



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ  
ΤΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΘΕΝΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ  
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ  
ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ Α. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΩΡΑΚΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΤΡΑΥΜΑΤΟΣ  
ΤΩΝ ΕΜΦΥΤΕΥΘΕΝΤΩΝ ΦΛΕΒΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ  
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ  
ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ Α. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΩΡΑΚΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2019**



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202,  
παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)





Ημερομηνία αίτησης του κ. Παπακωνσταντίνου Νικολάου: 28-9-2011

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 725<sup>α</sup>/6-12-2011

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Αποστολάκης Ευστράτιος, Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 31-1-2012

*«Μελέτη του διεγχειρητικού ενδοθλιακού τραύματος των εμφυτευθέντων φλεβικών μοσχευμάτων κατά την αορτο-στεφανιαία παράκαμψη και συσχέτιση με διεγχειρητικά μέτρα προστασίας»*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** 895<sup>α</sup>/19-6-2019

<b>Αποστολάκης Ευστράτιος,</b>	Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Γουδέβενος Ιωάννης</b>	ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας –Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Γούσια Άννα</b>	Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Μήτσης Μιχαήλ</b>	Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Παπαδόπουλος Γεώργιος</b>	Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Συμινελάκης Σταύρος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Τζίμας Πέτρος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 28-6-2019

Ιωάννινα 2-7-2019

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Άννα Μπατιστάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας





## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι η επέμβαση που ορίζει τον καρδιοχειρουργό. Μεταξύ των διαφόρων χρησιμοποιούμενων μοσχευμάτων, η θέση της μείζονος σαφηνούς φλέβας είναι ξεχωριστή, καθώς παρά τα ήσσονος επίδοσης απώτερα αποτελέσματά της, συνεχίζει μέχρι σήμερα να είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μόσχευμα παράκαμψης. Έτσι, είναι αναγκαία η αναζήτηση διεγχειρητικών μέτρων για τη βελτιστοποίηση της διατήρησης του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων και την επακόλουθη βελτιστοποίηση της απώτερης βατότητάς τους. Η αναζήτηση του ιδανικού διαλύματος συντήρησης για τη βέλτιστη προστασία του ενδοθηλίου του φλεβικού μοσχεύματος είναι το αντικείμενο μελέτης αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Αν και δεν έχω να δηλώσω κάποια σύγκρουση συμφερόντων για την εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής, για την ολοκλήρωση της οποίας δεν ελήφθη κανενός είδους χρηματοδότηση, υπάρχουν κάποιοι συντελεστές χωρίς την αρωγή των οποίων δε θα ήταν εφικτή η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας. Τους συντελεστές αυτούς θα ήθελα συνοπτικά να ευχαριστήσω στις λίγες σειρές που ακολουθούν.

Πρώτα και πριν από όλους, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα και εμπνευστή του θέματος αυτής της διδακτορικής διατριβής, Καθηγητή Χειρουργικής Θώρακος του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ευστράτιο Αποστολάκη, ο οποίος υπήρξε και προσωπικός μου εμπνευστής στην επιλογή της ειδικότητάς μου, για τη αμέριστη και συνεχή στήριξή του και τη δημιουργική διαχείριση και επίβλεψη της εν λόγω διδακτορικής διατριβής. Ακολούθως, ήθελα να ευχαριστήσω και τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τους Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννη Γουδέβενο και Καθηγητή Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Γεώργιο Παπαδόπουλο.

Δεύτερο μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον ειδικευόμενο Παθολογικής Ανατομίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Αλέξανδρο Συκαρά, για την ανιδιοτελή βοήθεια και στήριξή του στην εκπόνηση αυτής της διατριβής και για την ολοκλήρωση της Παθολογοανατομικής μελέτης αλλά και την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων. Ευχαριστώ και την Διευθύντρια Παθολογικής Ανατομικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Χριστίνα Βουρλάκου, για την επίβλεψη της Παθολογοανατομικής μελέτης, αλλά και όλο το προσωπικό του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου, για τη διεκπεραίωση του τεχνικού τμήματος συντήρησης των φλεβικών δειγμάτων.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους χειριστές εξωσωματικής κυκλοφορίας και το νοσηλευτικό προσωπικό των Χειρουργείων του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» για τη βοήθειά τους στην παρασκευή των διαλυμάτων συντήρησης και στην αποθήκευση των φλεβικών δειγμάτων μέχρι τη μεταφορά τους στο Παθολογοανατομικό εργαστήριο, ενώ θα ήταν μη αποδεκτή παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον Συντονιστή διευθυντή της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Χρήστο Χαρίτο, αλλά και τους Καρδιοχειρουργούς του τμήματος, Μιχάλη Αργυρίου, Παναγιώτη Δεδεηλία, Ιωάννη Κοκοτσάκη, Βίκτωρα Παναγιωτακόπουλο, Βασίλη Πάτρη, Ηλία Σαμιώτη και Μιχάλη Τσαματσούλη, για την έγκριση διεξαγωγής της εν λόγω μελέτης μέσω των ασθενών της κλινικής στην οποία και ανήκει ο συγγραφέας της διατριβής.

Επιπροσθέτως, ειλικρινείς ευχαριστίες στους γονείς μου, Άγγελο Παπακωνσταντίνου και Καλλιόπη Ασπρουλάκη, και στην αδερφή μου, Γεωργία Παπακωνσταντίνου, για τη υποστήριξη και ενθάρρυνσή τους σε κάθε βήμα της ζωής μου. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία έχει ένα μεγάλο ευχαριστώ στη σύζυγό μου Βίμα Καγιανά, η οποία μου προσφέρει την απαραίτητη ηρεμία και με ενθαρρύνει σε κάθε βήμα της ζωής μου, αλλά και για την ανιδιοτελή βοήθεια, την υπομονή και το χρόνο που αδιάκοπα αφιερώνει στην επίτευξη των στόχων και στην πραγματοποίηση των ονείρων μου...

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

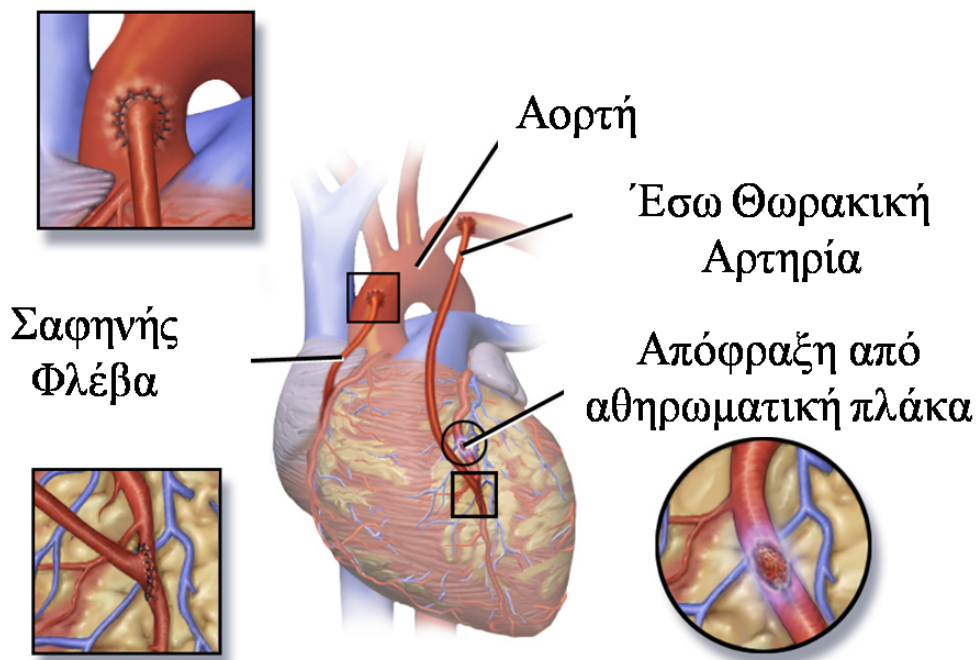
1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	9-10
2. ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ .....	11
3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13-41
4. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	43-47
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49-52
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	53-62
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	63
8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	65-66
9. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ.....	67-68
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	69-89
11. ΥΠΟΜΝΗΜΑ .....	91



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος (CAD) είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως,[1] με μεγαλύτερη επίπτωση στις Ηνωμένες Πολιτείες[2] και στον αναπτυγμένο κόσμο.[3] Δεκαεξίμιση εκατομμύρια ενήλικων πολιτών των Ηνωμένων Πολιτειών ηλικίας άνω των 20 ετών προσβάλλονται κάθε χρόνο από τη νόσο.[2] Οι θάνατοι που οφείλονται στη στεφανιαία νόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες ανέρχονται στους 530.989 νεκρούς ετησίως, ενώ οι απότερες εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια υπολογίζεται πως θα προσβάλλουν πάνω από 8 εκατομμύρια ενήλικους ανθρώπους μέχρι το 2030.[2] Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) που πραγματοποιείται σε 800.000 περιστατικά παγκοσμίως,[4] εισήχθη τη δεκαετία του 1960 με σκοπό την ανακούφιση της συμπτωματολογίας των ασθενών. Βελτίωσε την ποιότητα ζωής των στεφανιαίων ασθενών και επιμήκυνε το προσδόκιμο επιβίωσής τους.[5,6] Μέχρι τη δεκαετία του 1970, αποδείχτηκε πως η αορτοστεφανιαία παράκαμψη συνδέεται με αύξηση των ποσοστών επιβίωσης των ασθενών με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο ή νόσο στελέχους, συγκρινόμενη με τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή.[7] Σήμερα, συνεχίζει να είναι η θεραπεία εκλογής στην μυοκαρδιακή επαναγγείωση ενάντια στην πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο[8], με τελικό σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση της σχετιζόμενης με καρδιακά συμβάματα θνητότητας. Ακόμα και στη σημερινή εποχή της επέλασης των διακαθετηριακών τεχνικών, παραμένει μια ανώτερη της διαδερμικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής (PCI) επιλογή σε περιπτώσεις σοβαρής στεφανιαίας νόσου[9,10] χάρις στο μεγάλο της πλεονέκτημα στην έλλειψη ανάγκης για επανεπέμβαση.[10] Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη ανακουφίζει αποτελεσματικά τα σημεία και τα συμπτώματα της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.[11] Ωστόσο, η βατότητα των μοσχευμάτων είναι εκ των ων ουκ άνευ για τη μακροπρόθεσμη επιτυχία της επέμβασης.[12] Και

παρόλο που η έσω θωρακική ή μαστική αρτηρία (LIMA) είναι ο χρυσός κανόνας μεταξύ των χρησιμοποιούμενων για αορτοστεφανιαία παράκαμψη μοσχευμάτων λόγω της ανωτερότητας των απότερων αποτελεσμάτων της,[13,14] η μείζων σαφηνής φλέβα (SVG) συνεχίζει να είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μόσχευμα παράκαμψης.[15] (εικόνα 1)



Εικόνα 1. Αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) [16,17]

### Ιστορική αναδρομή

Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η ιστορική αναδρομή σχετικά με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη και τα φλεβικά μοσχεύματα. Ο Alexis Carrel έλαβε το βραβείο Νόμπελ φυσιολογίας και ιατρικής για τη δουλειά του το 1912. Η κατανόησή του ως προς τη συσχέτιση μεταξύ στηθάγχης και στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών του επέτρεψε να πραγματοποιήσει την αναστόμωση ενός τμήματος μιας καρωτίδας αρτηρίας στην αριστερή στεφανιαία αρτηρία από την κατιούσα θωρακική αορτή. Ο πρώτος ασθενής ήταν το ζωικό μοντέλο ενός σκύλου.[18] Ακολούθησε στα τέλη της δεκαετίας του



1940, η εμφύτευση της αριστερής έσω θωρακικής (μαστικής) αρτηρίας απευθείας πάνω στο μυοκάρδιο της πρόσθιας επιφάνειας της αριστερής κοιλίας ασθενών με σοβαρή συμπτωματολογία στηθάγχης. Σύλληψη και εκτέλεση του διάσημου Καναδού χειρουργού Arthur Vineberg.[19-21] Εντυπωσιακώς πώς, αυτή η τεχνική οδήγησε σε ανακούφιση της στηθαγχικής συμπτωματολογίας σε λίγους ασθενείς.[22] Το 1962, ήταν η σειρά του Sabiston στο Πανεπιστήμιο του Duke, ο οποίος πραγματοποίησε την πρώτη προγραμματισμένη επέμβαση στεφανιαίας επαναγγείωσης χρησιμοποιώντας ως μόσχευμα παράκαμψης τη σαφήνη φλέβα,[23] ενώ το 1964, ο Vasilii Koleson, ένας Σοβιετικός Καρδιοχειρουργός πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχημένη αναστόμωση αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας.[24,25] Ωστόσο, κατά άλλους,[26-31] όπως παρέθεσε και ο ίδιος ο Koleson,[32] είχε προηγηθεί την 2 Μαΐου του 1960 η πρώτη επιτυχημένη αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε άνθρωπο από τους Robert H. Goetz και τον θωρακοχειρουργό Michael Rohman, με τη βοήθεια των Jordan Haller and Ronald Dee στο Ιατρικό Κολλέγιο Albert Einstein- Δημοτικό Νοσοκομείο του Bronx στις Ηνωμένες Πολιτείες.[33,34] Το περιστατικό του Goetz συχνά παραβλέπεται λόγω απουσίας μιας πλήρους αναφοράς και λόγω αδυναμίας κατανόησης του τύπου της αναστόμωσης που δημιουργήθηκε. Η έσω μαστική αρτηρία χρησιμοποιήθηκε ως το αγγείο δότης για την αναστόμωση με τη δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Οι έσω χιτώνες των δύο αγγείων αναστομώθηκαν με κυκλοτερείς ραφές γύρω από έναν ειδικά σχεδιασμένο μεταλλικό δακτύλιο. Επομένως, ο Koleson ήταν ο πρώτος που πραγματοποίησε επιτυχώς αορτοστεφανιαία παράκαμψη χρησιμοποιώντας την κλασική τεχνική συρραφής, ενώ μέσα στα επόμενα 5 χρόνια, πραγματοποίησε 33 αναστομώσεις στο Leningrad (το σημερινή St. Petersburg) στην Ενωμένη Σοσιαλιστική Σοβιετική Δημοκρατία.[34,35] Λίγο αργότερα, το Μάιο του 1967, ένας Αργεντινός χειρουργός, ο René Favaloro, χρησιμοποίησε ένα αυτομόσχευμα σαφηνούς φλέβας για να αντικαταστήσει ένα στενωτικό τμήμα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, ενώ αργότερα χρησιμοποίησε τη σαφήνη φλέβα ως κανάλι παράκαμψης, το οποίο έγινε

η τυπική τεχνική παράκαμψης με μόσχευμα που γνωρίζουμε σήμερα.[25,36,37] Θέση στους πρώτους χειρουργούς που πραγματοποίησαν εμφύτευση φλεβικού μοσχεύματος για την πραγματοποίηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης διεκδικεί και ο Garrett, επίσης το 1967.[38] Σύντομα, ο Dudley Johnson επέκτεινε την τεχνική παράκαμψης περιλαμβάνοντας και το αριστερό στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο.[25] Το 1968, οι γιατροί Charles Bailey, Teruo Hirose και George Green αντικατέστησαν οριστικά τη σαφηνή φλέβα ως μόσχευμα με την έσω μαστική αρτηρία,[25] ενώ το 1973, ήταν η σειρά της κερκιδικής αρτηρίας να εισαχθεί ως μόσχευμα για την πραγματοποίηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης από τον Carpentier.[39,40] Ακολούθως, τη δεκαετία του 1970 και τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του 1980, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη άνθισε ως η μόνη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου. Με την έλευση, την εισαγωγή και την εκτεταμένη υιοθέτηση της διαδερμικής τοποθέτησης στεφανιαίων ενδοπροθέσεων τη δεκαετία του 1980 και τη δεκαετία του 1990 παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των πραγματοποιηθεισών επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Ωστόσο, αρκετές πολυκεντρικές μελέτες που συγκρίνουν την αορτοστεφανιαία παράκαμψη με την σύγχρονη θεραπεία με ενδοπρόθεση έδειξαν ξεκάθαρα την υπεροχή της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ειδικά όταν λαμβάνονται υπόψη ορισμένα χαρακτηριστικά ασθενών όπως ο διαβήτης, η πολυαγγειακή στεφανιαία νόσος και η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.[41]

### **Η σύγχρονη φαρέτρα των μοσχευμάτων παράκαμψης**

Ο στόχος της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είναι η πλήρης επαναγγείωση των περιοχών του μυοκαρδίου που αρδεύονται από στεφανιαίες αρτηρίες με στένωση του αυλού τους πάνω από 50%. Υπάρχουν διάφορες επιλογές, είτε αρτηριακές είτε φλεβικές, που συμπληρώνουν τη φαρέτρα των χρησιμοποιούμενων μοσχευμάτων παράκαμψης και αυτά περιλαμβάνουν την αριστερή έσω θωρακική (μαστική) αρτηρία (LITA), τη δεξιά

έσω θωρακική (μαστική) αρτηρία (RITA), τη μείζονα σαφηνή φλέβα (SVG), την κερκιδική αρτηρία και σπανιότερα τη δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία, την κάτω επιγάστριο αρτηρία και την ελάσσονα σαφηνή φλέβα.[41]

Το όφελος της χρήσης της αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας έχει αποδειχτεί εδώ και πολλά έτη σε μια δημοσίευση ορόσημο από την Cleveland Clinic,[14] καθιστώντας με ομοφωνία την αναστόμωση της αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας στον πρόσθιο κατιόντα τον χρυσό κανόνα.[42,43] Η επιλογή του μοσχεύματος για την παράκαμψη των υπολοίπων στεφανιαίων αρτηριών ποικίλει. Η μείζων σαφηνής φλέβα είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μόσχευμα, ενώ πολύ σπάνια είναι δυνατή και η χρήση της ελάσσονος σαφηνούς φλέβας.[44] Λόγω των μη ευνοϊκών απώτερων αποτελεσμάτων των μοσχευμάτων της μείζονος σαφηνούς φλέβας, κάποιοι χειρουργοί στρέφουν το ενδιαφέρον τους στην ολική αρτηριακή επαναιμάτωση με τη χρήση των δύο μαστικών αρτηριών και άλλων αρτηριακών μοσχευμάτων όπως η κερκιδική αρτηρία,[45-47] η οποία επανήλθε στην κλινική πράξη τη δεκαετία του 1990,[44] η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία[45,48,49] και η κάτω επιγάστριος αρτηρία.[50,51]

Η βατότητα της δεξιάς έσω μαστικής αρτηρίας είναι 96% στα 5 χρόνια και 81% στα 10 χρόνια, παρόμοια δηλαδή με αυτήν της αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας που είναι 98% και 95% αντίστοιχα.[52] Μάλιστα, οι Tatoulis και συνεργάτες ανέφεραν παρόμοια βατότητα μεταξύ δεξιάς και αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας όταν αυτές αναστομώνονταν στο ίδιο αγγείο στόχο, 96.5% έναντι 94.5% αντίστοιχα όταν αναστομώνονταν στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και 90.5% έναντι 88.5% αντίστοιχα όταν αναστομώνονταν στην περισπωμένη αρτηρία.[53] Λίγο χαμηλότερη, η βατότητα της κερκιδικής αρτηρίας κυμαίνεται από 83% μέχρι 93% στον ένα έως στα επτά χρόνια μετεγχειρητικά,[54] ενώ αναφέρονται βατότητες πάνω από 80% στα 10 χρόνια εάν η στένωση του αγγείου στόχου είναι μεγαλύτερη από 90%.[44] Όσον αφορά τη γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία, η πενταετής της βατότητα είναι παρόμοια με αυτήν των

φλεβικών μοσχευμάτων, 62% και 86% σε δύο μεγάλες μελέτες,[55,56] αν και μπορούν να αναπαραχθούν ανώτερα αποτελέσματα με τη σκελετοποίηση των μοσχευμάτων της γαστροεπιπλοϊκής αρτηρίας.[57] Το συγκριτικό μειονέκτημα των μοσχευμάτων της μείζονος σαφηνούς φλέβας είναι η μειούμενη με τον χρόνο βατότητά τους -(10-20)% αποφράσσονται στον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά, ένα άλλο (1-2)% αποφράσσεται κάθε χρόνο 1 με 5 χρόνια μετά την επέμβαση και (4-5)% αποφράσσεται κάθε χρόνο 6 με 10 χρόνια μετεγχειρητικά. Έτσι, μόνο (50-60)% των φλεβικών μοσχευμάτων είναι βατά 10 χρόνια μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη,[58-61] έχοντας στην πλειονότητά τους σημαντικές στενωτικές βλάβες.[62]

Ωστόσο, εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου παρατηρείται και στις επαναιματούμενες στεφανιαίες αρτηρίες στο 5% περίπου των ασθενών ανά έτος.[63,64] Ο συνδυασμός λοιπόν της αθηρωματικής νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων και τις αθηρωματικής νόσου των επαναιματούμενων στεφανιαίων αρτηριών οδηγεί σε επανεμφάνιση της στηθάγχης ή των ισοδυνάμων της στο 20% των καρδιοχειρουργημένων ασθενών κατά το πρώτο μετεπεμβατικό έτος μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Επιπλέον, για τα επόμενα 5 χρόνια 4% των ασθενών επανεμφανίζουν στηθάγχη κάθε έτος. Ως προς την ανάγκη για επανεπέμβαση επαναγγείωσης, αυτή αυξάνεται συνεχώς με την πάροδο των ετών, έτσι που 4% των καρδιοχειρουργημένων ασθενών απαιτούν επαναιμάτωση στην πενταετία, 19% αυτών στη δεκαετία και 31% αυτών 12 έτη μετά την πρώτη επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.[65] Ωστόσο, η επανεπέμβαση συνδυάζεται με σημαντικά υψηλότερη της πρώτης επέμβασης θνητότητα, (3-7)%, και κίνδυνο περιεγχειρητικού εμφράγματος, (4-11,5)%. Επιπροσθέτως, η δεύτερη επέμβαση δεν οδηγεί σε πλήρη απαλλαγή από τη στηθαγχική συμπτωματολογία και η βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων βαίνει μειούμενη συγκριτικά με την πρώτη επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.[66] Συμπερασματικά, εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος αύξησης των αναγκών για επανεπέμβαση, η οποία όμως αποδίδει όλο και μειούμενο κλινικό όφελος.[67] Ωστόσο, τόσο η εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου -η οποία και δεν

προλαμβάνεται με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη- όσο και η αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (vein graft failure- VGF) μπορούν να βελτιωθούν με την επιθετική δευτερογενή πρόληψη με φαρμακευτική αγωγή.[68] Έτσι, η American Heart Association συστήνει εφόρου ζωής αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.[69]

Παρά τα μη-ευνοϊκά απώτερα αποτελέσματα, η μείζων σαφηνής φλέβα αποτελεί το συχνότερα χρησιμοποιούμενο ακόμα και σήμερα -σχεδόν 50 χρόνια από την πρώτη της εφαρμογή στην αορτοστεφανιαία παράκαμψη- αυτόλογο μόσχευμα.[62] Και πράγματι, σύμφωνα με ένα μητρώο 5.601 καρδιοχειρουργικών ασθενών που μελετήθηκαν από τον Kieser και συνεργάτες μόνο το 19% έλαβε και τις δύο μαστικές αρτηρίες, ενώ το 10% έλαβε μόνο φλεβικά μοσχεύματα παρά τα μειονεκτήματά τους.[70] Η ευκολία και ταχύτητα παρασκευής των φλεβικών μοσχευμάτων, η διαθεσιμότητά τους (σε αριθμό) και η ευκολία χειρισμού και εμφύτευσής τους αποτελούν τους σημαντικότερους λόγους για την ευρύτατη χρήση τους.

### **Προδιαθεσικοί παράγοντες της αστοχίας/ νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων (VGF)**

Υπάρχει μια πληθώρα παραγόντων που σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων. Κάποιοι από αυτούς είναι η διάμετρος και το πάχος του τοιχώματος του φλεβικού μοσχεύματος που έχουν μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τη βατότητά του, όπως έχει αποδειχτεί σε διάφορες μελέτες. Οι σαφηνείς φλέβες που είχαν μεγάλη διάμετρο και παχύ τοίχωμα εμφάνισαν πτωχή βατότητα.[71,72,73] Η αιτία ενδέχεται να είναι η χαμηλή ταχύτητα ροής του αίματος διά του φλεβικού μοσχεύματος με αυλό μεγάλης διαμέτρου.[67]

Αλλά και η διάμετρος του στεφανιαίου αγγείου στόχος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη βατότητα του εμφυτευμένου φλεβικού μοσχεύματος. Διάφορες μελέτες έδειξαν 90% βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων στον πρώτο χρόνο όταν αυτά

εμφυτεύονταν σε στεφανιαίες αρτηρίες διαμέτρου μεγαλύτερης του 1,5 χιλιοστού, ενώ αυτή κατακρημιζόταν στο 65% όταν η διάμετρος του αγγείου στόχος ήταν μικρότερη ή ίση με 1,5 χιλιοστό.[74]

Φαίνεται όμως πως ακόμα και το ποιο είναι το στεφανιαία αγγείο στόχος παίζει ρόλο στη βατότητα του φλεβικού μοσχεύματος, καθώς η βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων που εμφυτεύονται στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο είναι ανώτερη αυτής των φλεβικών μοσχευμάτων που εμφυτεύονται στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία.[75]

Αντιστρόφως ανάλογη είναι και η σχέση μεταξύ του ποσοστού στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας στόχου και της βατότητας των φλεβικών μοσχευμάτων. Η ανάπτυξη ανταγωνιστικής ροής λόγω μικρού βαθμού στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας στόχου προδιαθέτει στην απόφραξη των φλεβικών μοσχευμάτων. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι αγγειογραφικά η βατότητα ένα έτος μετά από την αορτοστεφανιαία παράκαμψη ήταν 90% για φλεβικά μοσχεύματα που αναστομώθηκαν σε αρτηρίες με κεντρική στένωση μεγαλύτερη από 70%. Αντίθετα, η βατότητα ήταν μόλις 80% για τα φλεβικά μοσχεύματα που εμφυτεύθηκαν σε αρτηρίες με στένωση μικρότερη από 70%.[74,76] Σε άλλη μελέτη, 22% των φλεβικών μοσχευμάτων που αναστομώθηκαν σε αρτηρίες με στένωση μικρότερη ή ίση του 75% αποφράχθηκαν μετά το πρώτο έτος.[77]

Σημαντικότερος προδιαθεσικός παράγοντας, ωστόσο, είναι και η προετοιμασία του φλεβικού μοσχεύματος. Ο διεγχειρητικός τραυματισμός του ενδοθηλίου του φλεβικού μοσχεύματος είτε αφορά σε άμεσο τραυματισμό αυτού είτε σε έμμεσο λόγω απογύμνωσης της φλέβας από τους περιβάλλοντες ιστούς ή υπέρμετρης διάτασής της προς αντιμετώπιση του σπασμού της και έλεγχο πιθανών διαρροών.[78,79-82] Ακόμα και η μέτρια διάταση προκαλεί ελάττωση του αγγειακού ενδοθηλίου σε ποσοστό έως 10%. Η υπερβολική διάταση του φλεβικού μοσχεύματος προκαλεί διαχωρισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, διακοπή της συνέχειας των λείων μυϊκών ινών της υποενδοθηλιακής στοιβάδας και διάταση του έσω χιτώνα.[67,83-86] Η πίεση διάτασης του μοσχεύματος

είναι παραδεκτό πως δεν πρέπει να ξεπερνά τα 100 mmHg.[83,87,88] Τα διαλύματα αποθήκευσης της φλέβας μέχρι την ώρα της εμφύτευσής της στο στεφανιαίο δίκτυο επίσης παίζουν ρόλο στη βλάβη του ενδοθηλίου. Η αποθήκευση του μοσχεύματος σε διαλύματα που δεν έχουν ηλεκτρολυτική σύνθεση, οσμωτικότητα, pH και θερμοκρασία ανάλογη του ορρού αίματος οδηγεί σε μορφολογικές βλάβες και απώλεια της αγγειοκινητικής λειτουργίας του ενδοθηλίου, λόγω ελάττωσης της παραγωγής προστακυκλίνης και μονοξειδίου του αζώτου.[83-85,88,89]

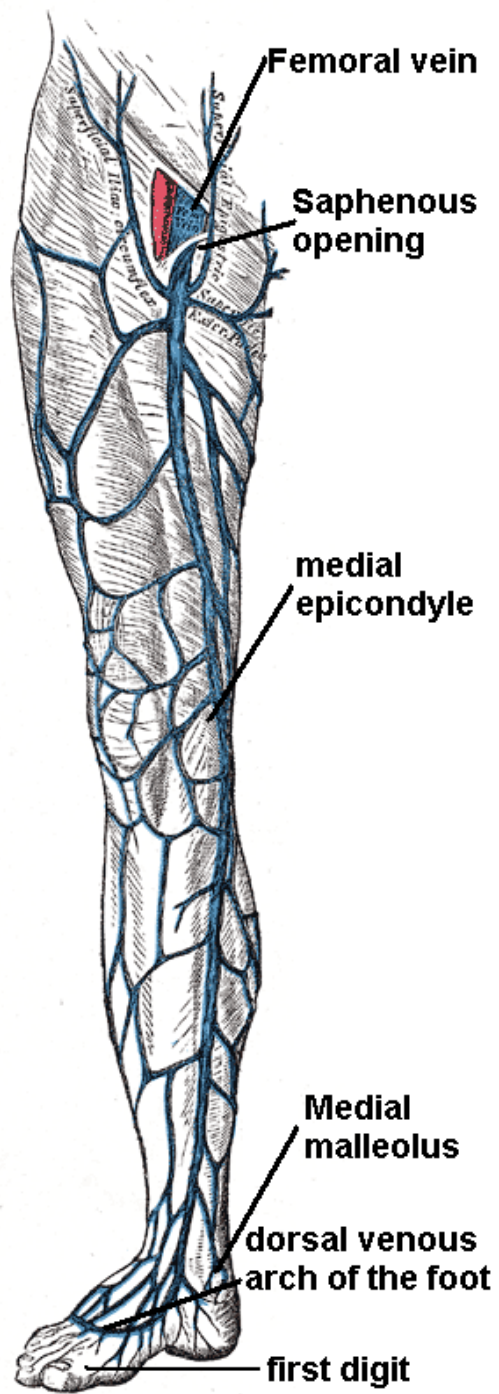
Τέλος, οι συνήθεις παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, φαίνεται να αποτελούν εξίσου παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής νόσου του φλεβικού μοσχεύματος. Τέτοιοι παράγοντες είναι το κάπνισμα,[76] που οδηγεί τόσο σε πρώιμη [90] όσο και σε όψιμη θρόμβωση του φλεβικού μοσχεύματος [91], η υπερλιπιδαιμία και η υπερτριγλυκεριδαιμία [60,92-95], και η υπέρταση, που παρουσιάζει έμμεση συσχέτιση με την αστοχία των φλεβικών μοσχευμάτων πυροδοτώντας την υπερπλασία του έσω χιτώνα του φλεβικού μοσχεύματος η οποία καταλήγει στην εμφάνιση αθηρωματικής νόσου.[91,96,97]

### **Ανατομία μείζονος σαφηνούς φλέβας**

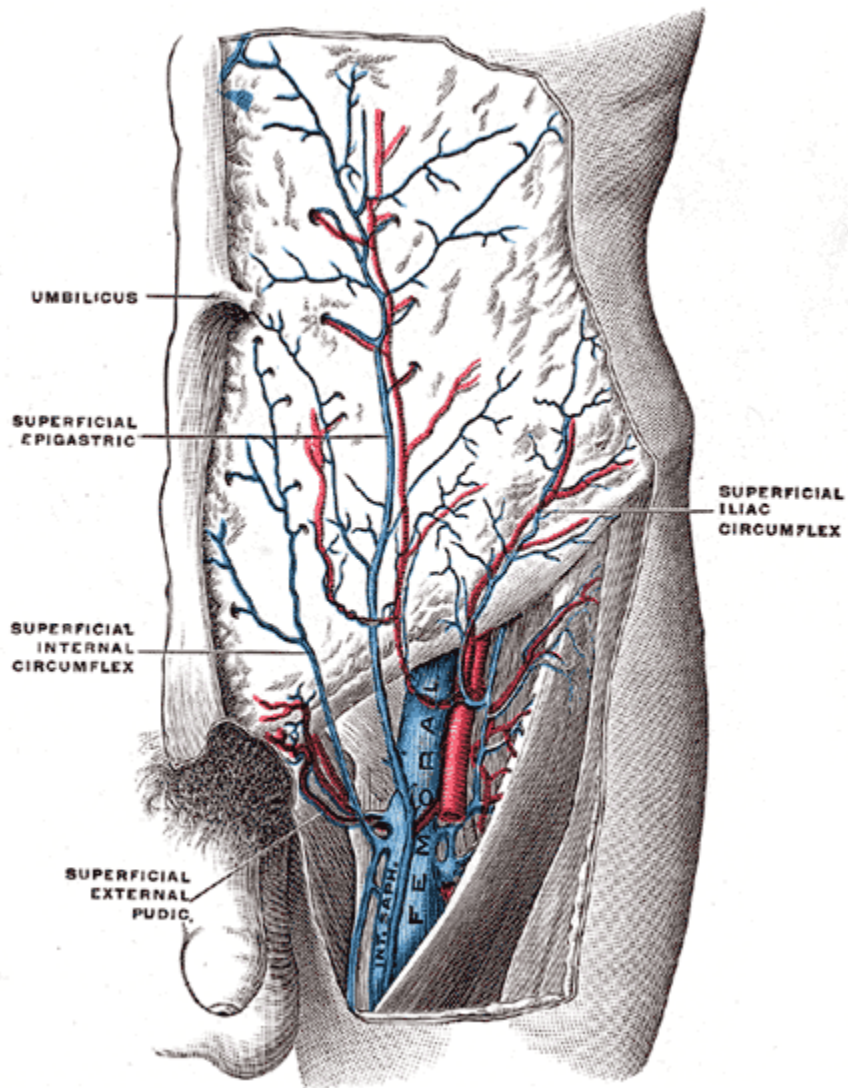
Η μείζων σαφηνής φλέβα είναι μια μεγάλη, επιπολής, υποδόρια φλέβα. Είναι η μακρύτερη φλέβα του ανθρωπίνου σώματος και διατρέχει όλο το μήκος του κάτω άκρου, εξυπηρετώντας την επιστροφή αίματος από άκρο πόδα, κνήμη και μηρό στην εν τω βάθει μηριαία φλέβα στο μηριαίο τρίγωνο. Η μείζων σαφηνής φλέβα γεννάται από τη συμβολή της ραχιαίας φλέβας του μεγάλου δακτύλου με το ραχιαίο φλεβικό τόξο του άκρου ποδός.[98] Αφού περάσει προσθίως του έσω σφυρού (όπου μπορεί να είναι ορατή και ψηλαφητή), διατρέχει προς τα άνω την έσω επιφάνεια της κνήμης. Στο γόνατο, πορεύεται πάνω από το οπίσθιο όριο του έσω επικονδύλου του μηριαίου οστού. Στο εγγύς όριο της πρόσθιας επιφάνειας του μηρού, 3-4 εκατοστά έξω και κάτω από την

ηβική σύμφυση, η μείζων σαφηνής φλέβα βυθίζεται διαπερνώντας την ηθμοειδή περιτονία διά του σαφηνούς τρήματος για να παροχετευτεί στη μηριαία φλέβα. Σχηματίζει ένα τόξο για να παροχετευτεί στην κοινή μηριαία φλέβα στην περιοχή του μηριαίου τριγώνου στη σαφηνομηριαία συμβολή.[98](εικόνα 2) Δέχεται πολλαπλούς κλάδους που διαφέρουν από άτομο σε άτομο, ιδιαίτερα στο ύψος του γόνατος, και περιέχει 10 με 20 βαλβίδες.[41] Στο ύψος του έσω σφυρού, δέχεται κλάδους από την πελματιαία επιφάνεια του άκρου ποδός μέσω της έσω επιχείλιας φλέβας. Στο περιφερικό τμήμα της κνήμης, αναστομώνεται με την ελάσσονα σαφηνή φλέβα, επικοινωνεί με την πρόσθια και οπίσθια κνημιαία φλέβα μέσω διατιτραίνοντων φλεβικών κλάδων (Cockett perforators) και δέχεται πολλούς επιπολής κλάδους. Κοντά στην περιοχή του γόνατος, επικοινωνεί με την ιγνυακή φλέβα με τον διατιτραίνοντα κλάδο του Boyd, ενώ στο μηρό επικοινωνεί με τη μηριαία φλέβα με διατιτραίνοντες κλάδους (Dodd perforator) και δέχεται πολυάριθμους μικρούς κλάδους –εκείνοι των έσω και οπισθίου τμημάτων του μηρού συχνά ενώνονται σχηματίζοντας μια μεγάλη επικουρική σαφηνή φλέβα η οποία παροχετεύεται στην κύρια φλέβα κοντά στη σαφηνομηριαία συμβολή.[99] Κοντά στον ωοειδή βόθρο δέχεται την επιπολής επιγάστριο, την επιπολής περισπωμένη λαγόνια και την επιπολής έξω αιδουική φλέβα.(εικόνα 3) Η θωρακοεπιγάστριος φλέβα πορεύεται κατά μήκος της έξω επιφάνειας του κορμού μεταξύ της επιπολής επιγαστρίου φλέβας προς τα κάτω και της έξω θωρακικής φλέβας προς τα άνω και αποτελεί μια σημαντική επικοινωνία μεταξύ της μηριαίας φλέβας και της μασχαλιαίας φλέβας.[98] Η ελάσσον σαφηνής φλέβα εντοπίζεται 1 εκατοστό οπισθίως του έξω σφυρού, διατρέχει κεντρικά προς τα πάνω την οπίσθια επιφάνεια της γαστροκνημίας και παροχετεύεται στην ιγνυακή φλέβα.[41]





*Εικόνα 2. Πορεία μείζονος σαφηνούς φλέβας [98,100]*

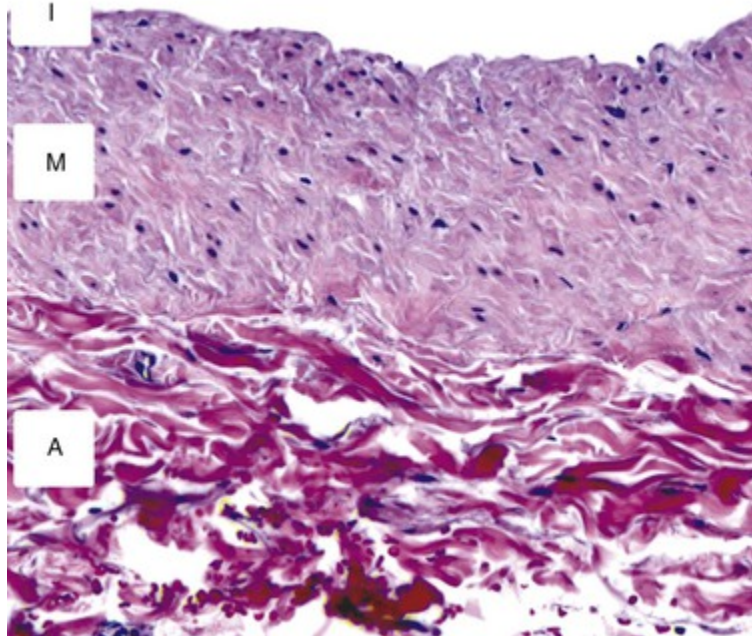


Εικόνα 3. Σαφηνομηριαία συμβολή [98,101]

### Ιστολογία μείζονος σαφηνούς φλέβας

Το τοίχωμα των φλεβών αποτελείται από τρεις ανατομικές στοιβάδες, τον έσω, τον μέσο και τον έξω χιτώνα. Ο έσω χιτώνας σχηματίζεται από μία μονήρη στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, και κάτωθεν αυτής, μια λεπτή βασική μεμβράνη και ένα υποενδοθηλιακό πλέγμα γλυκοπρωτεϊνών και στοιχείων συνδετικού ιστού καθώς και επιπλέον διάσπαρτα ενδοθηλιακά κύτταρα. Δύο στοιβάδες λείων μυϊκών ινών, επιμήκων επί τα εντός και κυκλωτερών επί τα εκτός, σχηματίζουν τον μέσο χιτώνα, η

σύσταση του οποίου συμπληρώνεται από το εξωκυττάριο πλέγμα ινών κολλαγόνου και επιμήκων ελαστικών ινών. Τέλος, ο έξω χιτώνας αποτελεί το εξωτερικό περίβλημα του φλεβικού τοιχώματος και περιλαμβάνει ένα δίκτυο δεσμίδων κολλαγόνου και διάσπαρτους ινοβλάστες.[87] Τα τροφοφόρα αγγεία των φλεβών (vasa vasorum) φιλοξενούνται επίσης στον έξω χιτώνα του φλεβικού τοιχώματος. Ένα πλούσιο αναστομωτικό δίκτυο σχηματίζεται έτσι που προσδίδεται ανθεκτικότητα στην ισχαιμία.[96,102] (εικόνα 4)



*Εικόνα 4. Ιστολογική εικόνα φυσιολογικής μείζονος σαφηνούς φλέβας σε διατομή.[67] Ο έσω χιτώνας [intima (I)] αποτελείται από μία μονήρη στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων και μία λεπτή βασική μεμβράνη. Ο μέσος χιτώνας [media (M)] αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα που περιβάλλονται από το εξωκυττάριο πλέγμα. Ο έξω χιτώνας [adventitia (A)] είναι ένα δίκτυο δεσμίδων κολλαγόνου και ινοβλαστών*

Οι λείες μυϊκές ίνες του φλεβικού τοιχώματος διατηρούνται σε μια κατάσταση χάλασης μέσω της αλληλεπίδρασής τους με το εξωκυττάριο πλέγμα. Η ισορροπία αυτή συντηρείται από τον αυξητικό παράγοντα  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), την ηπαρίνη και άλλα

προσομοιάζοντα στην ηπαρίνη μόρια.[103,104] Ο TGF-β αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του φλεβικού τοιχώματος και σταθεροποιεί το εξοκυτόριο πλέγμα.[105] Από την άλλη μεριά, η ηπαρίνη δεσμεύει τον βασικό αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (bFGF) αναστέλλοντας τη δράση του στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.[106]

Η διατήρηση της ακεραιότητας και της λειτουργικότητας του φλεβικού τοιχώματος οφείλεται σε σημαντικό βαθμό στα ενδοθηλιακά του κύτταρα μέσω της σύνθεσης και έκκρισης διαφόρων αγγειοδραστικών ουσιών όπως η προσταγλανδίνη 2 (PGI<sub>2</sub>) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO).[107,108] που αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την προσκόλληση και συσσώρευσή τους,[109] που οδηγούν στην υπερπλασία του έσω χιτώνα. Το μονοξείδιο του αζώτου, αναστέλλοντας την έκκριση κυτοκινών και την έκφραση μορίων συγκόλλησης, έχει και αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα.[110] Ενεργοποιητές της ενδοθηλιακής παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου αποτελούν η ακετυλοχολίνη, η βραδυκινίνη, η ισταμίνη, η προστακυκλίνη και η υδροστατική τοιχωματική πίεση.[111] Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν επίσης την ενδοθηλίνη 1 που πυροδοτεί τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του φλεβικού τοιχώματος.[112,113] Παρόλα αυτά η δραστηριότητά της στο τοίχωμα των αρτηριών είναι περιορισμένη,[114] δικαιολογώντας έτσι την ανωτερότητα των μοσχευμάτων της έσω θωρακικής αρτηρίας. Η αρτιότερη διατήρηση του ενδοθηλίου της έσω θωρακικής αρτηρίας σε σχέση με αυτό των φλεβικών μοσχευμάτων είναι πιθανώς ο λόγος που η πρώτη συνοδεύεται από καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα.[115] Επιπλέον, τα μοσχεύματα της έσω θωρακικής αρτηρίας έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στους ενεργοποιητές της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου.[111] Το μονοξείδιο του αζώτου και η προσταγλανδίνη 2 προκαλούν ηπιότερη χάλαση στη σαφή φλέβα σε σύγκριση με την έσω μαστική αρτηρία, ενώ η μέγιστη δύναμη συστολής είναι σημαντικά μεγαλύτερη. Παράλληλα, η τοπική δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της

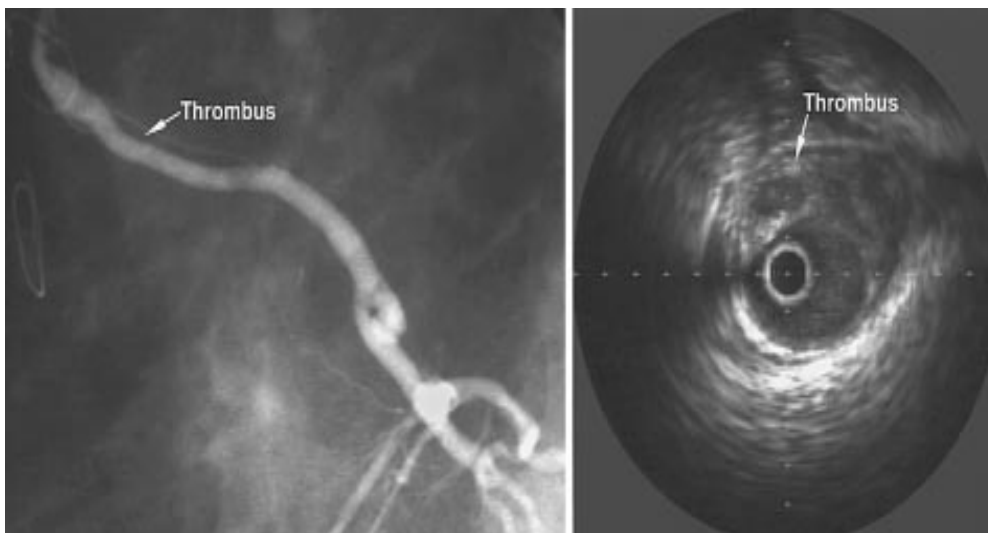
αγγειοτενσίνης που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II και ελαττώνει την βραδυκίνητη είναι εντονότερη στη μείζονα σαφηνή φλέβα σε σχέση με την έσω μαστική αρτηρία.[116]

### **Παθογένεση αστοχίας/ αθηρωματικής νόσου των φλεβικών μοσχευμάτων (VGF) (εικόνα 7)**

Η θρόμβωση, η υπερπλασία του έσω χιτώνα και η αθηροσκλήρωση είναι οι τρεις παθοφυσιολογικές διαδικασίες που ανάλογα με τη χρονική περίοδο ευθύνονται για την εξέλιξη της νόσου.[67]

#### **– Θρόμβωση (εικόνα 7)**

Στο πρώιμο στάδιο του πρώτου μετεγχειρητικού μήνα, ο κυρίαρχος μηχανισμός είναι η θρόμβωση των μοσχευμάτων.[117] (εικόνα 5) που προκαλείται από την τριάδα του Virchow, δηλαδή συνδυασμό βλάβης του τοιχώματος του μοσχεύματος, μεταβολών στη ρευστότητα του αίματος και μεταβολών στη ροή του αίματος.[67]



***Εικόνα 5.** Ενδαγγειακός θρόμβος σε πρόσφατα εμφυτευμένα φλεβικά μοσχεύματα. Αγγειογραφική εικόνα αριστερά και εικόνα ενδαγγειακού υπερήχου δεξιά.[76]*

Κατά τη διάρκεια της παρασκευής του φλεβικού μοσχεύματος, αυτό υπόκειται σε εστιακές βλάβες του ενδοθηλίου του. Η υψηλή πίεση διάτασης του φλεβικού μοσχεύματος, αμέσως μετά την παρασκευή του οδηγεί σε βλάβη του μέσου χιτώνα και απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων.[118] Την απώλεια των ενδοθηλιακών κυττάρων διαδέχεται η συσσώρευση ινικής, η προσκόλληση αιμοπεταλίων και ουδετερόφιλων,[119,120] η ελάττωση της παραγωγής του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ιστών.[121] Η εξωγενής διαδικασία της πήξης επίσης ενεργοποιείται από τον ιστικό παράγοντα ως αποτέλεσμα της απώλειας του ενδοθηλίου.[119] Κατά την παρασκευή του φλεβικού μοσχεύματος, παρατηρείται ενίσχυση της δράσης της θρομβομοντουλίνης, ενός προπηκτικού παράγοντα, κατά 30%. Η θρομβίνη που είναι το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού προάγει τη θρόμβωση ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια και διασπώντας το ινωδογόνο για να σχηματίσει θρόμβους ινικής. Η πρόσδεση της θρομβίνης με τη θρομβομοντουλίνη αναστέλλει αυτή τη διαδικασία αλλά επάγει την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, η οποία με τη σειρά της αναστέλλει το σχηματισμό θρομβίνης και διαθέτει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.[122] Επιπλέον οι αντιθρομβωτικές ιδιότητες των φλεβών επηρεάζονται διά της μειωμένης παραγωγής ενεργοποιητή του πλασμινογόνου των ιστών, μονοξειδίου του αζώτου και προστακυκλίνης που φυσιολογικά αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων,[123] ενώ τα επίπεδα ινωδογόνου αυξάνονται περιεργχειρητικά.[124,125] Η πρόιμη θρόμβωση των φλεβικών μοσχευμάτων ενισχύεται και από τεχνικούς παράγοντες που ελαττώνουν τη ροή διά των φλεβικών μοσχευμάτων, όπως οι φλεβικές βαλβίδες, η στένωση στο σημείο της αναστόμωσης ή η αναστόμωση του μοσχεύματος εγγύς ενός αθηρωματικού τμήματος της στεφανιαίας αρτηρίας – στόχου. Τέλος, οι φλέβες καθίστανται κατά τη λήψη τους πιο επιρρεπείς στην αγγειοσυσπαστική δράση της ενδοθηλίνης 1 που μειώνει περαιτέρω τη ροή αίματος διά των φλεβικών μοσχευμάτων.[119]

– **Υπερπλασία του έσω χιτώνα (εικόνα 7)**

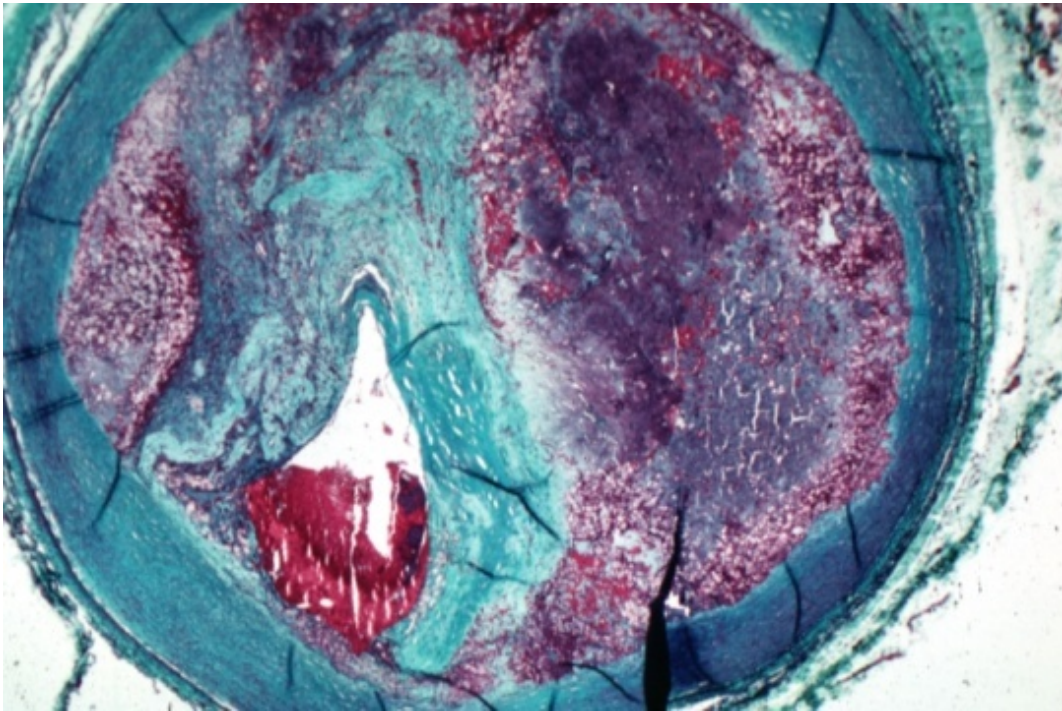
Η μετανάστευση και συσσώρευση λείων μυϊκών ινών και εξωκυτταρίου πλέγματος στον έσω χιτώνα του φλεβικού μοσχεύματος ονομάζεται υπερπλασία του έσω χιτώνα και αποτελεί την κύρια διεργασία της αστοχίας του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) μετά τον πρώτο και κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη.[67] Η διεργασία αυτή δεν παρατηρείται σε σαφείς φλέβες με άθικτο ενδοθήλιο όταν βρίσκονται στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας,[62,126] αλλά όταν εμφυτεύονται ως μοσχεύματα στο αρτηριακό στεφανιαίο δίκτυο, επέρχεται πάχυνση του έσω χιτώνα τους τις επόμενες 4 ως 6 εβδομάδες με περιορισμό της διαμέτρου του αυλού τους έως και στο 25%.[67] Είναι ο τραυματισμός του ενδοθηλίου του φλεβικού μοσχεύματος που πυροδοτεί τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την επακόλουθη υπερπλασία του έσω χιτώνα,[96,120,127] μια διαδικασία που διαμεσολαβείται από διάφορες κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα του έσω και μέσου χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων, όπως ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων, ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών, ο αυξητικός παράγοντας των ενδοθηλιακών κυττάρων και ο αυξητικός παράγοντας β (TGF – β).[67] Σε απάντηση στην έκκριση των ανωτέρω αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, οι λείες μυϊκές ίνες του μέσου χιτώνα πολλαπλασιάζονται και στη συνέχεια μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα όπου συνεχίζουν να υφίστανται περαιτέρω πολλαπλασιασμό. Ακολουθεί η σύνθεση και εναπόθεση ενός εξωκυτταρίου πλέγματος στην υποενδοθηλιακή στοιβάδα του έσω χιτώνα από τα ενεργοποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα με τελικό αποτέλεσμα την ίωση αυτού.[96,120,127] Η προοδευτική αύξηση της ίωσης του έσω χιτώνα των φλεβικών μοσχευμάτων θα οδηγήσει στην απόφραξη του αυλού του φλεβικού μοσχεύματος.[83]

Επιπροσθέτως, ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων διαμεσολαβείται και ενισχύεται και από άλλους μηχανισμούς όπως ο μηχανισμός ισχαιμίας – επαναιμάτωσης από τη λήψη του φλεβικού μοσχεύματος μέχρι την επανεμφύτευσή του στη στεφανιαία κυκλοφορία,[76] σύμφωνα με τον οποίο ελαττώνεται η παραγωγή ουσιών που ελαττώνουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων από το φλεβικό ενδοθήλιο, όπως η προστακυκλίνη, το μονοξειδίο του αζώτου και η αδενοσίνη, ενώ αυξάνεται η παραγωγή ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου που προάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων,[67,128] Ένας άλλος μηχανισμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων του έσω χιτώνα είναι η έντονη αύξηση της τοιχωματικής τάσης που δέχεται οξέως το τοίχωμα του φλεβικού μοσχεύματος μετά την εμφύτευσή του στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας. Η επακόλουθη διάταση του φλεβικού μοσχεύματος λόγω της αυξημένης αρτηριακής πίεσης ελαττώνει την ταχύτητα ροής του αίματος διά αυτών, καθώς και την τάση διάτμησης.[127] Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων, του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών και της ενδοθηλίνης 1 και ελάττωση της παραγωγής αναστολέων του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών, όπως ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β και το μονοξειδίο του αζώτου με τελικό αποτέλεσμα την ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και την υπερπλασία του έσω χιτώνα.[96,127]

#### – Αθηροσκλήρωση (εικόνα 7)

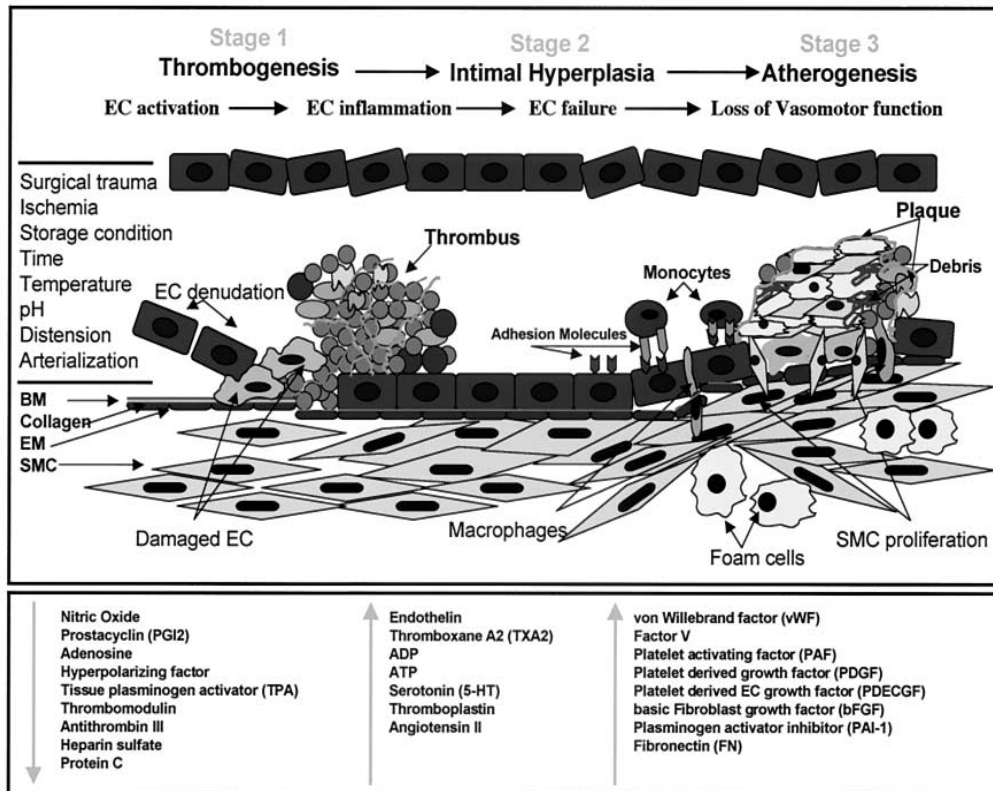
Η όψιμη διαδικασία στην παθογένεση της αστοχίας του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) είναι η αθηροσκλήρωση, που αποτελεί τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό ένα έτος μετά την επέμβαση επαναιμάτωσης. (εικόνα 6)





*Εικόνα 6. Αθηροσκλήρωση μοσχεύματος μείζονος σαφηνούς φλέβας. Μικροσκόπηση τριών χρωμάτων χαμηλής μεγέθυνσης. Προχωρημένη αθηρωματική πλάκα με αιμορραγία εντός του αθηρώματος και πλήρης απόφραξη του αυλού.[67]*

Τόσο οι αθηρωματικές πλάκες των φλεβικών μοσχευμάτων, όσο και αυτές των αρτηριών εμφανίζουν παρόμοια μικροσκοπικά χαρακτηριστικά, ωστόσο, η εμφάνισή τους στα φλεβικά μοσχεύματα είναι πολύ πιο γρήγορη. Ήδη από τους πρώτους 8 με 10 μήνες μετά από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης οι αθηρωματικές πλάκες των φλεβικών μοσχευμάτων κάνουν την εμφάνισή τους, όπως μπορεί να διαπιστωθεί με τη χρήση ενδαγγειακού υπερήχου.[129] Η χρόνια βλάβη του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων, οδηγεί στη συγκέντρωση αιμοπεταλίων, ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων, μακροφάγων και λεμφοκυττάρων στο σημείο της βλάβης και στη συνακόλουθη φλεγμονή. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το μονοξειδίο του αζώτου, η προστακυκλίνη και η αδενοσίνη αναστέλλουν την προσκόλληση των ουδετερόφιλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα.[119]



Εικόνα 7. Παθογένεση της αστοχίας/ νόσου του φλεβικού μοσχεύματος (VGF).[67,83]

**Στάδιο 1 (Stage 1), θρόμβωση** – μέχρι ένα μήνα μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη: Η παρασκευή και λήψη της μείζονος σαφηνούς φλέβας οδηγεί σε τραυματισμό του ενδοθηλίου. Τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και η ινική στρατολογούνται στην επιφάνεια της εκτεθειμένης βασικής μεμβράνης και του εξωκυτταρίου πλέγματος. Ακολουθεί μείωση της έκκρισης αντιπηκτικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων και αύξηση της έκκρισης προπηκτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων. Αυτό έχει σαν συνέπεια την θρομβογένεση, την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη φλεγμονώδη αντίδραση.

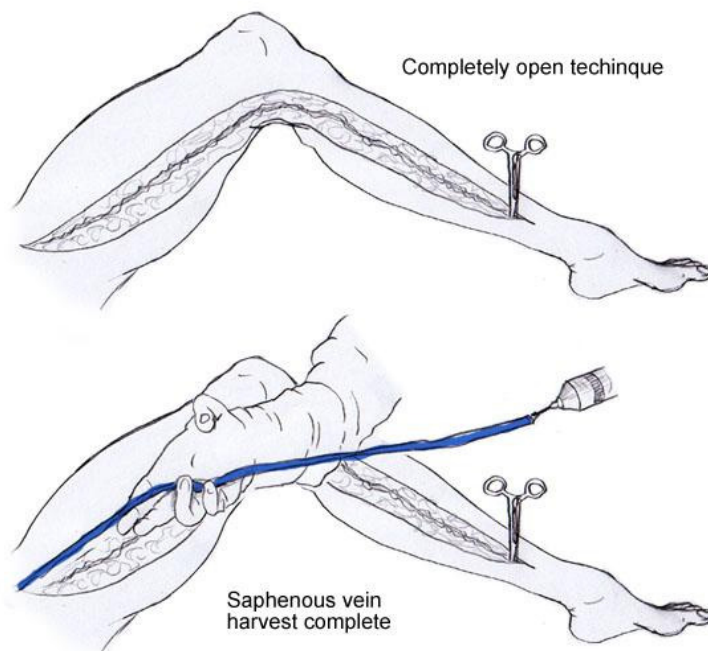
**Στάδιο 2 (Stage 2), υπερπλασία του έσω χιτώνα** – περισσότερο από ένα μήνα έως και ένα έτος μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη: Η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων οδηγεί στην υπερπλασία του έσω χιτώνα διά του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και της μετανάστευσής τους στον έσω χιτώνα.

*Στάδιο 3 (Stage 3), αθηροσκλήρωση – ένα έτος μετά και συνήθως περισσότερα από τρία έτη μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη: Τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα, μεταναστεύουν στην υποενδοθηλιακή στοιβάδα, συγκεντρώνουν σωματίδια λιπιδίων και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Ταυτόχρονα, τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν εντός του αυλού του φλεβικού μοσχεύματος και πολλαπλασιάζονται. Τα αφρώδη κύτταρα παγιδεύουν τα λεία μυϊκά κύτταρα που μεταναστεύουν, κυτταρικά υπολείμματα και κύτταρα του αίματος και σχηματίζουν την αθηρωματική πλάκα [67,83]*

Η βλάβη όμως του ενδοθηλίου οδηγεί στην ενεργοποίηση μορίων που ενισχύουν την προσκόλληση λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έτσι, στις περιοχές ενδοθηλιακής βλάβης προσελκύνονται ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα. Μετά την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων ακολουθεί η απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου, πρωτεασών και κυτοκινών όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) και οι ιντερλευκίνες 1, 6 και 8 (IL-1, IL-6, και IL-8), που επιτείνουν τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων, τα οποία διασπών την υποενδοθηλιακή μεμβράνη και πυροδοτούν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.[76,119] Η επακόλουθη μετατροπή των πλούσιων σε λίπος μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα που εγκοιλώνουν λεία μυϊκά κύτταρα οδηγεί στο σχηματισμό των αθηροσκληρωτικών πλακών.[76,119] Το αθήρωμα των φλεβικών μοσχευμάτων είναι διάχυτο, κυκλοτερές και εύθρυπτο με πτωχά ανεπτυγμένο ινώδες περίβλημα και στερείται επασβεστώσεων.[76] Με την πάροδο του χρόνου, η ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών εντός του φλεβικού αυλού συνεχίζει, περιορίζοντας τη ροή του αίματος. Στη συνέχεια, οι πλάκες αυτές προσελκύνουν θρόμβους ή ρήγνυνται και προκαλούν στένωση ή απόφραξη των μοσχευμάτων.[76]

### Τεχνική λήψης φλεβικού μοσχεύματος

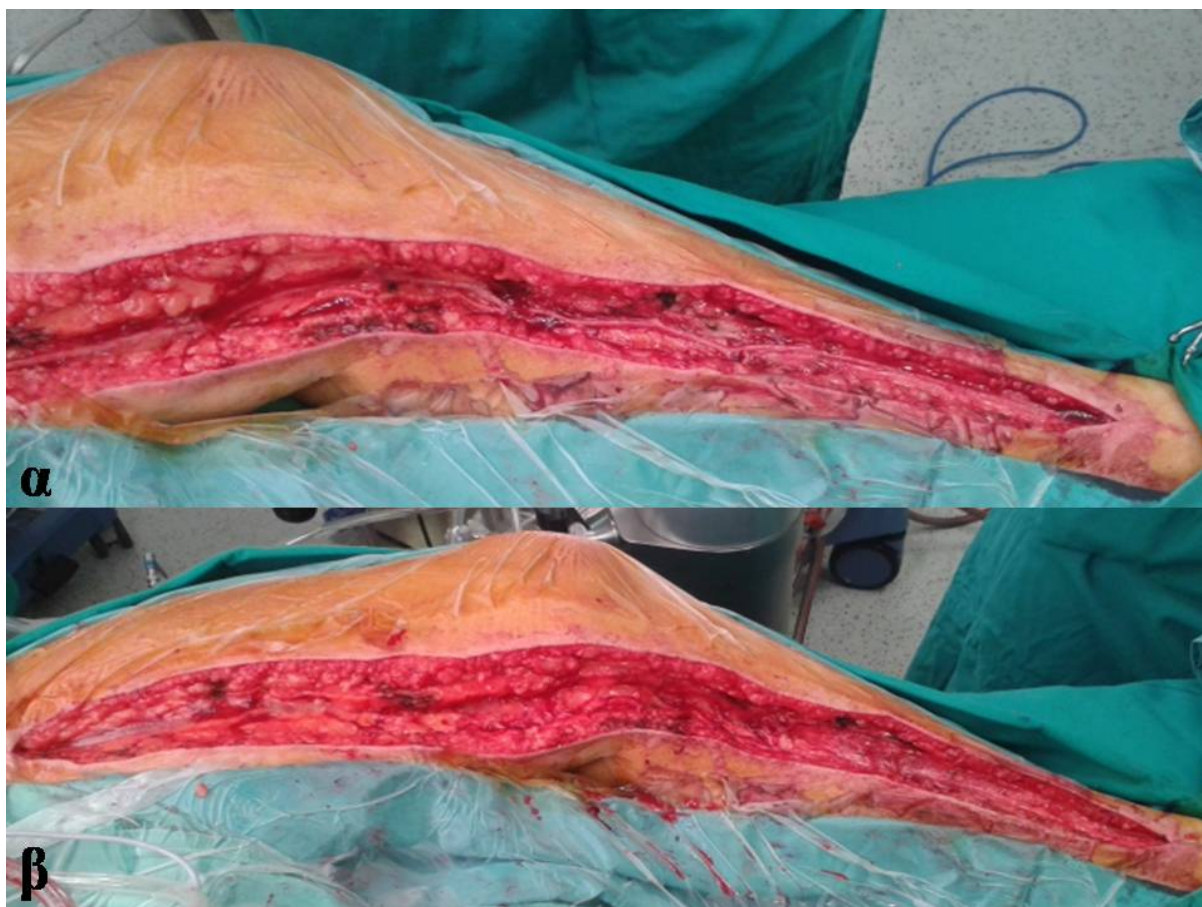
Η αφαίρεση της μείζονος σαφηνούς φλέβας δεν εμποδίζει τη φυσιολογική φλεβική απορροή του κάτω άκρου. Το αίμα που επέστρεφε διαμέσου της σαφηνούς φλέβας θα αλλάξει την πορεία του μετά την αφαίρεση της τελευταίας. Προσοχή πρέπει να δοθεί στο σαφηνές νεύρο, κλάδο του μηριαίου νεύρου που συμπορεύεται με τη μείζονα σαφηνή φλέβα και μπορεί να τραυματιστεί κατά την παρασκευή και λήψη της φλέβας.[98] Η σαφηνής φλέβα δύναται να χρησιμοποιηθεί ως μόσχευμα όταν δεν συνυπάρχουν άλλες αγγειακές παθολογίες του κάτω άκρου (κίρσοι, φλεβική ανεπάρκεια, προηγηθείσα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή μικρού διαμετρήματος αυλός) ή υποκείμενη λοίμωξη. Τα κάτω άκρα και οι μηριαίες πτυχές ξυρίζονται, αποστειρώνονται και σκεπάζονται στη χειρουργική αίθουσα, αφήνοντας εκτεθειμένα τα έσω σφυρά. Το μόσχευμα της μείζονος σαφηνούς φλέβας παρασκευάζεται και λαμβάνεται είτε με την ανοιχτή τεχνική (εικόνα 8) είτε με την ενδοσκοπική τεχνική.[41]



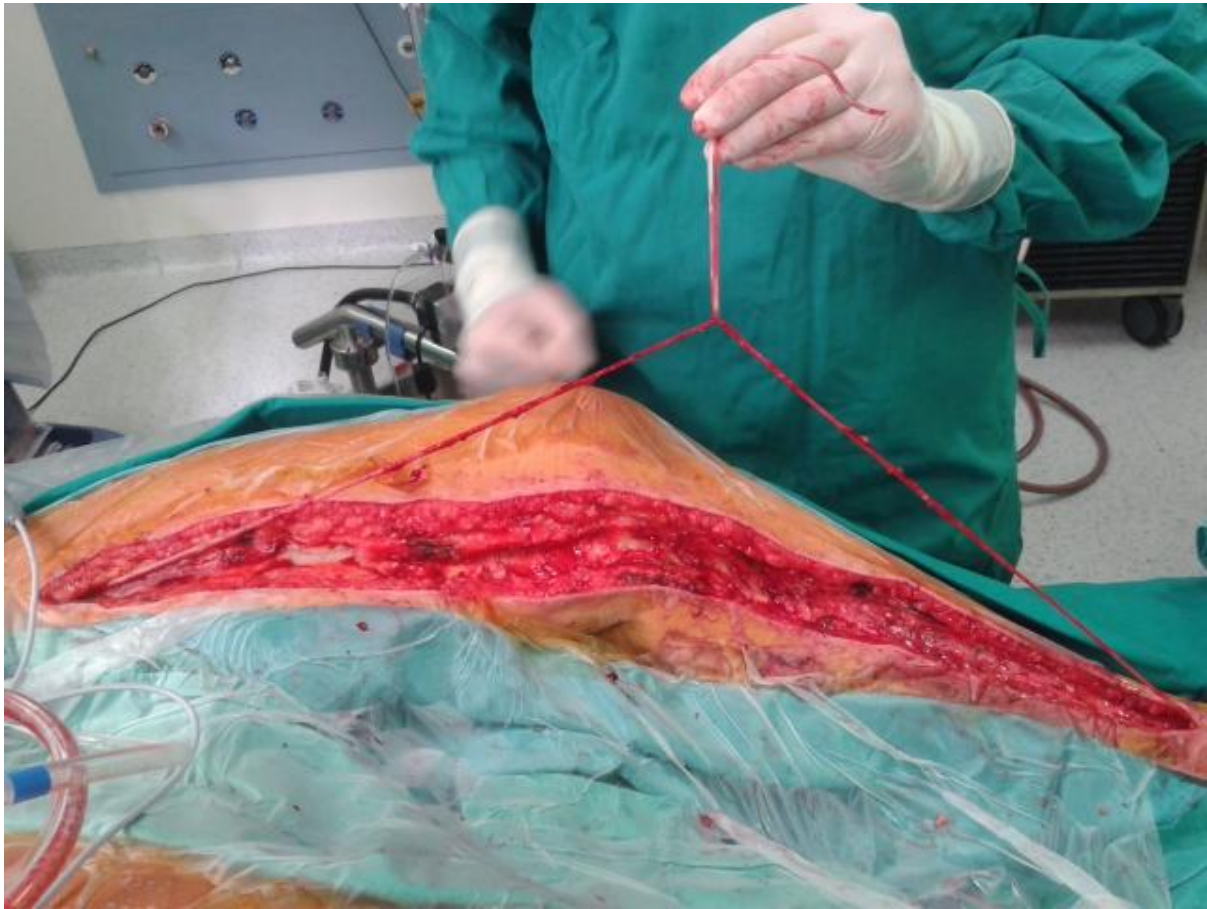
**Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση λήψης φλεβικού μοσχεύματος (ανοιχτή μέθοδος) [41]**

Στην ανοιχτή τεχνική, η παρασκευή της μείζονος σαφηνούς φλέβας ξεκινά ταυτόχρονα με τη μέση στερνοτομή με μια επιμήκη τομή πάνω από την πορεία της μείζονος σαφηνούς φλέβας. Το πόδι είναι τοποθετημένο σε μερική απαγωγή και μερική έξω στροφή με ένα κυλινδρικό υποστηρικτικό μαξιλάρι κάτω από το ύψος των κατά γόνα αρθρώσεων. Ξεκινώντας από το έσω σφυρό, πραγματοποιείται μία τομή άνωθεν και επί τα εκτός του έσω σφυρού και αναγνωρίζεται η μείζων σαφηνής φλέβα. Ο συνδετικός ιστός άνωθεν της φλέβας απομακρύνεται. Εν συνεχεία, ένα πλάνο δημιουργείται μεταξύ του τοιχώματος της φλέβας και του υπερκείμενου συνδετικού ιστού. Η παρασκευή εκατέρωθεν της φλέβας θα πρέπει να αποφεύγεται για την αποφυγή τραυματισμού των πλευρικών κλάδων. Όλο το μήκος της απαιτούμενης φλέβας ανάλογα με τον αριθμό μοσχευμάτων που χρειάζονται θα πρέπει να αποκαλύπτεται πριν την κινητοποίησή της.[130] (εικόνα 9) Η σαφηνής φλέβα απολινώνεται άνωθεν του έσω σφυρού και διατέμνεται. Με την εφαρμογή μιας σταθερής προς τα πάνω έλξης, παρασκευάζεται και ο συνδετικός ιστός οπισθίως της φλέβας, ενώ απολινώνονται οι πλευρικοί κλάδοι της αφού καθαριστούν πλήρως από τον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό.(εικόνα 10) Οι κλάδοι θα πρέπει να απολινώνονται ακριβώς στη συμβολή με την κύρια φλέβα γιατί σε αντίθετη περίπτωση υπάρχει δυναμικό σχηματισμού θρόμβων λόγω στάσης αίματος στα κολοβώματα των κλάδων όταν αυτοί απολινώνονται μακριά από τη συμβολή ή η πιθανότητα στένωσης του φλεβικού αυλού όταν οι κλάδοι απολινώνονται κεντρικότερα της συμβολής ή δεν είναι πλήρως απογυμνωμένοι από τον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό. Όταν παρασκευαστεί το κατάλληλο μήκος φλέβας, πραγματοποιείται ήπια διάταση αυτής με ηπαρινισμένο χλωριονατριούχο ορρό εμπλουτισμένο ή όχι με αυτόλογο αίμα του ασθενούς προς έλεγχο της διαφυγής από τυχόν μη απολινωμένους κλάδους. (εικόνα 11) Η προσθήκη στο διάλυμα αυτό παπαβερίνης είναι προαιρετική. Ακολούθως, η σαφηνής φλέβα απολινώνεται κεντρικά και αφαιρείται. Νέος έλεγχος με ήπια διάταση αυτής ακολουθεί και τυχόν διαλαθόντες κλάδοι απολινώνονται ή συρράπτονται με μη απορροφήσιμο ράμμα 7-0. Το φλεβικό μόσχευμα είναι έτοιμο προς εμφύτευση. Ακολουθεί επιμελής αιμόσταση, συρραφή τραύματος κατά στρώματα και πιεστική επίδεση.[130]

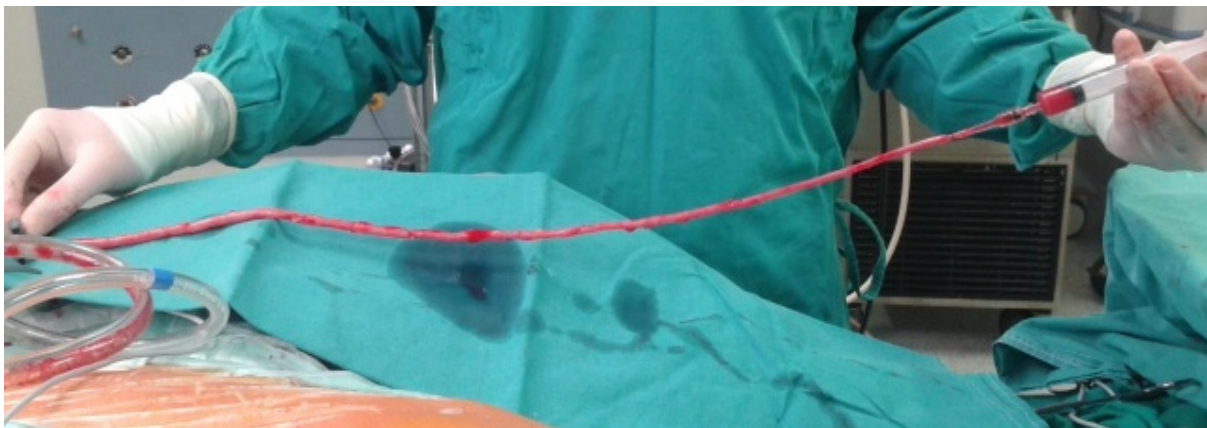




*Εικόνα 9. Παρασκευή μείζονος σαφηνούς φλέβας. Απεικονίζεται τομή του δέρματος του αριστερού κάτω άκρου από το σύστοιχο έσω σφυρό έως πλησίον της αριστερής μηριαίας πτυχής και αποκάλυψη της υποκείμενης μείζονος σαφηνούς φλέβας καθόλο το μήκος της απαιτούμενης φλέβας για τη λήψη τριών μοσχευμάτων για την πραγματοποίηση της επικείμενης τετραπλής αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (αριστερή έσω μαστική αρτηρία και τρία φλεβικά μοσχεύματα. **α.** πριν την αφαίρεση της φλέβας, **β.** μετά την αφαίρεσή της*



*Εικόνα 10. Πλήρης κινητοποίηση μείζονος σαφηνούς φλέβας. Με την εφαρμογή μιας σταθερής προς τα πάνω έλξης, κινητοποίηση της μείζονος σαφηνούς φλέβας από τον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό και απολίνωση των πλευρικών κλάδων της*



*Εικόνα 11. Διάταση μείζονος σαφηνούς φλέβας προς έλεγχο μη απολινωθέντων πλευρικών κλάδων.*

Η ενδοσκοπική τεχνική παρασκευής της μείζονος σαφηνούς φλέβας έχει τα πλεονεκτήματα των μικρότερων τομών που επουλώνονται καλύτερα και δημιουργούν ηπιότερο μετεγχειρητικό πόνο και μικρότερη δυσανεξία στον ασθενή. Το αισθητικό αποτέλεσμα είναι επίσης ανώτερο. Λίγες μόνο τομές είναι αρκετές για τη λήψη σχεδόν όλου του μήκους της μείζονος σαφηνούς φλέβας. Μία μικρή τομή πραγματοποιείται στην έσω επιφάνεια του γόνατος και η μείζων σαφηνής φλέβα εντοπίζεται είτε υπό άμεση όραση είτε ενδοσκοπικά. Μετά τον ενδοφλέβιο ηπαρινισμό προς αποφυγή σχηματισμού ενδοαυλικού θρόμβου, το ενδοσκόπιο εισάγεται στην τομή και το μπαλόνι του ενδοσκοπίου φουσκώνεται για να επιτευχθεί ικανή στεγανοποίηση. Συνεχής εμφύσηση διοξειδίου του άνθρακα ακολουθεί για τον σχηματισμό ενός καναλιού άνωθεν της φλέβας. Ένα κανάλι δημιουργείται κατά μήκος της πορείας της φλέβας στον μηρό και η φλέβα παρασκευάζεται κυκλοτερώς ενώ οι πλευρικοί κλάδοι απολινώνονται. Παρόμοιο κανάλι δημιουργείται και αντίστροφα κατά την πορεία της μείζονος σαφηνούς φλέβας στην κνήμη. Ακολούθως, γίνονται δύο μικρές τομές διά του δέρματος και ως το κανάλι άνωθεν του κεντρικού και περιφερικού άκρου της φλέβας και τα δύο άκρα της συλλαμβάνονται, απολινώνονται και διατέμνονται. Ολόκληρο το φλεβικό μόσχευμα αποσύρεται διά της τομής της περιοχής του γόνατος, γίνεται έλεγχος αιμόστασης, το ενδοσκόπιο αφαιρείται και ακολουθούν τα ως ανωτέρω βήματα όπως και στην ανοιχτή τεχνική παρασκευής.[130]

### **Σκοπός της μελέτης**

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στην κλινική πράξη, τα μοσχεύματα από τη μείζονα σαφηνή φλέβα παραμένουν τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα μοσχεύματα κατά τη διάρκεια μιας αορτοστεφανιαίας παράκαμψης για την επίτευξη πλήρους επαναγγείωσης,[4,131] ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους.[8,78] Ως αποτέλεσμα, η αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF), είτε αυτή συνίσταται στην ολική έμφραξη του μοσχεύματος, σε στένωση μεγαλύτερη του 70% ή σε εκτεταμένη στένωση («string sign») στη



στεφανιογραφία, επηρεάζει αρνητικά τα απώτερα αποτελέσματα των χειρουργικών επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.[132,133] Η οξεία θρόμβωση, η υποξεία υπερπλασία του έσω χιτώνα και η μακροπρόθεσμη αθηροσκλήρωση είναι οι τρεις παθοφυσιολογικές διαδικασίες που οδηγούν σε αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF).[133] Ατυχώς, η αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) παραμένει μια συχνή επιπλοκή που συνοδεύει την αορτοστεφανιαία παράκαμψη, παρά τη συνεχιζόμενη πρόοδο στη φαρμακευτική και χειρουργική της αντιμετώπιση.[133,134] Επομένως, η θνητότητα και τα μείζονα καρδιακά συμβάματα αυξάνονται, με αποτέλεσμα να απαιτείται όλο και πιο συχνά επανεπέμβαση για επαναγγείωση. Συνεπώς, είναι απαραίτητες οι στρατηγικές βελτίωσης της απώτερης βατότητας των φλεβικών μοσχευμάτων.[135]

Πολλαπλοί παράγοντες, όπως η εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου, η ποιότητα των αγγείων στόχων, η επάρκεια της αναστόμωσης, η απορροή διά του φλεβικού μοσχεύματος, αλλά και η ποιότητα του ίδιου του μοσχεύματος, επηρεάζουν την απώτερη βατότητα του μοσχεύματος.[132,135] Από παθολογοανατομικής πλευράς, αρκετές μελέτες έχουν δείξει σημαντική “κακοποίηση” τόσο του φλεβικού τοιχώματος όσο και του ενδοθηλίου κατά τη διαδικασία παρασκευής του μοσχεύματος. Η καταστροφή των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος, των ελαστικών ινών από υπερδιάταση ή και η ισχαιμία δημιουργεί τις προϋποθέσεις για δυσμενή απώτερα αποτελέσματα. Από την άλλη, η απόπτωση του ενδοθηλίου δημιουργεί ευνοϊκές συνθήκες τοπικής θρόμβωσης με την έκθεση των ινών του κολλαγόνου στο ρεύμα του αίματος.[136,137] Έτσι, η απώτερη βατότητα των μοσχευμάτων καθορίζεται από την έκταση του τραύματος του φλεβικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της λήψης του, την επίδραση της διεγχειρητικής διαστολής, καθώς και από το διάλυμα στο οποίο συντηρείται το φλεβικό μόσχευμα από τη στιγμή της λήψης του ως την ώρα της πραγματοποίησης της αναστόμωσης.[132,135]

Επομένως, είναι επιτακτική ανάγκη να διατηρηθούν με τον ιδανικότερο τρόπο τα ανεπηρέαστα από την τεχνική παρασκευής και λήψης του μοσχεύματος τμήματα του ενδοθηλίου του φλεβικού μοσχεύματος, ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω καταστροφή του ενδοθηλίου του φλεβικού τοιχώματος.[138] Παρόλα αυτά, υπάρχει μια ατέρμονα συζήτηση ως προς το ποιο μπορεί να είναι το ιδανικό διάλυμα συντήρησης. Πράγματι, αντικρουόμενα στοιχεία εξάγονται από τις *in vitro* και τις πειραματικές σε ζώα μελέτες, ενώ η βιβλιογραφία στερείται επαρκών κλινικών μελετών που να συγκρίνουν τα διαλύματα συντήρησης των μοσχευμάτων.[135,138,139] Ποικίλα διαλύματα συντήρησης χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, αλλά η επιλογή αποτελεί προσωπική επιλογή του χειρουργού και όχι επιλογή βασισμένη σε δεδομένα βασισμένα σε επιστημονικές μελέτες (*evidence-based data*).[135,139] Φαίνεται, ωστόσο, ότι η προσθήκη καλίου στο διάλυμα συντήρησης μπορεί να είναι προστατευτική για το ενδοθήλιο του μοσχεύματος της μείζονος σαφηνούς φλέβας.

Το διάλυμα καρδιοπληγίας που χρησιμοποιείται σε κάθε καρδιοχειρουργική επέμβαση με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας για να σταματήσει την καρδιακή λειτουργία μετά την εφαρμογή της λαβίδας αποκλεισμού της αορτής που σταματά τη στεφανιαία κυκλοφορία είναι ένα διάλυμα πλούσιο σε κάλιο που σκοπό έχει την προστασία του μυοκαρδίου μέσω της μείωσης των μεταβολικών αναγκών του. Χωρίς τη χορήγηση καρδιοπληγίας, ο αποκλεισμός της αορτής οδηγεί σε αναερόβιο μεταβολισμό και εξάντληση των αποθηκών ενέργειας του μυοκαρδίου. Έτσι, χωρίς τη μείωση του μεταβολισμού του μυοκαρδίου είτε με υποθερμία είτε με τη χημική καρδιακή παύση με το διάλυμα καρδιοπληγίας, ο αποκλεισμός της αορτής για περισσότερο από 15 με 20 λεπτά θα οδηγούσε σε σοβαρή ισχαιμική βλάβη του μυοκαρδίου. Με τη χορήγηση καρδιοπληγίας, η οποία αποτελεί ένα διάλυμα πλούσιο σε περιεκτικότητα καλίου, σταματά η καρδιακή λειτουργία και η μυοκαρδιακή ζήτηση οξυγόνου περιορίζεται σχεδόν στο 90% σε συνθήκες φυσιολογικής θερμοκρασίας.[140]

Η έλλειψη μέσων αντικειμενικής αξιολόγησης της βλάβης του τοιχώματος και του ενδοθηλίου αποτελεί μεγάλο πρόβλημα για την αξιολόγηση των μοσχευμάτων. Έτσι, ο προτεινόμενος “ιδεώδης” τρόπος παρασκευής του φλεβικού μοσχεύματος, η μέγιστη πίεση εφαρμογής για τη διάτασή του, το προτεινόμενο διάλυμα εμφάνισης και η αρχική πίεση άρδευσης μετά την εμφύτευσή του αποτελούν θέμα συζήτησης και αμφισβητήσεων.[141] Όλα αυτά τα μέτρα σίγουρα επιδρούν τόσο στο τοίχωμα όσο και στο ενδοθήλιο, αλλά είναι εξαιρετικά δύσκολο αν όχι αδύνατο να “ποσοτικοποιηθεί” η “συμμετοχή” του καθενός από αυτά στο συνολικό οξύ τραύμα και πολύ περισσότερο, στη μοίρα του μοσχεύματος. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να εξετάσει το οξύ τραύμα του ενδοθηλίου του φλεβικού μοσχεύματος και πως αυτό επηρεάζεται από διαλύματα συντήρησης διαφορετικής σύστασης (καρδιοπληγία ή συμβατικό ηπαρινούχο διάλυμα) και διαφορετικής θερμοκρασίας (θερμοκρασία δωματίου ή ψυγείο). Η απόπτωση που προκαλείται στο ενδοθήλιο του μοσχεύματος μπορεί να ποσοτικοποιηθεί μέσω του ανοσοϊστοχημικού παράγοντα CD31 που αποτελεί σχετικά αξιόπιστο δείκτη του οξέος τραύματος [142] και χρησιμοποιήθηκε και στη δική μας μελέτη.



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Ένας αποδεκτός τρόπος μελέτης του οξέος τραύματος του φλεβικού μοσχεύματος είναι η μελέτη της οξείας διεγχειρητικής βλάβης του ενδοθηλίου του. Σε ό,τι αφορά στη διαδικασία διατήρησης-συντήρησης συγκρίθηκε το τραύμα στο ενδοθήλιο και στο τοίχωμα του μοσχεύματος, μεταβάλλοντας τη σύνθεση του διαλύματος συντήρησης (καρδιοπληγία ή συμβατικό ηπαρινούχο διάλυμα) και τη θερμοκρασία (δωματίου ή ψυγείου). Εξετάστηκε η έκταση της βλάβης του ενδοθηλίου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας από την παρασκευή των φλεβικών μοσχευμάτων μέχρι και την τελική τους εμφύτευση στο μυοκάρδιο.

#### **Πληθυσμός μελέτης**

Πρόκειται για μια μονοκεντρική, προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 40 διαδοχικούς ασθενείς. Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη περιελάμβαναν κάθε ασθενή στον οποίο επρόκειτο να εμφυτευθεί έστω και ένα φλεβικό μόσχευμα για αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή συνδυασμό με άλλη καρδιοχειρουργική επέμβαση. Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν από την αρχή της μελέτης, η φλεβική ανεπάρκεια της μείζονος σαφηνούς φλέβας, η ύπαρξη κισμών, η εμφανής περιφλεβική φλεγμονή και ο εκτεταμένος τραυματισμός του μοσχεύματος μετά την παρασκευή του. Ωστόσο, δεν υπήρξε ασθενής που αποκλείστηκε σύμφωνα με τα ως άνω κριτήρια. Όλοι οι ασθενείς εντάχθηκαν διαδοχικά στη μελέτη, ανεξάρτητα από την υπάρχουσα συννοσηρότητα, την έκταση της στεφανιαίας νόσου, την ηλικία, το φύλο ή οποιονδήποτε άλλο διαφοροποιό παράγοντα. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 64.4 έτη και κυμάνθηκε από 40 έως 81 έτη. Τριάντα επτά ασθενείς (92.5%) ήταν άντρες. Η επιτροπή ηθικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός» ενέκρινε τη μελέτη μας και όλοι οι ασθενείς παραχώρησαν γραπτή συγκατάθεση.

**Διεχειρητική λήψη και συντήρηση του φλεβικού μοσχεύματος**

Όλα τα φλεβικά μοσχεύματα της μείζονος σαφηνούς φλέβας παρασκευάστηκαν από τον συγγραφέα της διδακτορικής διατριβής με την ανοιχτή μέθοδο και την ελάχιστη δυνατή κακοποίηση. Κατά τη διάρκεια της παρασκευής, λαμβανόταν μια μικρή περίσσεια μοσχεύματος σε σχέση με το απαιτούμενο μήκος για τα ζητούμενα μοσχεύματα και η περίσσεια αυτή χωριζόταν σε τέσσερα τμήματα μήκους 1.5 έως 3 εκατοστών φλεβικού μοσχεύματος τα οποία συντηρούνταν σε διαφορετικές συνθήκες, μεταβάλλοντας τη σύνθεση του διαλύματος συντήρησης και τη θερμοκρασία. Τα πρώτα δύο τμήματα του μοσχεύματος συντηρούνταν στο συμβατικό ηπαρινούχο, αιματογενές διάλυμα (προσθήκη 20-40 ml αίματος σε φυσιολογικό ορρό [N/S 0.9%] εμπλουτισμένο με 5000 μονάδες ηπαρίνης), το ένα σε θερμοκρασία δωματίου (20-22°C) και το άλλο στο ψυγείο (5°C). Το τρίτο κομμάτι φλεβικού μοσχεύματος συντηρούνταν σε ένα αυτοσχέδιο καρδιοπληγικό διάλυμα σε θερμοκρασία δωματίου (20-22°C), ενώ το τελευταίο κομμάτι διατηρούνταν στο καρδιοπληγικό διάλυμα στο ψυγείο (5°C). Το καρδιοπληγικό διάλυμα αποτελούνταν από 1L Ringer's Lactate (300mg χλωριούχου καλίου) εμπλουτισμένο με 4 αμπούλες καρδιοπληγίας (1193mg χλωριούχο κάλιο η κάθε μία), 2 αμπούλες χλωριούχου καλίου 10% (33mg χλωριούχο κάλιο η κάθε μία) και μισό φιάλη διττανθρακικού νατρίου 8.4%. Κάθε δείγμα κωδικοποιούνταν με ένα αριθμό ακολουθούμενο από δύο γράμματα (vXΨ), όπου «v» ήταν ο ένας αριθμός από 1 έως 40 υποδηλώνοντας τον αύξοντα αριθμό του ασθενούς, «X» ήταν είτε το γράμμα «A» για το ηπαρινούχο, αιματογενές διάλυμα είτε το γράμμα «B» για το καρδιοπληγικό διάλυμα, ενώ το γράμμα «Ψ» ήταν είτε το γράμμα «C» όταν το μόσχευμα διατηρούνταν σε ψυχρή θερμοκρασία είτε το γράμμα «R» όταν αυτό διατηρούνταν σε θερμοκρασία δωματίου. Για παράδειγμα το δείγμα «6AC» παρίστανε το κομμάτι του φλεβικού μοσχεύματος που ελήφθη από τον έκτο σε σειρά ασθενή της μελέτης («6») και το οποίο συντηρήθηκε στο τυπικό ηπαρινούχο, αιματογενές διάλυμα («A») στο ψυγείο («C») και ούτω καθεξής. Στο τέλος της επέμβασης, και τα 4 δείγματα μεταφέρονταν στο Παθολογοανατομικό εργαστήριο του νοσοκομείου. Ένα σύνολο 160 φλεβικών δειγμάτων αναλύθηκε.

## **Παθολογοανατομική εξέταση των φλεβικών μοσχευμάτων, ιστολογική και ανοσοϊστοχημεία**

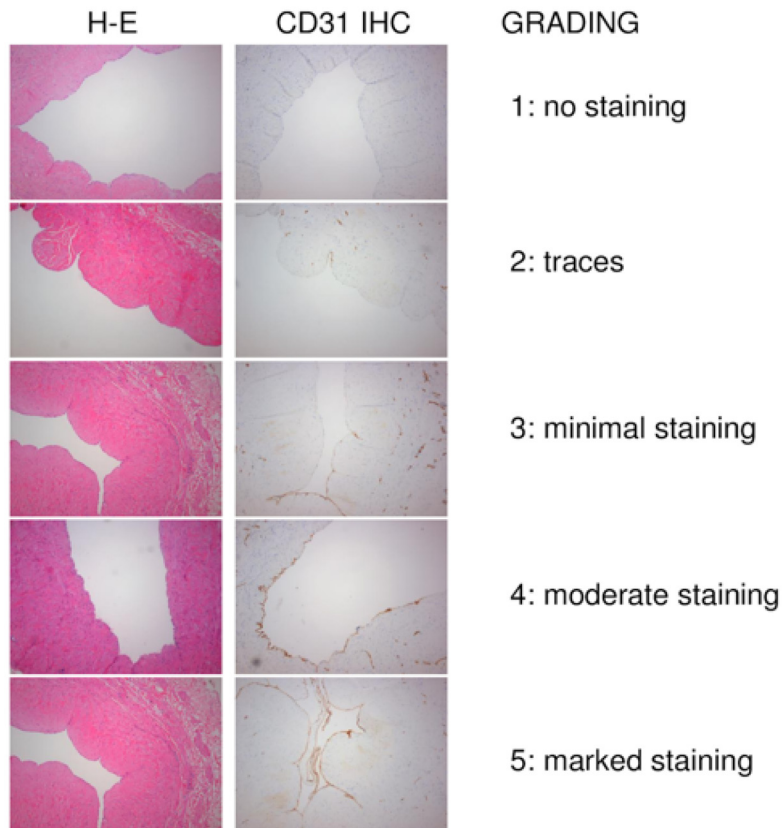
Αμέσως μετά την άφιξη στο Παθολογοανατομικό εργαστήριο, το διάλυμα αποθήκευσης απορριπτόταν και τα φλεβικά δείγματα μονιμοποιούνταν σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης 10%. Αρχικά, προσμετρούνταν το μήκος και η διάμετρος του αυλού των δειγμάτων και ακολούθως τα φλεβικά τμήματα τεμαχίζονταν με εγκάρσιες τομές και ενσωματώνονταν σε κασέτες προς επεξεργασία. Τα δείγματα που ενσωματώνονταν σε παραφίνη, διαχωρίζονταν σε τμήματα 4 mm με αυτοματοποιημένο μικροτόμο τύπου Leica RM2255 για έλεγχο στο φωτομικροσκόπιο και ανοσοϊστοχημεία. Ο έλεγχος με φωτομικροσκόπιο των χρωματισμένων με αιματοξυλίνη-ηωσίνη αντικειμενοφόρων πλακών χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της μορφολογίας του ενδοθηλίου.

Για την αξιολόγηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, πραγματοποιήθηκε ανοσοϊστοχημεία με τη χρήση ενός μονοκλωνικού αντισώματος ποντικού έναντι μορίου προσκόλλησης ενδοθηλιακού κυττάρου ανθρώπινου αιμοπεταλιδίου CD31 (cat No MO823, clone JC70A, Agilent-DAKO). Συνοπτικά, χρησιμοποιήθηκε η πλατφόρμα DAKO Autostainer Link 48 και το DAKO Real EnVision Detection System, Peroxidase/DAB+ εφαρμόστηκε το αντίσωμα αντι-CD31 σε αραιώση 1/60.

### **Σύστημα βαθμονόμησης**

Η ακεραιότητα του ενδοθηλίου αξιολογήθηκε εξετάζοντας τη χρώση CD31 σε όλο το μήκος της περιφέρειας του ενδοθηλιακού στρώματος. Το σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμοποιήθηκε, προτάθηκε από τους Hashmi et al [143] Συγκεκριμένα, η βαθμολογία 1 αντιστοιχεί στην απουσία χρώσης, η βαθμολογία 2 αντιστοιχεί σε ίχνη χρώσης, η βαθμολογία 3 σε ελάχιστη χρώση, η βαθμολογία 4 σε μέτρια και η βαθμολογία 5 σε αξιοσημείωτη χρώση. (εικόνα 12) Η αξιολόγηση με φωτομικροσκόπιο και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ανοσοϊστοχημείας

πραγματοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις από τον ίδιο επιμελητή και τον ίδιο ειδικευόμενο Παθολογοανατόμο, μέσω της χρήσης της μικροσκοπίας φωτός και των αποτελεσμάτων της ανοσοϊστοχημείας πραγματοποιήθηκε με ένα (XB) και έναν παθολόγο ασκούμενου (ΑΣ), χρησιμοποιώντας ένα μικροσκόπιο διπλής παρατήρησης.



**Εικόνα 12.** Αντιπροσωπευτικές εικόνες των χρωματισμένων με αιματοξυλίνη-ηωσίνη δειγμάτων (αριστερά) και αντιστοιχισή τους με τη χρώση CD31 (δεξιά) που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της μορφολογίας του ενδοθηλίου. (μεγέθυνση x200) Η ακεραιότητα του ενδοθηλίου εκτιμήθηκε με τη χρώση CD31 σε όλο το μήκος της περιφέρειας του ενδοθηλιακού στρώματος σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης που προτάθηκε από τους Hashmi et al.[143] Συγκεκριμένα, η βαθμολογία 1 αντιστοιχεί στην απουσία χρώσης, η βαθμολογία 2 αντιστοιχεί σε ίχνη χρώσης, η βαθμολογία 3 σε ελάχιστη χρώση, η βαθμολογία 4 σε μέτρια και η βαθμολογία 5 σε αξιοσημείωτη χρώση. Η χρώση CD31 απεικονίζεται με καφέ χρώμα).



### **Στατιστική ανάλυση**

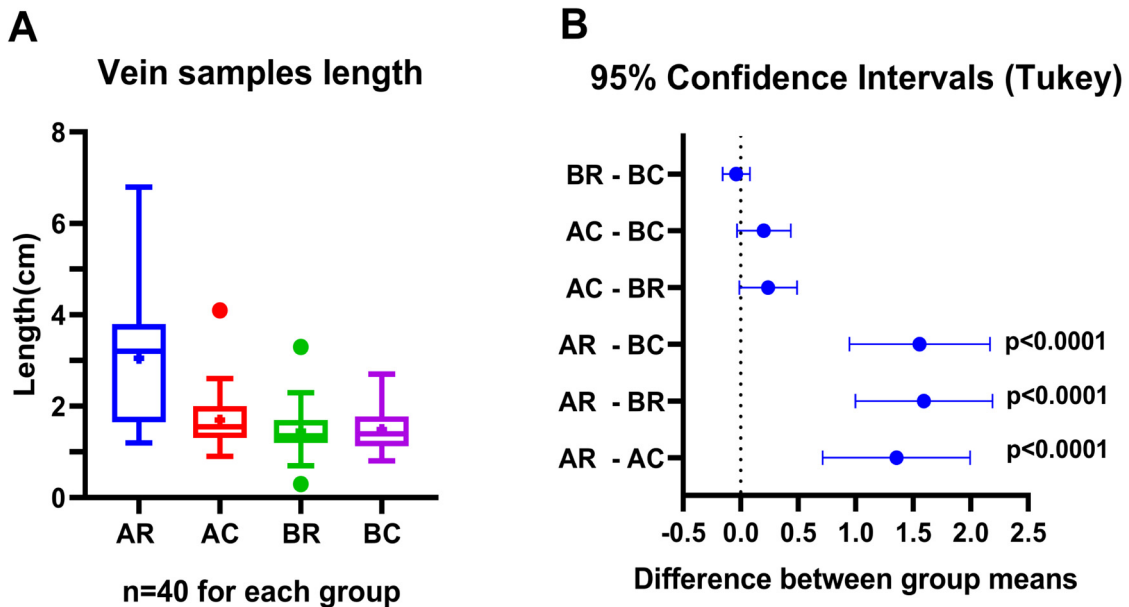
Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (s.e.m). Χρησιμοποιήθηκαν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις one-way ANOVA για τον προσδιορισμό της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των μέσων τιμών των τεσσάρων ομάδων. Σε περίπτωση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων, πραγματοποιούνταν κατάλληλη «post-hoc» ανάλυση με τη δοκιμασία πολλαπλών συγκρίσεων Tukey's για να διασφαλιστεί ότι υπήρχε στατιστική σημαντικότητα μεταξύ μέσων τιμών διαφορετικών ομάδων. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την έκδοση 8.01 του προγράμματος GraphPad Prism.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Μορφολογικές παράμετροι - Μήκος και μέγιστη διάμετρος του αυλού των φλεβικών δειγμάτων

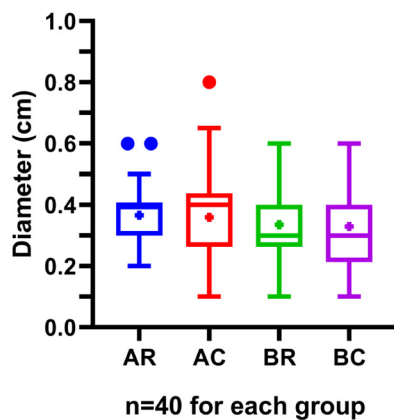
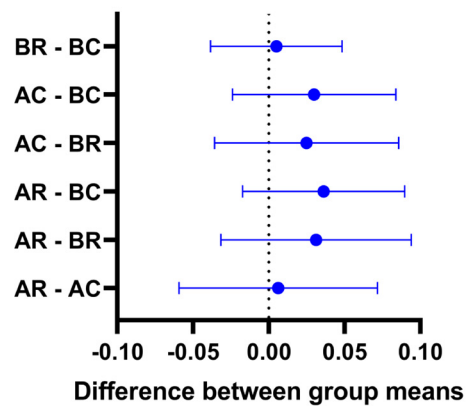
Το μήκος των φλεβικών δειγμάτων AR ( $3.05 \pm 0.21\text{cm}$ ) ήταν στατιστικώς σημαντικά μακρύτερο από αυτό της ομάδας των AC ( $1.70 \pm 0.09\text{cm}$ ), των BR ( $1.46 \pm 0.08\text{cm}$ ) και των BC δειγμάτων ( $1.49 \pm 0.07\text{cm}$ ), όπως καθορίστηκε από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις one-way ANOVA ( $F(1.318, 51.39) = 39.03, p < 0.0001$ ). Η επιπρόσθετη ανάλυση με τη δοκιμασία πολλαπλών συγκρίσεων Tukey's αποκάλυψε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικής διαφοράς μεταξύ του μήκους των δειγμάτων της ομάδας AR σε σχέση με αυτό των ομάδων AC ( $p < 0.0001$ ), BR ( $p < 0.0001$ ) και BC ( $p < 0.0001$ ), ενώ δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των υπολοίπων ομάδων. (εικόνα 13)



Εικόνα 13. Α. Μήκος των προς ανάλυση φλεβικών δειγμάτων. Β. Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με one-way ANOVA με post-hoc ανάλυση με τη δοκιμασία πολλαπλών συγκρίσεων Tukey's αποκάλυψε ότι τα δείγματα AR ήταν

στατιστικώς σημαντικά μακρύτερα από τα άλλα δείγματα. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπικό σφάλμα των μέσων τιμών και παρουσιάζονται διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων (AR: ηπαρινούχο, αιματογενές, χλωριονατριούχο διάλυμα, θερμοκρασία δωματίου, AC: ηπαρινούχο, αιματογενές, χλωριονατριούχο διάλυμα, στο ψυγείο, BR: καρδιοπληγικό διάλυμα, θερμοκρασία δωματίου, BC: καρδιοπληγικό διάλυμα, στο ψυγείο)

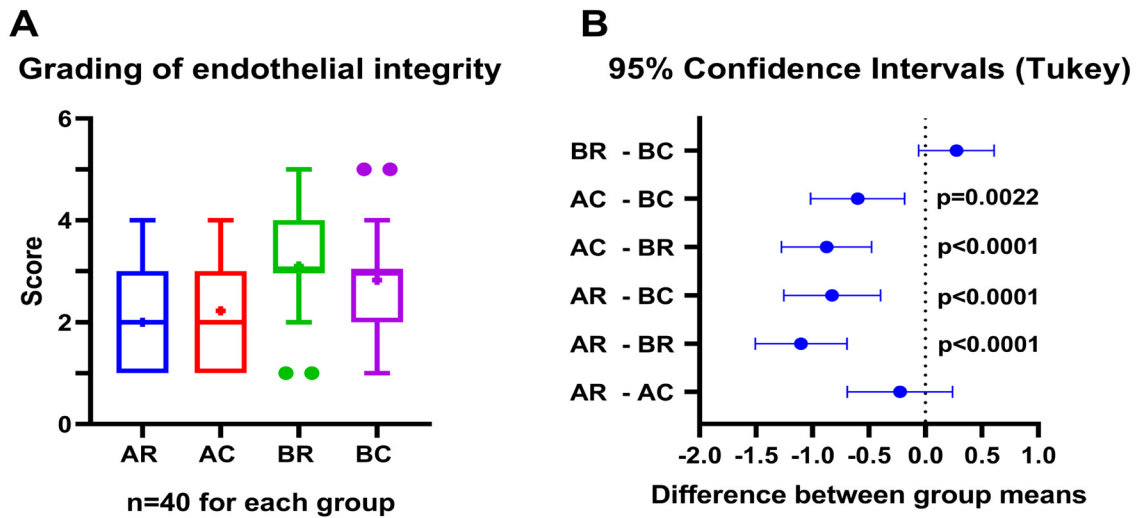
Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με one-way ANOVA δεν έδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς τη μέγιστη διάμετρο των αυλών των φλεβικών δειγμάτων μεταξύ των ομάδων AR ( $0.43 \pm 0.07$ cm), AC ( $0.36 \pm 0.02$ cm), BR ( $0.34 \pm 0.02$ cm) και BC ( $0.33 \pm 0.02$ cm). (εικόνα 14)

**A****Maximum diameter of vein samples' lumen****B****95% Confidence Intervals (Tukey)**

**Εικόνα 14.** Μέγιστη διάμετρος του αυλού των δειγμάτων των φλεβικών μοσχευμάτων. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των ομάδων. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  τυπικό σφάλμα των μέσων τιμών και παρουσιάζονται διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων (AR: ηπαρινούχο, αιματογενές, χλωριονατριούχο διάλυμα, θερμοκρασία δωματίου, AC: ηπαρινούχο, αιματογενές, χλωριονατριούχο διάλυμα, στο ψυγείο, BR: καρδιοπληγικό διάλυμα, θερμοκρασία δωματίου, BC: καρδιοπληγικό διάλυμα, στο ψυγείο)

### Αξιολόγηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου

Διεξήχθη ανοσοϊστοχημεία με ένα αντίσωμα που αναγνωρίζει την ανθρώπινη ενδοθηλιακή γλυκοπρωτεΐνη CD31 προκειμένου να εκτιμηθεί η ακεραιότητα του ενδοθηλίου των φλεβικών δειγμάτων. Το σύστημα βαθμολόγησης που εφαρμόστηκε είναι ένα σύστημα βαθμολόγησης από το 0 (χωρίς χρώση) έως το 5 (έντονη χρώση του ενδοθηλίου που επισημαίνεται σε ολόκληρη την περιφέρεια του αυλού).[9] Σύμφωνα με αυτό το σύστημα βαθμολόγησης, υπολογίστηκε η μέση βαθμολογία για τις ομάδες AR ( $2,0 \pm 0,15$ ), AC ( $2,23 \pm 0,16$ ), BR ( $3,10 \pm 0,13$ ) και BC ( $2,83 \pm 0,15$ ). Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις one-way ANOVA αποκάλυψαν ότι υπήρχε στατιστικώς σημαντική επίδραση του διαλύματος αποθήκευσης των φλεβικών δειγμάτων στην ακεραιότητα του ενδοθηλίου του φλεβικού τοιχώματος  $F(2.798, 109.1) = 22.46$ ,  $p < 0.0001$ . (εικόνα 15) Οι post-hoc συγκρίσεις μέθοδο πολλαπλών συγκρίσεων Tukey's επιβεβαίωσαν ότι η μέση βαθμολογία για την ακεραιότητα του ενδοθηλίου των φλεβικών δειγμάτων που ήταν αποθηκευμένα σε διάλυμα BR είναι στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη από τη βαθμολογία των φλεβικών δειγμάτων που αποθηκεύτηκαν σε διαλύματα AR ( $p < 0,0001$ ) ή AC ( $p < 0,0001$ ). (εικόνα 15) Ομοίως, η μέση βαθμολογία για την ακεραιότητα του ενδοθηλίου των φλεβικών δειγμάτων που συντηρούνταν σε διάλυμα BC ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη από την βαθμολογία των φλεβικών δειγμάτων φλεβών που διατηρούνταν στα διαλύματα AR ( $p < 0,0001$ ) ή AC ( $p = 0,0022$ ). Οι post-hoc δοκιμές έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των καρδιοπληγικών (BR και BC,  $p = 0.14$ ) ή ηπαρινούχων, εμπλουτισμένων με αίμα, χλωριονατριούχων διαλυμάτων (AR και AC,  $p = 0.57$ ). Συμπερασματικά, τα καρδιοπληγικά διαλύματα ήταν στατιστικώς σημαντικά καλύτερα για τη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου των φλεβικών δειγμάτων φλεβών, ενώ η θερμοκρασία αποθήκευσης δεν φάνηκε να αποτελεί στατιστικώς σημαντικό παράγοντα. (εικόνα 15)



**Εικόνα 15. A.** Βαθμός ακεραιότητας του ενδοθηλίου (εύρος 0-5) για κάθε διάλυμα συντήρησης. **B.** Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις one-way ANOVA με post-hoc» ανάλυση με τη δοκιμασία πολλαπλών συγκρίσεων Tukey's αποκαλύπτουν ότι τα καρδιοπληγικά διαλύματα είναι στατιστικώς σημαντικά καλύτερα για τη διατήρηση της ενδοθηλιακής ακεραιότητας των φλεβικών μοσχευμάτων σε σύγκριση με τα συμβατικά εμπλουτισμένα με ηπαρίνη και αίμα χλωριονατριούχα διαλύματα. Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα των μέσων τιμών και παρουσιάζονται διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων (AR: ηπαρινούχο, αιματογενές, χλωριονατριούχο διάλυμα, θερμοκρασία δωματίου, AC: ηπαρινούχο, αιματογενές, χλωριονατριούχο διάλυμα, στο ψυγείο, BR: καρδιοπληγικό διάλυμα, θερμοκρασία δωματίου, BC: καρδιοπληγικό διάλυμα, στο ψυγείο)

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ανακουφίζοντας τη στηθάγχη και βελτιώνοντας την επιβίωση των ασθενών που πάσχουν από στεφανιαία νόσο,[131,133,135,139] αποτελούσε ιστορικά την επέμβαση εκλογής ενάντια στη στεφανιαία νόσο.[138] Τα αποτελέσματα της SYNTAX-Trial τάσσονται υπέρ της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου.[144] Επιπλέον, παρόλο που η αυτοκρατορία των διαδερμικών στεφανιαίων παρεμβάσεων γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη παραμένει ακόμα η θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου τριών αγγείων ή του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.[145] Το μόσχευμα της σαφηνούς φλέβας συνεχίζει να είναι το πιο δημοφιλές στην αορτοστεφανιαία παράκαμψη.[4,131,132,138] Η αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) και η αθηροσκλήρωση αποτελούν τα κύρια εμπόδια στην πορεία μιας ευεργετικής χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.[8,139] Η αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) συνδέεται άρρηκτα με έναν 13-πλάσιο κίνδυνο θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, περιφερικών εμβολικών επεισοδίων, εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης, επαναστένωσης και επακόλουθης ανάγκης για επανεπέμβαση προς επαναγγείωση.[133]

Διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) αναλόγως της χρονικής απόστασης από την αορτοστεφανιαία παράκαμψη.[78,92,146-149] Η οξεία θρόμβωση, η υπερπλασία του έσω χιτώνα και η αθηροσκλήρωση αποτελούν τις τρεις κύριες αιτίες.[11] Αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF), εννοώντας είτε ολική έμφραξη του μοσχεύματος, στένωση πάνω από 70% είτε εκτεταμένη στένωση (“string sign”) στη στεφανιογραφία,[133] σημειώνεται σε (10-15)% των μοσχευμάτων σαφηνούς φλέβας κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού χρόνου,[133-135] σε 25% των φλεβικών μοσχευμάτων μέσα

στους πρώτους 18 μήνες μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη,[59,73-75,131,150] ενώ 50% των φλεβικών μοσχευμάτων αποφράσσονται στα 10 έτη.[132-135,139,151,152] Η οξεία θρόμβωση εξαιτίας του χειρουργικού τραύματος και λόγω τεχνικών λαθών κατά τη διάρκεια της παρασκευής, που οδηγούν σε βλάβη της ακεραιότητας του ενδοθηλίου του μοσχεύματος, είναι υπεύθυνη για την αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) μέσα στον πρώτο μετεγχειρητικό μήνα (οξεία φάση).[11,131,132,133,153] Τεχνικοί λόγοι, όπως το μικρό μέγεθος του αγγείου στόχος που οδηγεί σε φτωχή απορροή και αναντιστοιχία μεγέθους μεταξύ μοσχεύματος και αγγείου στόχος προκαλώντας στροβιλώδη ροή, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα οξεία θρόμβωση του μοσχεύματος. Οξεία θρόμβωση μπορεί επίσης να προκληθεί λόγω ισχαιμίας του μοσχεύματος ή απομάκρυνσης στρώματος του ενδοθηλίου του από μηχανικό τραύμα που οδηγεί σε σπασμό του αγγείου λόγω πτώσης των επιπέδων του μονοξειδίου του αζώτου και περαιτέρω βλάβης του ενδοθηλίου του φλεβικού τοιχώματος λόγω της επακόλουθης διάτασης του μοσχεύματος με υψηλές πιέσεις ώστε να καμφθεί ο αγγειόσπασμος.[79,154]

Η υποξεία φάση (μέχρι τους 12 μήνες) ακολουθεί. Η υπερπλασία του έσω χιτώνα είναι η υπεύθυνη για την αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.[11,131,135,153] Η αναδιαμόρφωση – αρτηριοποίηση του φλεβικού μοσχεύματος ολοκληρώνεται με την επανενδοθηλιοποίησή του στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο.[146] Ο νέος έσω χιτώνας γίνεται όλο και πιο παχύς και πιο άκαμπτος κατά τη διάρκεια των ακόλουθων 6 μηνών.[133] Η συνοδός ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από αιμοδυναμικούς και μη αιμοδυναμικούς παράγοντες, όπως το μηχανικό στρες και η αγγειακή βλάβη πυροδοτεί την έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.[155-157] Οι υψηλές αρτηριακές πιέσεις κάνουν τα λεία μυϊκά κύτταρα να πολλαπλασιάζονται και ακολούθως να μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα, όπου συνεχίζεται ο πολλαπλασιασμός τους.[11] Αυτός ο πολλαπλασιασμός δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ ατραυματίστης φλέβας και έσω μαστικής αρτηρίας,[158] αλλά το τραυματισμένο φλεβικό ενδοθήλιο οδηγεί σε πιο



έντονο πολλαπλασιασμό.[159] Η ισχαιμία του φλεβικού τοιχώματος λόγω απώλειας της άρδευσης από τα «vasa vasorum» είναι ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στην υπερπλασία του έσω χιτώνα.[160]

Η υπερπλασία του έσω χιτώνα δεν οδηγεί μόνο στη στένωση του αυλού του φλεβικού μοσχεύματος αλλά κάνει και το μόσχευμα πιο επιρρεπές στην αθηροσκλήρωση.[133,135,153] Η αθηροσκλήρωση είναι η κύρια αιτία της όψιμης αστοχίας του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) στο τρίτο στάδιο της παθοφυσιολογικής διαδικασίας, τη χρόνια φάση μετά τους 12 μήνες.[11,131,132,133,135] Τα αθηρώματα των φλεβών μπορούν να ραγούν και να προκαλέσουν θρόμβωση και απόφραξη του μοσχεύματος ακριβώς όπως τα αθηρώματα των στεφανιαίων αρτηριών.[96] Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά των αθηρωμάτων των φλεβών τα καθιστούν πιο επιρρεπή σε ρήξη, καθώς είναι πιο διάχυτα, ομόκεντρα, λιγότερο ασβεστωμένα με πτωχά αναπτυγμένο ή καθόλου ινώδες κάλυμμα.[76]

Η ακεραιότητα του ενδοθηλίου είναι υψίστης σημασίας για τη λειτουργία του μοσχεύματος και προλαμβάνει την πρόιμη και όψιμη αστοχία του μοσχεύματος (VGF), παρόλο που οι σχετικοί μηχανισμοί είναι ατελώς κατανοητοί.[8,139] Ποικίλοι διεγχειρητικοί παράγοντες, όπως οι τεχνικές παρασκευής του μοσχεύματος, ο χειρισμός και η διάταση των φλεβικών μοσχευμάτων, η ποιότητα των αγγείων στόχων, η έκθεση σε υψηλές αρτηριακές πιέσεις και η στροβιλώδης ροή, έχουν κατηγορηθεί για αρνητική επίδραση στην ακεραιότητα του ενδοθηλίου του φλεβικού μοσχεύματος που πυροδοτεί την αστοχία αυτού (VGF). Εκτός από αυτούς τους παράγοντες, το διάλυμα συντήρησης της φλέβας μετά την παρασκευή της και μέχρι την εμφύτευσή της στο στεφανιαίο αγγείο επίσης επηρεάζει σημαντικά την ακεραιότητα του ενδοθηλίου του τοιχώματος του φλεβικού μοσχεύματος.[135,138] και την λειτουργικότητα του αγγείου.[135] Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη στοιχείων στην αναζήτηση των διεγχειρητικών διαλυμάτων συντήρησης και της επίδρασής τους στη θρομβογένεση στις πρόσφατες κλινικές μελέτες,[135,139] ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ex vivo μελετών που

αφορούν την ακεραιότητα του ενδοθηλίου ανάλογα με τα διάφορα διεγχειρητικά διαλύματα συντήρησης.[8,135] Επομένως, δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το βέλτιστο διάλυμα συντήρησης, η επιλογή του οποίου ποικίλει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ασθενών.[139] Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο διάλυμα συντήρησης είναι ο φυσιολογικός ορός (χλωριούχο νάτριο [0.9% NaCl])(NS).[8,132] Είναι ένα όξινο (pH = 5.0), ήπια υπέρτονο διάλυμα, που περιέχει 154 mmol/L χλωριούχου νατρίου και είναι συνήθως εμπλουτισμένο με ηπαρίνη (40 U/mL).[132] Εναλλακτικά διαλύματα συντήρησης που χρησιμοποιούνται συχνά στην καρδιοχειρουργική περιλαμβάνουν το αυτόλογο ηπαρινισμένο αίμα (AHB), το διάλυμα ιστιδίνης – τρυπτοφάνης – κετογλουταρικού (HTK), το διάλυμα Ringer's lactate (RL), το διάλυμα του Πανεπιστημίου του Wisconsin (UWS) και άλλα διαλύματα που περιέχουν ιόντα προς ρύθμιση του pH, αντιοξειδωτικά, υψηλού μοριακού βάρους μόρια και μια ιονική σύνθεση παρόμοια με αυτή του ενδοκυττάρου υγρού.[8,78,138,139] Επιπροσθέτως, τα δημοφιλέστερα διαλύματα συντήρησης NS και AHB δεν είναι ρυθμισμένα ως προς το pH και το αλκαλικό ή το όξινο pH έχει ως αποτέλεσμα τη λειτουργική και ενδοθηλιακή έκπτωση.[135,161] Συμπερασματικά, έχει αναφερθεί ανωτερότητα των ρυθμισμένων διαλυμάτων όπως το GALA,[161] ο ρυθμισμένος χλωριονατριούχος ορός, το TiProtec, και το M 199 στη διατήρηση του ενδοθηλίου και της λειτουργικής ακεραιότητας, σε σύγκριση με τα NS και AHB.[135,161,162]

Το 1980, οι Gundry και συνεργάτες[163] απέδειξαν την ανωτερότητα του AHB ως προς τη συντήρηση του φλεβικού ενδοθηλίου σε σύγκριση με το διάλυμα NS στην ίδια θερμοκρασία.[163] Οι υψηλές πιέσεις για τη διάταση του φλεβικού μοσχεύματος, της τάξης των 300 mmHg ήταν ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες για την καταστροφή του ενδοθηλίου.[163] Η ελαχιστοποίηση της βλάβης του ενδοθηλίου μετά την αποθήκευση σε AHB σε σχέση με τη διατήρηση σε κρυσταλλοειδή διαλύματα αναφέρθηκε και από τη μελέτη των Lamm και συνεργατών,[164] παρόλο που μια διαφορετική στρατηγική με συνεχή άρδευση του μοσχεύματος εφαρμόστηκε στα

μοσχεύματα που συντηρήθηκαν σε AHB.[135] Σχεδόν άθικτο ενδοθήλιο διαπιστώθηκε μετά από συντήρηση φλεβών σε αυτόλογο αίμα σε μια πειραματική μελέτη σε σκύλους. Υπήρξε σαφές όφελος μετά από συντήρηση σε AHB και αρνητική επίδραση του χλωριονατριούχου ορρού στο ενδοθήλιο.[4,132,138] Σύμφωνα με τους Barner και Fisher[165], το ενδοθήλιο διατηρείται σχεδόν άθικτο μετά από συντήρηση σε αίμα εμπλουτισμένο με παπαβερίνη σε θερμοκρασία δωματίου. Το άθικτο ενδοθήλιο προάγει την επαγόμενη από την ακετυλοχολίνη αγγειοδιαστολή μέσω της παραγωγής του προερχόμενου από το ενδοθήλιο παράγοντα χάλασης (EDRF), σύμφωνα με τους Furchgott και Zawadzki.[166] Παρομοίως, οι Angelini και συνεργάτες [123] σημείωσαν σημαντική μείωση στην απελευθέρωση EDRF σε ανθρώπινες σαφηνείς φλέβες μετά τη διατήρησή τους σε αίμα. Οι Lawrie και συνεργάτες αποθήκευσαν 139 φλεβικά δείγματα είτε σε χλωριονατριούχο ορρό είτε σε AHB και επιπροσθέτως σε διάλυμα Plasma-Lyte (το οποίο εμπεριέχει μικρή περιεκτικότητα σε χλωριούχο κάλιο – 0.37g/L στα 500mL). Ο χλωριονατριούχος ορρός ήταν κατώτερος από το AHB και το διάλυμα Plasma-Lyte όσον αφορά την παραγωγή EDRF.[155] Οι Zerkowski και συνεργάτες[167] απέδειξαν επίσης την ανωτερότητα του AHB στη διατήρηση των ιδιοτήτων σύσπασης και χάλασης των ανθρωπίνων φλεβικών μοσχευμάτων συγκρίνοντάς τα με διάφορα διαλύματα – καρδιοπληγικό διάλυμα του Bretschneider, διάλυμα HTK), διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης ή διάλυμα RL.[167] Παρομοίως, η διατήρηση του EDRF ήταν ανώτερη μετά από 30 λεπτά συντήρησης σε ηπαρινισμένο αίμα σε σύγκριση με το διάλυμα NS, σύμφωνα με τους Wilbring και συνεργάτες.[8] Παρά τα ως άνω αναφερόμενα, η αποθήκευση του φλεβικού μοσχεύματος σε χλωριονατριούχο ορό παραμένει ακόμα το συχνότερα χρησιμοποιούμενο μέσο συντήρησης.[78] Ωστόσο, άλλες μελέτες απέτυχαν στο να αποδείξουν την ανωτερότητα του αυτόλογου αίματος έναντι των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων.[155,168-172] Οι Catinella και συνεργάτες [162] απέδειξαν την ex vivo ανωτερότητα του ρυθμισμένου διαλύματος χλωριονατριούχου ορρού με την προσθήκη παπαβερίνης σε σύγκριση με τη συντήρηση σε αυτόλογο αίμα ως προς τη ακεραιότητα του ενδοθηλίου και τη συσσώρευση ινικής και αιμοπεταλίων. Η

ex vivo κατωτερότητα του αυτόλογου αίματος, μάλιστα, αποδείχτηκε πως συνοδευόταν από υψηλότερα ποσοστά αστοχίας του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) στις 10 ημέρες μετεγχειρητικά.(20% έναντι 7%,  $P < 0.01$ ).[162]

Και ενώ η συζήτηση για το ποιο από τα διαλύματα αίματος ή χλωριούχου νατρίου είναι ανώτερο για τη συντήρηση των φλεβικών μοσχευμάτων είναι ανώτερο ακόμα συνεχίζει, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ανωτερότητας άλλων διαλυμάτων συντήρησης σε σύγκριση με τον χλωριονατριούχο ορρό.[135] Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο διάλυμα χλωριονατριούχου ορρού αποδείχτηκε κατώτερο από το διάλυμα UWS και το διάλυμα Plasma-Lyte (ένα κρυσταλλοειδές διάλυμα με σύνθεση ηλεκτρολυτών, οσμωτικότητα και pH αντίστοιχες του πλάσματος) ως προς την εξαρτώμενη από το ενδοθηλίο αγγειοδιαστολή, σύμφωνα με τους Wise και συνεργάτες.[173] Παρομοίως, οι Santoli and colleagues[170] έδειξαν άμβλυνση της καταστροφής του ενδοθηλίου που παρατηρήθηκε μετά από αποθήκευση σε διάλυμα UWS σε σύγκριση με ηπαρινισμένο χλωριονατριούχο ορρό με παπαβερίνη και AHB. Οι Cavallari και συνεργάτες [174,175] περιέγραψαν επίσης την ύπαρξη άθικτου ενδοθηλίου μετά τη συντήρηση σφαγίτιδων ή μηριαίων φλεβών σε UWS σε μια πειραματική μελέτη σε σκύλους. Το διάλυμα GALA, ένα ρυθμισμένο, ηπαρινισμένο χλωριονατριούχο διάλυμα, είναι επίσης εναλλακτικό του διαλύματος UWS.[161,176] Το διάλυμα GALA έχει πατενταριστεί ως διάλυμα συντήρησης μοσχευμάτων από τη μείζονα σαφηνή φλέβα.[176] Άλλες μελέτες [78,138,161,169,170], επίσης αναφέρουν καλύτερα διατηρημένη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου μαζί με χαμηλότερα ποσοστά αστοχίας του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) στον ένα χρόνο μετά από αποθήκευση σε ρυθμισμένα χλωριονατριούχα διαλύματα σε σύγκριση με διάλυμα NS και AHB. Παρομοίως, οι Harskamp και συνεργάτες [139] ανέφεραν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά αστοχίας του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) στον ένα χρόνο μετά από αποθήκευση σε ρυθμισμένα χλωριονατριούχα διαλύματα σε σύγκριση με διάλυμα NS και AHB στη μελέτη PREVENTIV (The Project of Ex-vivo Vein Graft Engineering via Transfection). Επιπροσθέτως, σημειώθηκαν τάσεις για

ανώτερα μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα, όπως χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου στα πέντε έτη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή επακόλουθη επανεπέμβαση προς επαναγγείωση (hazard ratio 0.81,  $p = 0.08$ , 0.81, 0.09, respectively) στην ομάδα ρυθμισμένου χλωριονατριούχου ορρού. Ποικίλες μελέτες έδειξαν επίσης την ανωτερότητα του διαλύματος HTK ή του ηπαρινισμένου αίματος σε σύγκριση με τις υπάρχουσες εναλλακτικές επιλογές.[152,171] Ωστόσο, μια μελέτη ανέδειξε φτωχή διατήρηση σε διάλυμα HTK solution ως προς τη λειτουργία των στεφανιαίων αρτηριών.[138]

Καρδιοπληγικά διαλύματα καλίου έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως διαλύματα συντήρησης για τα ανθρώπινα μοσχεύματα σαφηνούς φλέβας. Τα δημοσιευμένα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι για μια ακόμη φορά αντικρουόμενα. Οι πρώτες δημοσιευμένες μελέτες ήταν αποθαρρυντικές, σημειώνοντας την κυτταροτοξικότητα και τον αγγειακό ερεθισμό του στις ιστοκαλλιέργειες. Η πρώτη εμπειρία από τη συντήρηση σε καρδιοπληγικά διαλύματα καλίου ήταν η δυναμική τους να μεταβάλλουν τη λειτουργικότητα των κυττάρων του ενδοθηλίου και να επάγουν την αποενδοθηλιοποίηση.[177] Ωστόσο, οι Newsom και συνεργάτες απέτυχαν να βρουν οποιαδήποτε μακροπρόθεσμη στατιστικώς σημαντική διαφορά στις όψιμες κλίσεις πίεσης, τη μορφολογία ή την ιστολογία μεταξύ μοσχευμάτων που συντηρήθηκαν σε καρδιοπληγικό διάλυμα και αυτών που συντηρήθηκαν σε φυσιολογικό ορρό στην πειραματική τους μελέτη σε ζώα.[178] Οι Chiaavarelli και συνεργάτες [179] έδειξαν ότι τα καρδιοπληγικά διαλύματα προκαλούν μεταβολές στην ιοντική σύσταση και στο φαρμακολογικό περιβάλλον που οδηγούν σε κρίσιμες μεταβολές του τόνου της σαφηνούς φλέβας. Οι Mocchiarelli και συνεργάτες παρατήρησαν ότι τα καρδιοπληγικά διαλύματα καλίου που δεν είναι ρυθμισμένα με αλβουμίνη, γλυκόζη ή μαννιτόλη μπορεί να βλάψουν το ενδοθήλιο της σαφηνούς φλέβας, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένο χρονικό διάστημα διατήρησης άνω των 120 λεπτών. Όσο μακρύτερος είναι ο χρόνος συντήρησης, τόσο πιο έντονη είναι η βλάβη του ενδοθηλίου. Η βλάβη του ενδοθηλίου ήταν πιο εκτεταμένη σε δείγματα που αποθηκεύτηκαν σε απλό διάλυμα

χλωριούχου καλίου και σε εκείνα που αποθηκεύτηκαν στην MKP καρδιοπληγία (διάλυμα του St Thomas Hospital).[177] Αντιθέτως, οι Kurusz και συνεργάτες συγκρίνοντας ολικό αίμα, ηπαρινισμένο χλωριονατριούχο ορρό και ένα αυτοσχέδιο διάλυμα καρδιοπληγίας (25 mEq καλίου ανά λίτρο, pH 7.8, 300 mOsm) ως διάλυμα συντήρησης στους 10°C και χρησιμοποιώντας πιέσεις διαστολής χαμηλότερες των 200 mmHg παρατήρησαν παρόμοια μορφολογία με κατά τόπους βλάβη του ενδοθηλίου. Υψηλότερες πιέσεις διαστολής σχετιζόνταν με εκτεταμένη διάσπαση του έσω χιτώνα με καταστροφή ενδοθηλιακών κυττάρων ανεξάρτητα από το διάλυμα συντήρησης.[89] Επιπλέον, οι Chester και συνεργάτες απέδειξαν μεγαλύτερη συσπαστική απόκριση στη νοραδρεναλίνη μετά από διατήρηση του φλεβικού μοσχεύματος σε St Thomas καρδιοπληγικό διάλυμα σε σύγκριση με συντήρηση σε αίμα ( $P < 0.005$ ) ή ηπαρινισμένο χλωριονατριούχο ορρό ( $P < 0.005$ ). Το διάλυμα AWB δεν είχε επίδραση (ούτε ενέτεινε ούτε μείωσε την αντιδραστικότητα του ενδοθηλίου).[169] Οι Grohs και συνεργάτες απέδειξαν την ανωτερότητα του καρδιοπληγικού διαλύματος Bretschneider's έναντι του κρυσταλοειδούς διαλύματος Krebs-Henseleit όπως και έναντι του ηπαρινισμένου αίματος και του διαλύματος αλβουμίνης, έπειτα από μακροχρόνια αποθήκευση των φλεβικών μοσχευμάτων. Παρόλο που δεν υπήρξαν διαφορές στην συσπαστική λειτουργία των κυττάρων μετά από 96 ώρες αποθήκευσης, η βλάβη της λειτουργίας του ενδοθηλίου ήταν κατά πολύ λιγότερη μετά από 36 ώρες αποθήκευσης σε καρδιοπληγικό διάλυμα συγκρινόμενη μετά από τη βλάβη του μετά από διατήρηση σε αίμα. Μετά από 36 ώρες συντήρησης σε διάλυμα καρδιοπληγίας, η απάντηση σύσπασης στο KCl έδειξε μόνο μία τάση μείωσης (82%), ενώ η απάντηση σύσπασης στη νοραδρεναλίνη παρέμεινε αμετάβλητη. Από την άλλη μεριά, η συντήρηση για 36 ώρες σε διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης 5% κατέλυσε την απάντηση τόσο στο KCl όσο και στη νοραδρεναλίνη. Τέλος, μετά από διατήρηση σε ηπαρινισμένο αίμα, η σύσπαση επίσης μειώνεται στο 24% σε απάντηση στο χλωριούχο κάλιο και στο 16% σε απάντηση στη νοραδρεναλίνη. Η μορφολογία των ενδοθηλιακών κυττάρων ήταν επίσης πολύ λιγότερο επηρεασμένη μετά από αποθήκευση σε καρδιοπληγικό διάλυμα Bretschneider's σε

σύγκριση με συντήρηση σε αίμα, ενώ τόσο ο χλωριονατριούχος ορρός όσο και το ηπαρινισμένο διάλυμα RL ανέδειξαν φτωχά αποτελέσματα στη διατήρηση της μορφολογίας των λείων μυϊκών κυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων.[180] Το σκηνικό άλλαξε άρδην μετά το 2011, οπότε και εισήχθη ένα καρδιοπληγικό διάλυμα συντήρησης για το φλεβικά μοσχεύματα, το TiProtec™.[78] Αυτό το διάλυμα είναι ρυθμισμένο με N-ακετυλιστιδίνη, εμπλουτισμένο με χλωριούχο κάλιο και ενισχυμένο με αμινοξέα.[78,132,135] Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοκινητικότητα είναι χαρακτηριστικό της διατήρησης της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου.[135] Οι Wilbring και συνεργάτες [78] εκτίμησαν άμεσα την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο χάλαση μετά από 90 λεπτά αποθήκευσης των ανθρώπινων φλεβικών μοσχευμάτων σε φυσιολογικό ορρό ή διάλυμα TiProtec. Η ενδοθηλιακή παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου που αποκαλύπτει τη διατήρηση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής πυροδοτήθηκε με βραδυκίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν μακράν μεγαλύτερη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοχάλαση με το διάλυμα TiProtec σε σύγκριση με τον χλωριονατριούχο ορρό.(32.5% έναντι 15.2%,  $p = 0.048$ ,  $n = 19$ ) Παρομοίως, μια επακόλουθη μελέτη από την ομάδα του Wilbring ανέδειξε ότι η λειτουργία σύσπασης του αγγείου βλάπτεται σε μεγάλο βαθμό μετά από συντήρηση 24 και 96 ώρες σε διάλυμα NaCl. Ωστόσο, το διάλυμα συντήρησης TiProtec με καλύτερες ικανότητες σύσπασης και με ηπιότερη απώλεια λειτουργικότητας σύσπασης του αγγείου μεταξύ 24 και 96 ωρών. Επιπροσθέτως, η επαγόμενη από το ενδοθήλιο αγγειοχάλαση, εκτιμώμενη ως απάντηση στη βραδυκίνη ήταν επίσης καλύτερα διατηρημένη μετά από 24 και μετά από 96 ώρες κρύας συντήρησης σε διάλυμα TiProtec από ότι σε διάλυμα NaCl. Η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο αγγειοχάλαση μετά από χορήγηση νιτροπρωσσικού νατρίου ήταν επίσης καλύτερα διατηρημένη στο διάλυμα TiProtec μετά από 24 ώρες. Η λειτουργικότητα του ενδοθηλίου ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων μετά τις 96 ώρες συντήρησης.[138] Η διατήρηση της επαγόμενης από το ενδοθήλιο αγγειοχάλασης ήταν επίσης ανώτερη μετά από 30 λεπτά αποθήκευσης σε AHB σε σύγκριση με διάλυμα NS.[8] Επομένως, οι Wilbring

συμπέραναν το 2013 ότι ο φυσιολογικός χλωριονατριούχο ορρός δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται πια ως διάλυμα συντήρησης και ότι η αρνητική επίδραση στην επαγόμενη από το ενδοθήλιο λειτουργικότητα του αγγείου καταλύεται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης σε κρύο διάλυμα Ti Protec™.[138]

### Περιορισμοί της μελέτης

Υπάρχουν ποικίλοι περιορισμοί που αφορούν σε αυτή τη μελέτη. Η έλλειψη υγιών ατόμων ως ομάδα ελέγχου και η ετερογένεια των ασθενών είναι δύο από αυτούς. Επιπλέον, η ακούσια μηχανική βλάβη του φλεβικού ενδοθηλίου εξαιτίας των τεχνικών παρασκευής μπορεί να καλύπτει τη βλάβη του ενδοθηλίου από το διάλυμα συντήρησης ή τη θερμοκρασία, παρόλο που ο ίδιος καρδιοχειρουργός παρασκεύασε όλα τα φλεβικά μοσχεύματα. Η συνολική διάρκεια της έκθεσης στο διάλυμα συντήρησης και η διάρκεια συντήρησης σε διαφορετικές θερμοκρασίες δεν καταγράφονται και πιθανώς να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ασθενών. Αυτό μπορεί να έχει μια επίδραση στην παρατηρούμενη ακεραιότητα του ενδοθηλίου και έτσι αποτελεί έναν ακόμη περιορισμό αυτής της μελέτης. Επιπλέον, παρόλο που η μελέτη μας είναι περιορισμένη λόγω του μικρού αριθμού των εξεταζόμενων φλεβικών τμημάτων (40 σε κάθε ομάδα), η προστατευτική επίδραση του καρδιοπληγικού διαλύματος σημείωσε ισχυρή στατιστική σημαντικότητα. Επιπροσθέτως, η μελέτη αυτή περιορίζεται σε *in vitro* σύγκριση των φλεβικών μοσχευμάτων. Η μετάφρασή των διαφορών τους στην κλινική έκβαση είναι υποθετική και επομένως αβέβαιη. Απαιτούνται κλινικές μελέτες που θα έχουν τη βατότητα του μοσχεύματος ως το κύριο τελικό τους σημείο, ώστε να καθοριστεί το ιδανικό διάλυμα συντήρησης για τα φλεβικά μοσχεύματα.[132] Συνοπτικά, η ύπαρξη ενός ειδικού διαλύματος συντήρησης είναι κρίσιμη, αλλά οι μεγάλες μελέτες που χρειάζονται για τον καθορισμό του βέλτιστου διαλύματος θα είναι χρονοβόρες και δαπανηρές.[4]



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την χαμηλή μακροπρόθεσμη βατότητά της, η σαφηνής φλέβα είναι ακόμη το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μόσχευμα στην αορτοστεφανιαία παράκαμψη.[4,131,132,138] Η οξεία θρόμβωση, η υπερπλασία του έσω χιτώνα και η αθηροσκλήρωση είναι οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επέρχεται η αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) αναλόγως του χρόνου που μεσολαβεί από το χειρουργείο.[131,132,133,135] Η σαφηνής φλέβα θα πρέπει γενικά να συντηρείται ιδανικά μέσω ευγενών χειρισμών και μέσω της αποφυγής της εκσεσημασμένης της διάτασης.[181] Η διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου μπορεί να μειώσει τον πρώιμο σχηματισμό θρόμβου και την επακόλουθη ανάπτυξη της υπερπλασίας του έσω χιτώνα.[181] Τα διαλύματα συντήρησης διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του φλεβικού μοσχεύματος.[132,135] Το άψογο ενδοθηλιακό στρώμα είναι κριτικής σημασίας για τη βατότητα του μοσχεύματος. Ο φυσιολογικός ορρός, παρόλο που χρησιμοποιείται ευρέως, βλάπτει την αγγειακή και ενδοθηλιακή λειτουργικότητα ακόμα και μετά από βραχύ διάστημα συντήρησης. Συμπερασματικά, ο φυσιολογικός χλωριονατριούχος ορρός θα πρέπει να αποφεύγεται για τη διεγχειρητική αποθήκευση των φλεβικών μοσχευμάτων. Η προοπτική μας μελέτη αποκάλυψε την *in vitro* ανωτερότητα των καρδιοπληγικών διαλυμάτων σε σύγκριση με ηπαρινισμένο, χλωριονατριούχο διάλυμα, εμπλουτισμένο με αίμα ως προς τη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, ενώ η θερμοκρασία αποθήκευσης δεν αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα. Είναι κρίσιμος στο μέλλον ο σχεδιασμός διπλών – τυφλών, τυχαιοποιημένων, κλινικών μελετών που θα συγκρίνουν τα διαφορετικά διεγχειρητικά διαλύματα συντήρησης όσον αφορά τη βατότητα των φλεβικών μοσχευμάτων και τα μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα σε ένα μεγάλο σώμα ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.[135]



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη παραμένει η θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση της πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου και της νόσου στελέχους. Παρά τη μη βέλτιστη μακροπρόθεσμη βατότητα, τα μοσχεύματα της σαφηνούς φλέβας είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενα στην αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Συνεπώς, η αστοχία του φλεβικού μοσχεύματος (VGF) παραμένει μείζον πρόβλημα. Έτσι, στρατηγικές βελτίωσης της απότερης βατότητας των φλεβικών μοσχευμάτων είναι κρίσιμες. Πολλαπλοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του διαλύματος συντήρησης του μοσχεύματος από την ώρα της παρασκευής ως την εμφύτευσή του, επηρεάζουν την ακεραιότητα του ενδοθηλίου και την επακόλουθη μακροχρόνια βατότητά του. Επομένως, είναι αναγκαία η ιδανική αποθήκευση των διασωθέντων από την τεχνική παρασκευής τμημάτων του ενδοθηλίου για να αποφευχθεί περαιτέρω καταστροφή του ενδοθηλίου. Ωστόσο, υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με το ιδανικό διάλυμα συντήρησης. Η προσθήκη καλίου στο διάλυμα συντήρησης φαίνεται να είναι προστατευτική για το ενδοθήλιο του μοσχεύματος της σαφηνούς φλέβας.

### ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Διεξήχθη μια μονοκεντρική, προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 40 διαδοχικούς ασθενείς. Τα κριτήρια εισαγωγής περιελάμβαναν όλους τους ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη με τουλάχιστον ένα φλεβικό μόσχευμα, ανεξαρτήτως της συννοσηρότητας, της έκτασης της στεφανιαίας νόσου, του φύλου, της ηλικίας ή άλλων παραγόντων. Παρασκευάστηκε περίσσεια του φλεβικού μοσχεύματος και χωρίστηκε σε τέσσερα τμήματα που αποθηκεύτηκαν σε διαφορετικές συνθήκες – σε

συμβατικό αιματογενές, χλωριονατριούχο διάλυμα, εμπλουτισμένο με ηπαρίνη ή σε ένα καρδιοπληγικό διάλυμα, σε θερμοκρασία δωματίου (20-22°C) και στο ψυγείο (5°C). Η ακεραιότητα του ενδοθηλίου αξιολογήθηκε μέσω φωτοmikροσκοπίου και ανοσοϊστοχημείας χρησιμοποιώντας ένα αντίσωμα έναντι του CD31.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Η συγκριτική μας ανάλυση αποκάλυψε σημαντική επίδραση του διαλύματος συντήρησης της φλέβας στην ακεραιότητα του φλεβικού ενδοθηλίου,  $F(2.798, 109.1)=22.46$ ,  $p<0.0001$ . Τα καρδιοπληγικά διαλύματα είναι στατιστικώς σημαντικά καλύτερα για τη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων, ενώ η θερμοκρασία αποθήκευσης δεν φαίνεται να είναι σημαντικός παράγοντας.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τα διαλύματα συντήρησης έχουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του φλεβικού μοσχεύματος. Το άθικτο ενδοθήλιο είναι κρίσιμης σημασίας για τη βατότητα του μοσχεύματος. Ωστόσο, ο φυσιολογικός ορρός, παρόλο που αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο διάλυμα συντήρησης, βλάπτει την αγγειακή και ενδοθηλιακή λειτουργία ακόμα και μετά από βραχύ διάστημα συντήρησης. Αντιθέτως, τα καρδιοπληγικά διαλύματα οδηγούν σε σημαντικά καλύτερη διατήρηση του ενδοθηλίου. Η συσχέτιση με ανώτερα κλινικά αποτελέσματα μένει να αποδειχτεί.

**Λέξεις κλειδιά:** μόσχευμα σαφηνούς φλέβας, διαλύματα συντήρησης, καρδιοπληγικό διάλυμα, αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αστοχία φλεβικού μοσχεύματος, λειτουργικότητα ενδοθηλίου

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Coronary artery disease is the leading cause of death worldwide. Coronary artery bypass grafting remains the treatment of choice in myocardial revascularization against multi-vessel coronary artery and left main disease. Although their suboptimal long-term patency, saphenous vein grafts are the most widely used conduits during coronary artery bypass grafting. Consequently, vein graft failure remains a major problem. As a result, strategies improving long-term vein graft patency are imperative. Multiple factors, including graft storage solution from the time of harvesting to the time of graft implantation, influence endothelial integrity and subsequently long-term graft patency. Therefore, it is imperative to ideally store the unaffected by the harvesting procedure parts of the endothelium to avoid further endothelial deterioration. However, there are contradictory data about the optimal storage solution. The addition of potassium in the storage solution seems to be protective for the saphenous vein graft endothelium.

### **MATERIAL & METHODS**

A single centre, prospective trial including 40 consecutive patients was conducted. Eligibility criteria included all patients submitted to coronary artery bypass grafting with at least one planned vein graft no matter their comorbidities, the extent of their coronary artery disease, their sex, age or any other factors. An excess of the vein graft was harvested and divided into four different parts stored to different conditions; in conventional heparin-enriched blood saline solution or in a cardioplegic solution, in room temperature (20-22°C) and in the refrigerator (5°C). The endothelium integrity was evaluated via light microscopy and immunohistochemistry using an antibody against CD31.

## RESULTS

Our comparative analysis revealed a significant effect of vein storage solution on the integrity of vein endothelium,  $F(2.798, 109.1)=22.46$ ,  $p<0.0001$ . Cardioplegic solutions are significantly better for the preservation of the endothelial integrity of the vein samples, whereas storage temperature does not seem to be a significant factor.

## CONCLUSIONS

Storage solutions have a critical role in the preservation of the vein graft endothelial structural and functional integrity. An intact endothelium is of paramount importance for graft patency. However, physiologic saline solution, although most widely used as a storage solution, impairs vascular and endothelial function even after short-time storage. On the contrary, cardioplegic solutions result in significantly better endothelial preservation. The association with superior clinical outcomes remains to be proved.

**Keywords:** saphenous vein graft (SVG); storage solutions; cardioplegic solution; coronary artery bypass grafting (CABG); vein graft failure (VGF); endothelial vascular function

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Updated: May 2018. Available at <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/>. Accessed April 9, 2019.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):e146-e603.
3. World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet no 317. May 2017. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed: October 25, 2017.
4. Winkler B, Reineke D, Heinisch PP, et al. Graft preservation solutions in cardiovascular surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(2):300-9.
5. Van Domburg RT, Kappetein AP, Bogers AJ. The clinical outcome after coronary bypass surgery: a 30-year follow-up study. *Eur Heart J* 2009;30(4):453-8.
6. Konstantinov IE. The first coronary artery bypass operation and forgotten pioneers. *Ann Thorac Surg* 1997;64(5):1522-3.
7. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984;311(21):1333-9.
8. Wilbring M, Ebner A, Schoenemann K, et al. Heparinized blood better preserves cellular energy charge and vascular functions of intraoperatively stored SVGs in comparison to isotonic sodium-chloride-solution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;55(4):445-55.

9. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
10. Cao C, Manganas C, Bannon P, Valley M, Yan TD. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of early outcomes from randomized and nonrandomized studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:738-47.
11. Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention. *Can J Cardiol* 2009;25(2):e57-62.
12. Souza DS, Johansson B, Bojö L, et al. Harvesting the saphenous vein with surrounding tissue for CABG provides long-term graft patency comparable to the left internal thoracic artery: results of a randomized longitudinal trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(2):373-8.
13. Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjalbert M, Bourassa M. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein in two consecutive series of patients 1 year after operation. *Circulation* 1984;70:1208-12.
14. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal mammary artery in 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;341:1-6.
15. Tsui JCS, Dashwood MR. Recent strategies to reduce vein graft occlusion: a need to limit the effect of vascular damage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:202-8.
16. Wikipedia. Coronary artery bypass surgery. Updated: March 2019. Available at [https://en.wikipedia.org/wiki/Coronary\\_artery\\_bypass\\_surgery](https://en.wikipedia.org/wiki/Coronary_artery_bypass_surgery). Accessed: April 4, 2019.



17. Blausen.com staff. (2014) Medical gallery of Blausen Medical 2014. WikiJournal of Medicine 1 (2).
18. Carrel A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and heart. *Ann Surg* 1910;52(1):83-95.
19. Vineberg AM. Restoration of coronary circulation by anastomosis. *Can Med Assoc J* 1946;55(2):117-9.
20. Vineberg AM, Jewett BL. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J* 1947;56(6):609-14.
21. Vineberg AM, Niloff PH. The value of surgical treatment of coronary artery occlusion by implantation of the internal mammary artery into the ventricular myocardium; an experimental study. *Surg Gynecol Obstet* 1950;91(5):551-61.
22. Vineberg A. Evidence that revascularization by ventricular-internal mammary artery implants increases longevity. Twenty-four year, nine month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70(3):381-97.
23. Mueller RL, Rosengart TK, Isom OW. The history of surgery for ischemic heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997;63(3):869-78.
24. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54(4):535-44.
25. Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 Greatest Discoveries of the 20th Century. *Tex Heart Inst J* 2002;29(3):164-71.
26. Olearchyk AS. Coronary revascularization: past, present and future. *J Ukr Med Assoc North Am* 1988;1(117):3-34.
27. Olearchyk AS, Olearchyk RM. Reminiscences of Vasili I. Kolesov. *Ann Thorac Surg* 1999;67(1):273-6.

28. Glenn WW. Some reflections on the coronary bypass operation. *Circulation* 1972;45(4):869–77.
29. Ochsner JL, Mills NL. *Coronary artery surgery*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1978.
30. Cushing WJ, Magovern GJ, Olearchyk AS. Internal mammary artery graft: retrospective report with 17 years' survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92(5):963–4.
31. Konstantinov IE. Robert H. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69(6):1966–72.
32. Kolesov VI, Potashov LV. Surgery of coronary arteries. *Eksp Khir Anesteziol* (in Russian). 1965;10 (2):3–8.
33. Dee R. Who Assisted Whom? *Tex Heart Inst J* 2003;30(1):90.
34. Haller JD, Olearchyk AS. Cardiology's 10 Greatest Discoveries. *Tex Heart Inst J* 2002;29(4):342–4.
35. Kolesov VI, Kolesov EV. Twenty years' results with internal thoracic artery-coronary artery anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(2):360–1.
36. Favaloro RG, Effler DB, Cheanvechai C, Quint RA, Sones Jr FM. Acute coronary insufficiency (impending myocardial infarction and myocardial infarction): surgical treatment by the saphenous vein graft technique. *Am J Cardiol* 1971;28(5):598–607.
37. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:178–85.
38. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven-year follow-up. *JAMA* 1973;223:792–4.

39. Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;16(2):111-21.
40. Kappetein AP, Head SJ. 50th anniversary landmark commentary on Carpentier A, Guermontprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1973;16:111-21. *Ann Thorac Surg* 2015;99(5):1500.
41. Medscape. Coronary artery Bypass Grafting. Updated: October 2017. Available at <https://emedicine.medscape.com/article/1893992>. Accessed: April 4, 2019.
42. Lytle BW. Bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2:485-92.
43. Okies JE, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Salomon NW. The left internal mammary artery: the graft of choice. *Circulation* 1984;70(Suppl. I):213-21.
44. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA, et al. Long-term patency of 1108 radial arterial-coronary angiograms over 10 years. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1):23-9;discussion 29-30.
45. Papakonstantinou NA, Baikoussis NG. Total arterial revascularization: A superior method of cardiac revascularization. *Hellenic J Cardiol* 2016;57(3):152-6.
46. Tatoulis J, Royse AG, Buxton BF, et al. The radial artery in coronary surgery: a 5-year experience-clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2002;73:143-8.
47. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992;54:652-60.

48. Suma H, Fukumoto H, Takeuchi A. Coronary artery bypass grafting by utilizing in situ right gastroepiploic artery: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg* 1987;44:394–7.
49. Mills NL, Everson CT. Right gastroepiploic artery: a third arterial conduit for coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 1989;47:706–11.
50. Vincent JG, van Son JAM, Skotnicki SH. Inferior epigastric artery a conduit in myocardial revascularization: the alternative free arterial graft. *Ann Thorac Surg* 1990;49:323–5.
51. Perrault LP, Carrier M, Hebert Y, Cartier R, Leclerc Y, Pelletier LC. Early experience with the inferior epigastric artery in coronary artery bypass grafting: a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:928–30.
52. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77:93-101.
53. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. The right internal thoracic artery: the forgotten conduit 5,766 patients and 991 angiograms. *Ann Thorac Surg* 2011;92:9-15;discussion 15-7.
54. Ngaage DL, Cowen ME, Griffin S, Guvendik L, Cale AR. The impact of symptom severity on cardiac reoperative risk: early referral and reoperation is warranted. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:623-8.
55. Suma H, Tanabe H, Takahashi A, et al. Twenty years experience with the gastroepiploic artery graft for CABG. *Circulation* 2007;116:I188-91.
56. Takahashi K, Daitoku K, Nakata S, Oikawa S, Minakawa M, Kondo N. Early and mid-term outcome of anastomosis of gastroepiploic artery to left coronary artery. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2033-6,discussion 2036.

57. Suzuki T, Asai T, Matsubayashi K, et al. In off-pump surgery, skeletonized gastroepiploic artery is superior to saphenous vein in patients with bilateral internal thoracic arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1159-64.
58. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124(23):e652-735.
59. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: Angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:616–26.
60. 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.
61. Bourassa MG. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 1991; 5:1081–3.
62. Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al: Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *JACC* 2004;44:2149-56.
63. 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.

64. 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.
65. Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Guyton 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.
66. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;212:378–86.
67. Κούκης Ι. Η οξεία βλάβη του ενδοθηλίου των φλεβικών μοσχευμάτων που προκαλείται από τη χορήγηση ορθόδρομης καρδιοπληγίας διά αυτών σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Διδακτορική διατριβή, Ιωάννινα 2018.
68. Iqbal J, Widmer R, Gersh BJ. State of the art: optimal medical therapy - competing with or complementary to revascularization in patients with coronary artery disease? *EuroIntervention* 2017;13(6):751-9.
69. Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al, for the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131(10):927-64.
70. Kieser TM, Lewin AM, Graham MM, et al: Outcomes associated with bilateral internal thoracic artery grafting: the importance of age. *Ann Thorac Surg* 2011;92(4):1269-75.
71. Shah PJ, Gordon I, Fuller J, et al. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):1972-7.

72. Souza DS, Dashwood MR, Tusi JCS, et al. Improved patency in vein grafts harvested with surrounding tissue: results of a randomized study using three harvesting techniques. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1189-95.
73. Bjork VO, Ekestrom S, Henze A, Ivert T, Landou C. Early and late patency of aortocoronary vein grafts. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;15:11–21.
74. Roth JA, Cukingnan RA, Brown BG, Gocka E, Carey JS. Factors influencing patency of saphenous vein grafts. *Ann Thorac Surg* 1979;28:176–183.
75. Cataldo G, Braga M, Pirota N, Lavezzari M, Rovelli F, Marubini E. Factors influencing 1-year patency of coronary artery saphenous vein grafts. *Circulation* 1993;88:II93–98.
76. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: Pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998;97:916-931.
77. Manninen HI, Jaakkola P, Suhonen M, Rehnberg S, Vuorenniemi R, Matsi PJ. Angiographic predictors of graft patency and disease progression after coronary artery bypass grafting with arterial and venous grafts. *Ann Thorac Surg* 1998;66(4):1289-94
78. Wilbring M, Tugtekin SM, Zatschler B, et al. Even short-time storage in physiological saline solution impairs endothelial vascular function of saphenous vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(4):811-5.
79. Angelini GD, Passani SL, Breckenridge IM, Newby AC. Nature and pressure dependence of damage induced by distention of saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Cardiovasc Res* 1987;21:902–7.
80. Solberg S, Larsen T, Jorgensen L, et al. Cold induced endothelial cell detachment in human saphenous vein grafts. *J Cardiovasc Surg* 1987;28:571-5.

81. Adcock GLD, Adcock OT, Wheeler JR, Gregory RT, Snyder SOJ, Goyle RC. Optimal techniques for harvesting and preparation of reversed autogenous vein grafts for use as an arterial substitute. *Surgery* 1984;96:886-94.
82. Dries D, Mohammad SF, Woodward SC, Nelson RIM. The influence of harvesting technique on endothelial preservation in saphenous veins. *J Surg Res* 1992;52:219-25.
83. Thatte HS, Khuri SF. The coronary artery bypass conduit: I. Intraoperative endothelial injury and its implication on graft patency. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S2245-S2252.
84. Manchio JF, Gu J, Romar L, et al. Disruption of graft endothelium correlates with early failure after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1991-8.
85. Chong CF, Ong PJ, Moat N, Collins P. Effects of hydrostatic distention on in vitro vasoreactivity of radial artery conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:609-14.
86. Poston RS, Prastein D, Gu J, Lee A, Pierson R, Griffith B. Virchow's triad, but not use of an aortic connector device, predicts vein graft thrombosis after off-pump bypass. *Heart Surg Forum* 2004;7:123-8.
87. Davies MG, Hagan PO. Pathophysiology of vein graft failure: A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:7-18.
88. Poston RS, Kwan MH, Gu J. Role of procurement-related injury in early saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery. *Future Cardiol* 2006;2:503-12.
89. Kurusz M, Christman EW, Derrick JR, Tyers GF, Williams EH. Use of cold cardioplegic solution for vein graft distention and preservation: a light and scanning electron microscopic study. *Ann Thorac Surg* 1981;32(1):68-74.



90. Bosch X, Perez-Villa F, Sanz G. Effect of smoking habits on the preventive effect of aspirin and dipyridamole on early aortocoronary bypass occlusion. *Eur Heart J* 1991;12:170.
91. Solymoss BC, Nadeau P, Millette D, Campeau L. Late thrombosis of saphenous vein coronary bypass grafts related to risk factors. *Circulation* 1988;78(suppl I):I-140-I-143.
92. Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, et al. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts: morphological study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis* 1986;6:594–600.
93. Lie JT, Lawrie GM, Morris GC. Aortocoronary 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.
94. Fox MH, Gruchow HW, Barboriak JJ, et al. Risk factors among patients undergoing repeat aorta-coronary bypass procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:56–61.
95. van Brussel BL, Plokker T, Ernst SMPG, et al. Venous coronary artery bypass surgery: a 15-year follow-up study. *Circulation* 1993;88:87–92.
96. Cox JL, Chiasson DA, Gotlieb AI. Stranger in a strange land: The pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34:45-68.
97. Iwinski J, Iwinska A, Ochala A. Haemodynamic properties of the internal mammary artery and saphenous vein in young persons and patients with moderate hypertension. *Eur Heart J* 1996;8:546.

98. Wikipedia. Great saphenous vein. Updated: March 2019. Available at [https://en.wikipedia.org/wiki/Great\\_saphenous\\_vein](https://en.wikipedia.org/wiki/Great_saphenous_vein). Accessed: April 4, 2019.
99. Franceschi C, Zamboni P. Principles of Venous Hemodynamics. Nova biomedical Books. 2009;pp.12–13.
100. Häggström M. (2014) Medical gallery of Mikael Häggström 2014. WikiJournal of Medicine 1 (2).
101. Henry Vandyke Carter – Henry Gray (1918). Anatomy of the Human Body. Bartleby.com: Gray’s Anatomy, Plate 584.
102. Cheanveshi C, Effler DB, Hooper JR. The structural study of the saphenous vein. *Ann Thorac Surg* 1976;20:636-45.
103. Clowes AW, Karnowsky MJ. Suppression by heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries. *Nature* 1977;265:625–6.
104. Snow AD, Bolender RP, Wight TN, Clowes AW. Heparin modulates the composition of the extracellular matrix domain surrounding arterial smooth muscle cells. *Am J Pathol* 1990;137:313–30.
105. Lindner V, Olson NE, Clowes AW, Reidy MA. Inhibition of smooth muscle cell proliferation in injured rat arteries. Interaction of heparin with basic fibroblast growth factor. *J Clin Invest* 1992;90:2044–9.
106. Reilly CF, McFall RC. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta regulate plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1991;266:9419–27.
107. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 1999;19:235–51.
108. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524–6.

109. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987;92:639–46.
110. Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RM, Martin JF. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler Thromb* 1991;11:254–60.
111. Werner GS, Wiegand V, Kreuzer H. Effect of acetylcholine on arterial and venous grafts and coronary arteries in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:127–37.
112. Clozel M, Fischli W. Human cultured endothelial cells do secrete endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13(Suppl 5):S229–31.
113. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411–15.
114. Miller VM, Komori K, Burnett JC Jr, Vanhoutte PM. Differential sensitivity to endothelin in canine arteries and veins. *Am J Physiol* 1989;257:H1127–31.
115. Yang ZH, von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, Luscher TF. Different activation of the endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in the human internal mammary artery and saphenous vein. *Circ Res* 1991;68:52–60.
116. Lüscher TF. Vascular biology of coronary bypass grafts. *Curr Opin Cardiol* 1991;6(6):868-76.
117. Ellis SG, Brener SJ, DeLuca S, et al. Late myocardial ischemic events after saphenous vein graft intervention - importance of initially 'non significant' vein graft lesions. *Am J Cardiol* 1997;79:1460–4.

118. 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(suppl II):II-31-II-36.
119. Verrier ED, Boyle EM Jr. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 1996;62:915–22.
120. Dilley RJ, McGeachie JK, Tennant M. Vein to artery grafts: a morphological and histochemical study of the histogenesis of intimal hyperplasia. *ANZ J Surg* 1992;62:297–303.
121. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993;119:819–27.
122. Cook JM, Cook CD, Marlar R, Solis MM, Fink L, Eidt JF. Thrombomodulin activity in human saphenous vein grafts prepared for coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1991;14:147–51.
123. Angelini GD, Christie MI, Bryan AJ, Lewis MJ. Surgical preparation impairs release of endothelium-derived relaxing factor from human saphenous vein. *Ann Thorac Surg* 1989;48:417-20.
124. Moor E, Hamsten A, Blomback M, Herzfeld I, Wiman B, Ryden L. Haemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting: preoperative alterations and relations to graft occlusion. *Thromb Haemost* 1994;72:335–42.
125. Mannucci L, Gerometta PS, Mussoni L, et al. One month follow-up of haemostatic variables in patients undergoing aortocoronary bypass surgery: effect of aprotinin. *Thromb Haemost* 1995;73:356–61.
126. Thiene G, Miazzi P, Valsecchi M, et al. Histological survey of the saphenous vein before its use as autologous aortocoronary bypass graft. *Thorax* 1980;35:519-22.

127. Allaire E, Clowes AW. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:582-91.
128. Rao GN, Berk BC. Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression. *Circ Res* 1992;70:593–9.
129. Murphy GJ, Angelini GD. Insights into the pathogenesis of vein graft disease: lessons from intravascular ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound* 2004;2:8.
130. Doty DB, Doty JR. *Cardiac surgery. Operative technique*. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier Saunders 2012;10:396-9.
131. Hess CN, Lopes RD, Gibson CM, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. *Circulation* 2014;130(17):1445-51.
132. Ben Ali W, Bouhout I, Perrault LP. The effect of storage solutions, gene therapy, and antiproliferative agents on endothelial function and saphenous vein graft patency. *J Card Surg* 2018;33(5):235-42.
133. Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, de Winter RJ, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg* 2013;257:824–33.
134. Deb S, Cohen EA, Singh SK, et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(1):28–35.
135. Woodward LC, Antoniades C, Taggart DP. Intraoperative Vein Graft Preservation: What Is the Solution? *Ann Thorac Surg* 2016;102(5):1736-46.
136. Yang Z, Kozai T, van der Loo B, et al: HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *JACC* 2000;36:1691-97.

137. Schlitt A, Pruefer D, Buerke U, et al: Neutrophil adherence to activated saphenous vein and mammary endothelium after graft preparation. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1262-68.
138. Wilbring M, Tugtekin SM, Zatschler B, et al. Preservation of Endothelial Vascular Function of Saphenous Vein Grafts after Long-Time Storage with a Recently Developed Potassium-Chloride and N-Acetylhistidine Enriched Storage Solution. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61(8):656-62.
139. Harskamp RE, Alexander JH, Schulte PJ, et al. Vein Graft Preservation Solutions, Patency, and Outcomes After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: follow-up From PREVENT IV Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2014;149(8):798-805.
140. Bojar R. Manual of perioperative care in adult cardiac surgery. 5<sup>th</sup> ed. Wiley-Blackwell 2011;6:265-8.
141. Dashwood M, Savage K, Dooley A, et al: Effect of vein graft harvesting on endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide production. *Ann Thorac Surg* 2005;80:939-44.
142. Kouzi-Koliakos K, Kanellaki-Kyparissi M, Marinov G, et al: Morphological features and apoptosis in the left internal thoracic artery grafts before implantation. *Int Angiol* 2007;26:38-48.
143. Hashmi SF, Krishnamoorthy B, Critchley WR, et al. Histological and immunohistochemical evaluation of human saphenous vein harvested by endoscopic and open conventional methods. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(2):178-85.

144. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al., Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125–34.
145. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;5(360):961–2
146. Conte MS. Molecular engineering of vein bypass grafts. *J Vasc Surg* 2007;45:74A–81A.
147. Davies MG, Hagen PO. Pathobiology of intimal hyperplasia. *Br J Surg* 1994;81:1254–69.
148. Schwartz SM, deBlois D, O’Brien ERM. The intima: soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995;77:445–65.
149. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE; Radial Artery Versus Saphenous Vein Patency (RSVP) Trial Investigators. Radial Artery Versus Saphenous Vein Patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008;117:2859–64.
150. Allen K, Cheng D, Cohn W, et al. Endoscopic vascular harvest in coronary artery bypass grafting surgery: A consensus statement of the international society of minimally invasive cardiothoracic surgery (ISMICS) 2005. *Innovations* 2005;1:51–60.
151. de Vries MR, Simons KH, Jukema JW, Braun J, Quax PH. Vein graft failure: from pathophysiology to clinical outcomes. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:451–70.
152. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, et al. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2446–54.

153. Tsui JC, Souza DS, Filbey D, Karlsson MG, Dashwood MR. Localization of nitric oxide synthase in saphenous vein grafts harvested with a novel "no-touch" technique: potential role of nitric oxide contribution to improved early graft patency rates. *J Vasc Surg* 2002;35(2):356-62.
154. Souza DS, Arbeus M, BotelhoPinheiro B, Filbey D. The no-touch technique of harvesting the saphenous vein for coronary artery bypass grafting surgery. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2009;2009(731):mmcts.2008.003624.
155. Lawrie GM, Weilbacher DE, Henry PD. Endothelium-dependent relaxation in human saphenous vein grafts. Effects of preparation and clinicopathologic correlations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:612–20.
156. Khaleel MS, Dorheim TA, Duryee MJ, et al. High-pressure distention of the saphenous vein during preparation results in increased markers of inflammation: a potential mechanism for graft failure. *Ann Thorac Surg* 2012;93:552–558.
157. Nolte A, Secker S, Walker T, et al. Veins are no arteries: even moderate arterial pressure induces significant adhesion molecule expression of vein grafts in an ex vivo circulation model. *J Cardiovasc Surg* 2011;52:251–259.
158. Holt CM, Francis SE, Newby AC, et al. Comparison of response to injury in organ culture of human saphenous vein and internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1522-8.
159. Rueda F, Souza D, Lima Rde C, et al. Novel no-touch technique of harvesting the saphenous vein for coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(6):356-62.
160. Barker SG, Talbert A, Cottam S, Baskerville PA, Martin JF. Arterial intimal hyperplasia after occlusion of the adventitial vasa vasorum in the pig. *Arterioscler Thromb* 1993;13:70-77.



161. Thatte HS, Biswas KS, Najjar SF, et al. Multi-photon microscopic evaluation of saphenous vein endothelium and its preservation with a new solution, GALA. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1145–52.
162. Catinella FP, Cunningham JN Jr, Srungaram RK, et al. The factors influencing early patency of coronary artery bypass vein grafts: correlation of angiographic and ultrastructural findings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:686–700.
163. Gundry SR, Jones M, Ishihara T, Ferrans VJ. Optimal preparation techniques for human saphenous vein grafts. *Surgery* 1980;88:785–94.
164. Lamm P, Juchem G, Milz S, Reichart B. Continuous graft perfusion: optimizing the quality of saphenous vein grafts. *Heart Surg Forum* 2002;5:S355–61.
165. Barner HB, Fischer VW. Endothelial preservation in human saphenous veins harvested for coronary grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:148-9.
166. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288: 373-6.
167. Zerkowski HR, Knocks M, Konerding MA, et al. Endothelial damage of the venous graft in CABG. Influence of solutions used for storage and rinsing on endothelial function. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:376–82.
168. Bush HL Jr, Jakubowski JA, Curl GR, Deykin D, Nabseth DC. The natural history of endothelial structure and function in arterialized vein grafts. *J Vasc Surg* 1986;3(2):204–15.
169. Chester AH, O'Neil GS, Tadjakarimi S, Borland JA, Yacoub MH. Effect of peri-operative storage solution on the vascular reactivity of the human saphenous vein. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7(8):399–404.

170. Santoli E, Di Mattia D, Boldorini R, Mingoli A, Tosoni A, Santoli C. University of Wisconsin solution and human saphenous vein graft preservation: preliminary anatomic report. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7(10):548–52.
171. Weiss DR, Juchem G, Kemkes BM, Gansera B, Nees S. Extensive deendothelialization and thrombogenicity in routinely prepared vein grafts for coronary bypass operations: facts and remedy. *Int J Clin Exp Med* 2009;2(2):95–113.
172. Dumanski A, Sopol M, Pelczar M, Szłapka M, Kustrzycki W, Zabel M. Influence of pressure on the endothelium of the saphenous vein coronary artery bypass graft. *In Vivo* 2007;21(5):785–89.
173. Wise ES, Hocking KM, Cheung-Flynn J, Brophy CM. Balanced, pH-buffered preservation solutions improved physiologic response in human saphenous vein graft. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:A322.
174. Cavallari N, Abebe W, Hunter WJ 3rd, et al. University of Wisconsin solution effects on intimal proliferation in canine autogenous vein grafts. *J Surg Res* 1995;59:433–40.
175. Cavallari N, Abebe W, Mingoli A, et al. Short-term preservation of autogenous vein grafts: effectiveness of University of Wisconsin solution. *Surgery* 1997;121:64–71.
176. Thatte H, Biswas K, Khuri S, Michel T. Tissue preservation with a salt solution isotonic with interstitial fluids. 2011;US patent 7981596.
177. Macchiarelli G, Chiavarelli R, Macchiarelli AG, et al. In-Vitro Effects of Cardioplegic Solutions on Human Saphenous Vein Endothelium - a Scanning Electron Microscopy Study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994;42(5):264-70.

178. Newsom BD, O'Neal RM, Heath BJ. Functional and histologic changes in vein grafts exposed to crystalloid potassium cardioplegic solution. *J Surg Res* 1985;39(2):133-9.
179. Chiavarelli M, Fabi F, Stati T, Chiavarelli R, Del Basco P. Effects of cardioplegic solutions and their components on human saphenous vein contractility. *Ann Thorac Surg* 1992;53:455-9.
180. Grohs JG, Kadletz M, Wodratzka M, Wolner E, Raberger G. Contractile Function of Human Veins After Long-Term Storage in Different Media. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28(1):89-93.
181. Gundry SR, Jones M, Ishihara T, Ferrans VJ. Intraoperative Trauma to Human Saphenous Veins: Scanning Electron Microscopic Comparison of Preparation Techniques. *Ann Thorac Surg* 1980;30(1):40-7.



## ΥΠΟΜΝΗΜΑ

- *NS*: χλωριονατριούχος ορρός
- *NaCl*: χλωριούχο νάτριο
- *mmol*: χιλιοστογραμμομόρια
- *HTK*: διάλυμα ιστιδίνης – τρυπτοφάνης – κετογλουταρικού
- *AHB*: αυτόλογο ηπαρινισμένο αίμα
- *RL*: Ringer's lactate
- *UWS*: διάλυμα του Πανεπιστημίου του Wisconsin
- *EDRF*: προερχόμενος από το ενδοθήλιο παράγοντας χάλασης
- *g*: γραμμάρια
- *KCl*: χλωριούχο κάλιο
- *mmHg*: χιλιοστά στήλης υδραργύρου
- *mEq*: χιλιοστοϊσοδύναμα
- *TGF-β*: αυξητικός παράγοντας β
- *bFGF*: βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών
- *PGI<sub>2</sub>*: προσταγλανδίνη 2
- *NO*: μονοξείδιο του αζώτου

