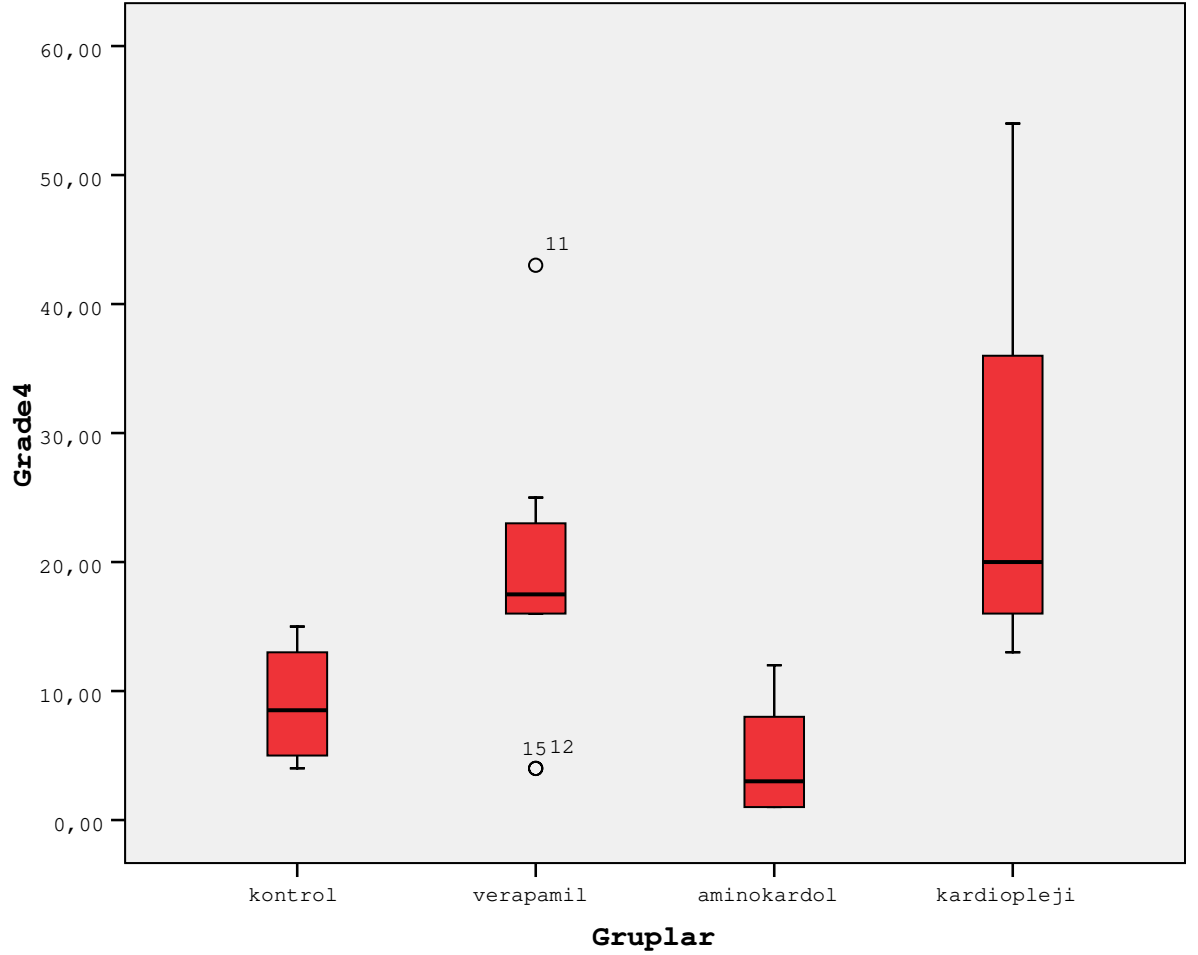
5. Grade3



Grupların Grade 3 de yer alan hücre sayıları yönünden karşılaştırmasında (n 40,

7,05±5,54, $p>0.05$) istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

6. Grade 4



Grupların Grade 4 de yer alan hücre sayıları yönünden karşılaştırmasında (n 40,

$14,37 \pm 11,92$, $p < 0.001$) istatistiksel olarak **oldukça anlamlı** bir fark saptandı.

Fark saptanan değişkenlerde Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak farkı yaratan grup belirlenmiştir (tablo 5–6–7–8–9–10) (p değerinin 0.01’den küçük olması istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir).

Tablo 5: Grup 1- Grup 2 Mann-Whitney U testi ile karşılaştırması.

Test Statistics ^b						
	Intima	Media	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Mann-Whitney U	33,000	37,000	10,000	37,500	49,500	19,000
Wilcoxon W	88,000	92,000	65,000	92,500	104,500	74,000
Z	-1,285	-,983	-3,026	-,950	-,038	-2,350
Asymp. Sig. (2-tailed)	,199	,326	,002	,342	,970	,019
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,218 ^a	,353 ^a	,002 ^a	,353 ^a	,971 ^a	,019 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Gruplar

Tablo 6: Grup 1- Grup 3 Mann-Whitney U testi ile karşılaştırması.

Test Statistics ^b						
	Intima	Media	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Mann-Whitney U	29,000	43,000	19,000	44,000	47,000	19,000
Wilcoxon W	84,000	98,000	74,000	99,000	102,000	74,000
Z	-1,587	-,529	-2,344	-,458	-,230	-2,357
Asymp. Sig. (2-tailed)	,112	,597	,019	,647	,818	,018
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,123 ^a	,631 ^a	,019 ^a	,684 ^a	,853 ^a	,019 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Gruplar

Tablo 7: Grup 1- Grup 4 Mann-Whitney U testi ile karşılaştırması.

Test Statistics ^b						
	Intima	Media	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Mann-Whitney U	45,000	43,000	1,000	45,000	44,000	5,000
Wilcoxon W	100,000	98,000	56,000	100,000	99,000	60,000
Z	-,378	-,529	-3,705	-,382	-,456	-3,409
Asymp. Sig. (2-tailed)	,705	,597	,000	,703	,648	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,739 ^a	,631 ^a	,000 ^a	,739 ^a	,684 ^a	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Gruplar

Tablo 8: Grup 2- Grup 3 Mann-Whitney U testi ile karşılaştırması.

Test Statistics ^b						
	Intima	Media	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Mann-Whitney U	47,000	33,500	35,000	42,500	40,000	9,000
Wilcoxon W	102,000	88,500	90,000	97,500	95,000	64,000
Z	-,227	-1,248	-1,135	-,571	-,767	-3,111
Asymp. Sig. (2-tailed)	,821	,212	,256	,568	,443	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,853 ^a	,218 ^a	,280 ^a	,579 ^a	,481 ^a	,001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Gruplar

Tablo 9: Grup 2- Grup 4 Mann-Whitney U testi ile karşılaştırması.

Test Statistics ^b						
	Intima	Media	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Mann-Whitney U	23,000	22,000	32,500	45,500	44,500	40,000
Wilcoxon W	78,000	77,000	87,500	100,500	99,500	95,000
Z	-2,041	-2,117	-1,325	-,342	-,420	-,758
Asymp. Sig. (2-tailed)	,041	,034	,185	,732	,675	,448
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,043 ^a	,035 ^a	,190 ^a	,739 ^a	,684 ^a	,481 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Gruplar

Tablo 10: Grup 3- Grup 4 Mann-Whitney U testi ile karşılaştırması.

Test Statistics ^b						
	Intima	Media	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
Mann-Whitney U	21,000	36,000	12,500	48,000	35,500	,000
Wilcoxon W	76,000	91,000	67,500	103,000	90,500	55,000
Z	-2,192	-1,058	-2,838	-,153	-1,122	-3,788
Asymp. Sig. (2-tailed)	,028	,290	,005	,878	,262	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 ^a	,315 ^a	,003 ^a	,912 ^a	,280 ^a	,000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Gruplar

7.2. BULGULARIN YORUMLANMASI

Çalışmada yer alan tüm gruplarda intima, media, Grade 2 ve Grade 3 hücreler arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.01$). Özellikle intima ve media değişkenlerindeki homojenite ve kontrol grubuna olan yakınlık, çalışma aşamasında öngörülen 100 mmHg basıncın oldukça homojen uygulandığı ve safen ven greft intimasında istatistiksel anlamlı bir farka yol açmadığı şeklinde yorumlandı (tablo 5–6–7–8–9–10–11 grafik 1–2–3–4–5–6). Ancak Grade 1 hücreler yönünden bakıldığında Kontrol-Verapamil grubu arasında ($p<0.01$) anlamlı fark olduğu ve greftin verapamil ile yeterince korunamadığı düşünüldü. Kontrol-Kan kardiyoplejisi grubu arasında ise hem Grade 1 hem de Grade 4 hücrelerde ($p<0.001$) oldukça anlamlı bir fark olduğu ve ven intimasının kan kardiyoplejisi ile ileri derecede bozulduğu görüldü. Kontrol-Aminocardol® grubu arasında ($p>0.01$) anlamlı bir fark saptanamadı. Aminocardol® grubu doku kesitleri nativ dokuya en yakın grup olarak değerlendirildi.

Tablo 11: Grup karşılaştırmaların Mann-Whitney U testi p değerleri

	İntima	Media	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade4
Kontrol-Verapamil	$p>0,01$	$p>0,01$	<u>$p<0.01$</u>	$p>0.01$	$p>0.01$	$p>0.01$
Kontrol-Aminocardol®	$p>0,01$	$p>0,01$	$p>0,01$	$p>0,01$	$p>0,01$	$p>0,01$
Kontrol-Kan Kardiyopleji	$p>0,01$	$p>0,01$	<u>$p<0.001$</u>	$p>0.01$	$p>0.01$	<u>$p=0.001$</u>
Verapamil-Aminocardol®	$p>0,01$	$p>0,01$	$p>0,01$	$p>0.01$	$p>0.01$	<u>$p<0.01$</u>
Verapamil-Kan Kardiyopleji	$p>0,01$	$p>0,01$	$p>0,01$	$p>0.01$	$p>0.01$	$p>0.01$
Aminocardol®-Kan Kardiyopleji	$p>0,01$	$p>0,01$	$p<0.01$	$p>0.01$	$p>0.01$	<u>$p<0.001$</u>

Bu sonuçlara göre Kontrol grubu olan nativ safen intimasına en yakın bulgular **Grup III (Aminocardol® grubu)** da saptandı ve kontrol grubu gibi intima, media kalınlığı ve intimal hücre kalitesi yönünden en iyi olarak yorumlandı.

Grup IV (Kan kardiyoplejisi grubu) özellikle Grade 1 - Grade 4 hücreler yönünden en çok bozulmuş ve nativ ven yapısından en uzak grup olarak yorumlandı.

8. TARTIŞMA

Kalp cerrahisinde aortokoroner baypas operasyonları en sık yapılan operasyonlardır. Bu operasyonlarda miyokardiyal revaskülarizasyon için safen ven greftleri sıkça kullanılır[2]. Farklı cerrahi yöntemler ve farmakolojik ajanların kullanımına karşın koroner arter bypass cerrahisinde ven greftlerin açık kalma oranları nispeten düşüktür ve yeniden ameliyat gereksinimi doğurma gibi önemli klinik sorunlar yaratmaya devam etmektedir. Koroner baypas cerrahisinin başarısı bütün vasküler girişimlerde olduğu gibi greftlerin 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 ilerler. Beşinci yılda Aortokoroner greftlerin %25'i, onuncu yılda ise %35'i tıkanır[4]. 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. 4 ila 6 haftalık bir süreçte, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, fibroblastlar ve endotelyal hücreler, intima kalınlaşmasına neden olur[5]. Venin arteriyel basınca maruz kalması ve ven duvarına kan akımını sağlayan vazo vazorumların kesintiye uğraması önleyemeyeceğimiz faktörlerdendir. Bunun yanında veni uygun solüsyonlarla şişirmek ve bekletmek, hazırlama esnasında aşırı distansiyondan kaçınmak da önlenabilir faktörlerdendir. Aşırı distansiyon ven duvarında dejeneratif değişikliklere ve endotel hasarına sebep olmaktadır. Oluşan

endotel hasarı o bölgede trombosit ve fibrin birikimi ile tromboza zemin hazırlar. Aynı zamanda trombositlerden açığa çıkan büyüme faktörü subintimal dokuda düz kas hücre proliferasyonuna ve lümen çapının daralmasına sebep olur. Bu olaylar uzun sürede ven duvarında lipid birikimini artırarak greft aterosklerozunu hızlandırır[29, 31]. Gundry S.R. ve arkadaşları 1980 yılında yaptıkları çalışmada safen ven hazırlama sırasında soğuk kan ve salin ile ılık kan ve salin solüsyonlarını ve greftlere bu solüsyonlarla 100 mmHg ve 300 mmHg basınç uygulamasını endotel hasarı yönünden karşılaştırmışlardır. Ilık kanda bekletilen greftlerde orta derecede endotel hasarı olurken ılık salinde bekletilenlerde ağır endotel hasarı tespit etmişler, soğuk kanın ise endoteli iyi koruduğunu görmüşlerdir. 300 mmHg basınçla ılık salin solüsyonunun endotelde geri dönüşsüz ağır hasar yarattığını, 100 mmHg basınçla soğuk kanın ise endoteli daha iyi koruduğunu tespit etmişlerdir[32]. Bir başka çalışmada ise kan ortamında bekletilen greftlerde serum fizyolojikte bekletilenlere göre daha çok duvar kasılması ve endotel hücre kaybı meydana geldiği, serum fizyolojikte bekletilen grupta ise gevşemenin daha iyi olduğu tespit edilmiştir[29]. Safen ven grefti hazırlama konusunda en az hasarla en iyi grefti elde edebilmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir[33]. Domingos S. R. Souza ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada safen venin geleneksel yöntemle çıkartılması, aralıklı kesilerle çıkartılması ve çevre destek dokusuyla birlikte çıkartılmasını karşılaştırmışlardır. Greft endotelinde en iyi korunmayı, çevre destek dokularla birlikte safen vene temas edilmeden yapılan çıkartma yönteminin sağladığını ve bu yolla endotel bütünlüğünün tam olduğunu savunmuşlardır[34, 35]. Ancak bu yöntem, yüzeysel ve fibrotik venleri olan aşırı kilolu hastalarda uygulanabilir değildir. Ayrıca çevre destek doku ile çıkartma sırasında safen sinir hasarı ve buna bağlı olarak

ameliyat bölgesinde hissizlik ve uyuşukluk bu yöntemin eksik yönleri olarak görülmektedir. Safen ven grefti hazırlama yöntemleri arasında en yaygın ve kolay uygulananı geleneksek yöntem diye tarif edilen safen ven trasesinin uzun insizyonla açılması ve safen venin yan dallarının bağlanarak yatağından çıkarılmasıdır. Ancak maalesef bu yöntemle operasyon sırasında vene yapılan travma tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Graft 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[5]. Safen ven greftleri, media tabakalarında görece olarak daha az düz kas içermeleri nedeniyle, radyal arter ve internal mammarian arterlere göre vazospazma daha çok dirençlidirler[36]. Klasik yöntemle olan hazırlama sırasında oluşan spazmı çözmek ve daha düşük bir basınçla grefti şişirerek kontrol etme imkânını sağlamak için verapamil, papaverin, nitrogliserin, nitropurisd, gibi dilatatör solüsyonlar ile pek çok çalışma yapılmıştır[3, 15, 37, 38]. Papaverin in hızlı ve güçlü vazorelaksasyon yapmasına karşın asidik pH değeri nedeniyle ven intimasında hasara neden olduğu Franklin L. Ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada gösterilmiştir[38]. Orta ve geç dönem greft tıkanıklığında yüksek basınç karşısında intimal hiperplazi ve venin arteriyelize olması önemli faktörlerdendir. Çalışmamızda ortalama arteriyel basınca karşılık gelen 100 mmHg düzeyindeki bir basınç ven intimasında, media tabakasında doğal ven örneğine göre anlamlı bir fark oluşturmamıştır (tablo 4) ancak 100 mmHg üzerinde uygulanan basınçlarda intimal hasara işaret eden literatür bilgileri mevcuttur[6, 32, 39].

İntimal hücrelerin membran stabilizatör ajanlarla korunmaya çalışılması da çok az sayıda olsa da literatürde yer alan konulardandır. Bu amaçla Kerem M. Vural ve arkadaşlarının 1999 yılda yayınlanan çalışmalarında[40] bir mast hücresi membran stabilizatörü olan Ketotifen ile çalışılmıştır. İkinci kuşak yeni bir Histamin H1-reseptör antagonisti olan Ketotifen, 100 µl/ml konsantrasyonda kullanılmış ve heparinize kana eklenmiştir. Ancak çalışma da Ketotifen' in safen ven intiması üzerinde herhangi bir yararlı etkisi gösterilememiştir. Biz de çalışmamızda, literatürde safen ven greftlerde endotelyal hücre koruyucu özelliği belli olmayan Aminocardol® (Teofilin etilendiamin) kullanmayı planladık. Teofilinin fosfodiesteraz inhibisyonu ile membran stabilize edici etki gösterebileceğini, etkili bir saklama solüsyonu olabileceğini savunduk. Veri analizlerimiz sonucunda da Aminocardol® ile hazırlanmış grubun kontrol grubuna en yakın hücresel yapı bulguları gösterdiğini tespit ettik (tablo 6). Organ banyolarında, safen ven segmentlerinde potasyum veya tromboksan mimetik ajanlarla kontraksiyon oluşturmak mümkündür[29]. Özellikle %90 ve üzerinde darlığı olan çok damar koroner arter hastalarında koroner baypas ameliyatı sırasında antegrad kardiyopleji uygulaması yeterince etkili olamamaktadır. Ek olarak retrograd yolla kardiyopleji uygulaması da çoğu zaman sağ ventrikül korumasını yeterince sağlamamaktadır[41]. Bu yetersizlikler nedeniyle safen ven greft ile distal baypas yapıldıktan sonra kardiyoplejik ajanı greft yoluyla miyokarda ulaştırma eğilimi makul gibi görünmektedir. Literatür incelememizde potasyumun bu uygulama ile greft üzerine nasıl bir etki yaptığının yeterince açık olmadığını gördük ve potasyum içerikli kan kardiyoplejisinin safen ven grefte etkilerini araştırdık. Verilerin istatistiksel analizi

sonucunda kan kardiyoplejisi kullanılan grupta doku kesitlerinin, kontrol grubuna göre ciddi anlamda ($p<0.001$) hücresel harabiyete uğradığını tespit ettik (tablo 7–10).

9. SONUÇ

Bu çalışma verileri, ışık ve elektron mikroskopik görüntülere göre kardiyovasküler cerrahide klasik yöntemle hazırlanan safen ven greftlerde oluşan spazmın giderilmesi, yan dal kontrolü ve baypas yapılana kadar geçen sürede saklama ortamı olarak Aminocardol® ile hazırlanmış solüsyonun verapamile kıyasla daha etkili bir ajan olduğunu vurgulamaktadır.

Safen ven greftlerinin hazırlanmasında vazodilatatör ve membran stabilize edici etkisi olan Aminocardol® kullanımının, greftte intimal ve medial koruma sağlayarak, erken dönemde trombüs oluşumunu, geç dönemde ise subendotelyal fibromüsküler hiperplazi ve ateroskleroz gelişimini azaltarak erken ve geç dönem greft başarısızlığı oranlarını azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca potasyum içerikli kardiyopleji solüsyonunun da safen ven hücre yapısına anlamlı derecede hasar verdiğini ve kullanımından kaçınılması gerektiğini söyleyebiliriz.

10. KAYNAKLAR

1. Shahzad Gull Raja, Zulfıqar 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. 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.
6. Hausmann H, Merker HJ, ,Hetzer R.,, *Pressure controlled preparation of the saphenous vein with papaverine for aortocoronary venous bypass*. J Card Surg, 1996(11): p. 155-62.
7. Roubos N, Rosenfelt FL, ,Richards SM, ,Conyers RA, ,Davis BB., *Improved preservation of saphenous vein grafts by the use of glyceryl trinitrate-verapamil solution during harvesting*. Circulation, 1995(92): p. 31-6.
8. Haudenschield CC, Gould KE, ,Quist WC, ,LiGerfo FW,, *Protection of endothelium in vessel segments excised for grafting*. Circulation, 1981(64 (Suppl 2)): p. 101-7.
9. 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.
10. 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.
11. Massimo Chello, Pasquale Mastroberto, , Giacomo Frati, , et. al., *Pressure Distension Stimulates the Expression of Endothelial Adhesion Molecules in the Human Saphenous Vein Graft*. Ann Thorac Surg, 2003(76): p. 453-8.
12. Wim Stooker, Murat Gok, ,Pieter Sipkema, , et. al., *Pressure-Diameter Relationship in the Human Greater Saphenous Vein*. Ann Thorac Surg, 2003(76): p. 1533-8.
13. Elena B. Okon, Michael J. Millar, ,et.al., *Effect of Moderate Pressure Distention on the Human Saphenous Vein Vasomotor Function*. Ann Thorac Surg, 2004(77): p. 108-15.
14. Woodrow W. Wendling, L. Jill Krasner, et. al., *Effects of Stretch or Distention on Phenylephrine-Induced Constriction of Human Coronary*

- Artery Bypass Grafts*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2001(15): p. 717-22.
15. Nick Roubos, Franklin L. Rosenfeldt,, Stephen M. Richards,,et.al., *Improved Preservation of Saphenous Vein Grafts by the Use of Glyceryl Trinitrate–Verapamil Solution During Harvesting*. Circulation, 1995(92): p. 31-36.
 16. Jürgen Martin, Christoph Benk, *Blood Cardioplegia*. Multimedia Manual Of Cardiothoracic Surgery, 2004. doi:10.1510/mmcts.2004.000745.
 17. Turhan Yavuz, Ali Kutsal, *Safen Ven Greft Hastalıkları*. Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 2002. 2(1): p. 50-54.
 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. Peter GLOVICZKI, James S T YAO,, *Handbook of Venouse Disorders*. 2001: p. 21-22.
 20. Ronald W. Dudek, *High-Yield Histology* 2th Editoion, 2000: p. (19-24)-(68-70).
 21. Orhan Önalın, *Endotel hücre fizyolojisi*. Türk Kardiyoloji Seminerleri, 2004. 4(5): p. 484-99.
 22. Ebru Akgül, Lale Tokgözoğlu, *Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi*. Türk Kardiyoloji Seminerleri, 2004. 4(5): p. 506-12.
 23. ERSANLI, M., *Ateroskleroz ve Endotel*. Türk Kardiyoloji Seminerleri, 2004. 4(5): p. 522-29.
 24. Angelini GD, B.A., Williams HM, 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(3): p. 433-9.
 25. 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.
 26. Joseph G. Motwani, Eric J. Topol, *Aortocoronary Saphenous Vein Graft Disease Pathogenesis, Predisposition, and Prevention*. Circulation, 1998(97): p. 916-931.
 27. Eric Allaire, Alexander W. Clowes,, *Endothelial Cell Injury in Cardiovascular Surgery: The Intimal Hyperplastic Response*. Ann Thorac Surg, 1997(63): p. 582-91.
 28. Andrew D Blann, Martin J Landray, ,Gregory Y H Lip, *ABC of antithrombotic therapy- An overview of antithrombotic therapy*. BMJ, 2002. 325: p. 762-5.
 29. He GW, Rosenfeldt FL, ,Angus JA.,,, *Pharmacological relaxation of the saphenous vein during harvesting for coronary artery bypass grafting*. Ann Thorac Surg, 1993. 55(5): p. 1210-7.
 30. Cüneyt Tetikkurt, *Teofilinin Astım Tedavisindeki Rolü*. İst.Tıp Fak. Mecmuası, 1998(61): p. 1.
 31. Golledge J., *Vein grafts: haemodynamic forces on the endothelium--a review*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1997. 14(5): p. 333-43.
 32. Gundry SR, Jones M, ,Ishihara T, ,Ferrans VJ.,,, *Optimal preparation techniques for human saphenous vein grafts*. Surgery, 1980. 88(6): p. 785-94.

33. Omer Aziz, Thanos Athanasiou , ,Ara Darzi, *Minimally invasive conduit harvesting: a systematic review*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2006(29): p. 324-333.
34. 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.
35. 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.
36. Ilhan Golbasi, Arda Tasatargil, , Nazif Hikmet Aksoy, , et.al., *A Functional and Histopathological Comparison of Proximal and Distal Saphenous Vein Contractility and Morphology*. Tex Heart Inst J, 2005. 3(32): p. 287–293.
37. Drexler H., *Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans*. Cardiovascular Res 1999(43): p. 572-9.
38. Franklin L. Rosenfeldt, Guo-Wei He,, Brian F. Buxton, , James A. Angus, , *Pharmacology of Coronary Artery Bypass Grafts*. Ann Thorac Surg, 1999(67): p. 787-88.
39. Karabulut H, Karabulut O ,Arbak S, ,ve ark., *Koroner Bypass Cerrahisinde Greft Olarak Kullanılan Safen Veninin Hazırlanmasında Endotel Hasarı: Işık ve Elektron Mikroskopik İnceleme*. Türk Kardiyol Dern Arş 1998. 26: p. 416-424.
40. Kerem M. Vural, Mehmet C.Oz, , Hui Liao, ,Hasan F. Batirel, ,David J. Pinsky,,, *Membrane stabilization in harvested vein graft storage: effects on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis*. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 1999(16): p. 150-155.
41. Kaukoranta PK, Lepojärvi MV,, Kiviluoma KT,, Ylitalo KV,, Peuhkurinen KJ.,,, *Myocardial protection during antegrade versus retrograde cardioplegia*. Ann Thorac Surg., 1998. 66(3): p. 755-61.