

پاتوفیزیولوژی بیماری ورید صافن در گرافت آئورتوکرونی

دکتر سیداحمد حسنتاش*، دکتر بهنود بیکدلی**، دکتر شادی کلانتریان***، دکتر مریم صادقیان****

دکتر هاله افشار***، دکتر مروا طهماسبی راد****

چکیده:

زمینه و هدف: انجام گرافت بای پس آئورتوکرونی، دردهای آئورنی را در بیماران دچار بیماری شریان کرونر برطرف می کند. با این وجود، تأثیر آن با توجه به ناکارآمدی گرافت، با محدودیت مواجه است و میزان بازماندن ده ساله گرافت ۵۰٪ تا ۶۰٪ می باشد.

مواد و روش ها: این مقاله با بررسی ۸۰ مقاله، بر جنبه های فیزیوپاتولوژیک این بیماری گسترده، هزینه‌زا و ناتوان کننده تمرکز داشته و بر بررسی انسداد دیر هنگام گرافت و تمایزات بین آترواسکلروز وریدی و شریانی از لحاظ بافت شناسی، پاتوفیزیولوژی و عوامل خطر ساز تأکید دارد.

یافته ها: شکست جراحی گرافت به صورت زود هنگام (در طی یک سال) و دیر هنگام، ممکن است به ترتیب به علت ترومبوز، هیپرپلازی فیبرو انتیمال و آترواسکلروزیس به وجود آید. یک توافق عمومی وجود دارد که بر اساس آن آترواسکلروز گرافت وریدی از لحاظ تغییرات بر حسب زمان و تغییرات پاتولوژیک نسبت به ضایعات شریانی متفاوت است. آترواسکلروز گرافت وریدی با سرعت بیشتری پیش رفته، تغییرات متعدد آن بر روی دواپر فرضی هم مرکز تشکیل می گردند، برآمدگی های فیروز کمتر مشخص می باشد که همین امر احتمال پارگی پلاک های وریدی و متعاقب آن ایجاد ترومبوز را افزایش می دهد.

نتیجه گیری: علیرغم پیشرفت هایی که در درک فیزیوپاتولوژی این عارضه بدست آمده هنوز بعضی جنبه های آترواسکلروز گرافت وریدی مشخص نیست. البته تجربه های جدید پژوهشی و بالینی، آگاهی از پاتوژنز و پاتوفیزیولوژی آترواسکلروز گرافت وریدی را افزایش داده و بعید به نظر نمی رسد که شیوه های جدید درمانی برای این بیماری گسترده، هزینه‌زا و ناتوان کننده، معرفی گردد.

واژه های کلیدی: پیوند گرافت بای پس، شریان کرونر، ورید صافن، آترواسکلروز

نویسنده پاسخگو: دکتر سیداحمد حسنتاش

تلفن: ۰۲۲۰۸۳۱۰۶

Email: sahasan@pol.net

* استاد گروه جراحی قلب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهید مدرس، بخش جراحی قلب

** دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مسئول بخش دانشجویی مرکز تحقیقات قلب و عروق

*** دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات قلب و عروق

**** پزشک عمومی

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۰۴/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۰۷/۲۹

www.SID.ir

زمینه و هدف

قسمت مدیال را نشان دهند. مطالعات انجام شده بر روی گرافت‌های برداشته شده نشان داده‌اند که تقریباً ۱٪ وریدهای صافن پیش از انجام گرافت دارای استنوز بیش از ۵۰٪ می‌باشند.^{۱۹،۱۸}

ناکارآمد شدن گرافت

بعضی از پژوهشگران بر این باورند که در هنگام برداشتن ورید صافن از محل اصلی آن، صدمات جزئی به آندوتلیوم و لایه عضلات وارد می‌آید.^{۲۰} با این وجود مطالعات متعدد نشان داده‌اند که وریدهای صافن، قبل و بعد از انجام گرافت، دستخوش دوباره شکل‌گیری (Remodeling) می‌شوند؛ تکنیک‌های آماده سازی جراحی، فنوتیپ سلول‌های عضلات صاف را تغییر داده و ممکن است موجب مهاجرت این سلول‌ها شده و در نتیجه باعث ضخیم شدن لایه انتیما گردد. بعد از آماده‌سازی رگ، فعالیت متالوپروتئیناز ماتریکس نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد.^{۲۱} مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی دیگری نیز وجود دارند که باعث باز شکل‌گیری در ورید گرافت شده، می‌شوند. دستکاری جراحی و منبسط نمودن رگ پیش از انجام آناستموز موجب از دست رفتن تمامیت آندوتلیوم و ویژگی آنتی ترومبوژنیک آن شده، متعاقب آن ورید مستعد هیپرپلازی مسدود کننده انتیما و/ یا تشکیل ترومبوز می‌گردد.^{۲۲} علاوه بر آن شبکه وازوازوروم و اعصاب موجود در دیواره ورید در طی مراحل برداشتن، ناگزیر قطع خواهند شد؛ به این ترتیب در طی هفته اول پس از جراحی ورید تنها به دفیوژن وابسته خواهد بود؛ ممکن است برقراری مجدد گردش مناسب خون تا ۶ ماه نیز به درازا کشیده شود.^{۲۳-۲۸}

وضعیت ایسکمیک و کاهش NO و تولید آدنوزین به تنهایی می‌تواند موجب آغاز پرولیفراسیون سلول‌های عضلات صاف گردد.^{۲۹} در یک مدل آزمایشی طراحی شده برای بررسی اثرات گرافت ورید به ورید، Zou و همکاران،^{۳۰} نشان دادند که در ایزوگرافت ورید به ورید، هیپرپلازی انتیما علیرغم امکان مشاهده انفیلتراسیون لوکوسیت‌ها دیده نمی‌شود. بنابراین چنین می‌توان گفت که تغییرات پاتولوژیک مشاهده شده در آترواسکلروز گرافت ورید صافن بیش از آنکه به مراحل برداشتن و گرافت کردن آن مرتبط باشد یک عملکرد مرتبط با تغییرات همودینامیک و فیزیولوژیک - شیمیایی است. گرافت ورید صافن با ۳ مکانیسم مجزا (تصویر ۱) مستعد از دست رفتن

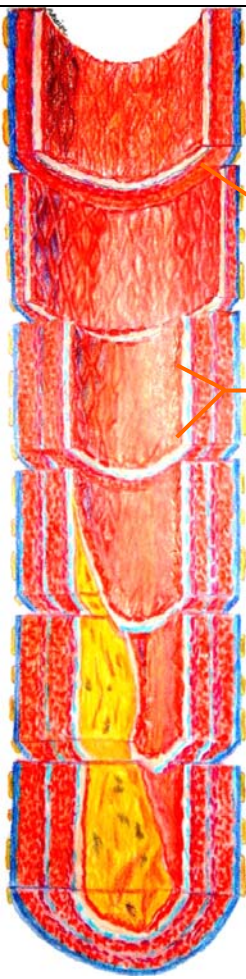
بیماری عروق کرونر شایعترین علت مرگ و میر و ناتوانی می‌باشد. بسیاری از مبتلایان به این بیماری نیازمند درمان‌های خونرسانی مجدد می‌باشند؛ امری که غالباً ناشی از دوره‌های مکرر آنژیینی است. تکنیک‌های خونرسانی مجدد از راه پوست (Percutaneous Coronary Intervention) و جراحی پیوند بای‌پس عروق کرونر (Coronary Artery Bypass Grafting (CABG)]، دو مداخله شایع برای چنین بیمارانی هستند. گرچه اخیراً استنت‌های آزاد کننده داروهای رقیق‌کننده امیدهایی را ایجاد نموده است، CABG همچنان یکی از دو درمان عمده در این بیماری می‌باشد.^{۷،۸} در بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونر، CABG با موفقیت موجب برطرف شدن درد آنژیینی شده و پیامدهای بالینی کوتاه مدت و دراز مدت را بهبود می‌بخشد.^{۹،۸} برای انجام CABG، پیوندهای شریانی، مناسب‌تر هستند؛ البته همیشه عروق مناسب شریانی در دسترس نیستند، در مقابل گرافت‌های ورید صافن [Saphenous Vein Grafts (SVGs)] بیشتر قابل دسترسی بوده و به آسانی از محل اصلی برداشته می‌شوند، به همین دلیل معمولاً به عنوان مسیره‌های عروقی CABG، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

بافت شناسی ورید صافن در حالت طبیعی

انتیمای ورید صافن لایه‌ای پیوسته از سلول‌های آندوتلیال است که بر غشای پایه‌ای منفذدار قرار گرفته و با لامینای الاستیک داخلی قطعه قطعه، پوشیده می‌شود. سه لایه از عضلات صاف قسمت مدیا را تشکیل می‌دهند، هر یک از این لایه‌ها توسط بافت همبند شل و رشته‌های الاستیک جدا می‌شوند. لایه عضلانی میانی که به شکلی دایره‌وار قرار می‌گیرد در محل اتصال دریچه‌ها و لت‌ها دارای بیشترین گسترش می‌باشد. ادوانتیس، که خارجی‌ترین لایه است دربرگیرنده این اجزا می‌باشد؛ لایه‌هایی از عضلات صاف [Smooth Muscle Cells (SMCs)]، فیبرهای کلاژنی و شبکه‌ای از فیبرهای الاستین؛ به غیر از این اجزاء عروق و اعصاب مربوط به رگ نیز در این قسمت قرار می‌گیرند.^{۱۱،۱۴،۱۶} ویژگی‌هایی مختص وریدهای صافن نیز وجود دارد: دیواره این وریدها نسبت به یک ورید تیبیک عضلانی‌تر بوده و پر از رشته‌های الاستین است.^{۱۷} وریدهای صافن در محل اصلی خود حتی پیش از اقدام به گرافت ممکن است فیبروز خفیف انتیما و

است؛ آترواسکلروزیس عمده‌ترین علت ضایعات قدیمی‌تر از یک سال است. هیپرپلازی انتیما بر اساس شکل‌گیری آتروما می‌باشد (تصویر ۱).

است. در طی ماه اول پس از جراحی، ترومبوز بیش از همه مشاهده می‌شود، هیپرپلازی فیبروانتیمال، متداول‌ترین یافته در نمونه‌ها در طی یک ماه تا یک سال پس از جراحی

Time Period		Histopathology	Clinical Considerations	Preventive Considerations
Before CABG	Normal SV	<ul style="list-style-type: none"> • More muscular than a typical vein • Some degree of fibrosis/stenosis even before grafting 		<ul style="list-style-type: none"> • Large SV is most suitable vein for coronary conduit due to histologic characteristics • Search for previous trauma to the veins and signs of previous DVT or venous insufficiency
	Harvest and preparation	<ul style="list-style-type: none"> • Surgical distension impairs endothelial integrity • SMC phenotype modulation and MMP activity enhancement 		<ul style="list-style-type: none"> • Caution necessary if history of varicose veins or DVT • Perivascular fat should be preserved • Apply minimal manipulation and avoid overdistension
Bypass Grafting		Exposure to arterial hemodynamic/ neurohormonal environment	Patients with symptomatic coronary artery disease	Exclude traumatized segments
After CABG	Early (1 st month)	Technical errors may lead to thrombus formation in 15%–18% of grafts (not shown)	Hemodynamic instability, chest pain, dyspnea, ECG changes	<ul style="list-style-type: none"> • Proper antiplatelet therapy • Avoid antifibrinolytic therapy • Apply the above harvesting
	First year	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrointimal hyperplasia, mainly induced by changes in flow pattern and shear stress 	Symptoms (recurrent C/P & DOE) in 15%–30% due to fibrointimal hyperplasia	<ul style="list-style-type: none"> • Intensive hypertension control
	Long term	<ul style="list-style-type: none"> • Plaque formation in the bed of fibrointimal hyperplastic tissue • Vein graft atherosclerosis is more rapid than in native arteries • Plaques more concentric than arterial lesions • Fibrous cap is less fully developed, making plaques more vulnerable to rupture/thrombus formation • Calcification may be seen in lesions 	<ul style="list-style-type: none"> • If stenosis occurs: recurrent symptoms (C/P, DOE, ECG changes) • If acute plaque rupture: acute coronary syndromes 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensive risk factor modification • Unclear if preventive role for hypertension control • Apply above harvesting precautions

تصویر ۱- تغییرات وریدهای صافن به عنوان مسیر بای پس آئورتوکرونری

فاکتورهای همودینامیک مرتبط بوده و با عنوان تنش برش (Shear Stress) مطرح می‌شود.^{۴۱ و ۴۲}

ناکارآمدی دیر هنگام گرافت

در طی روند شکل‌گیری دیواره عروق، فیبروز انتیما به قیمت کاهش سلولاریتی دیواره رگ به وجود می‌آید.^{۳۵ و ۳۰ و ۱۸} این امر را می‌توان به آپوپتوز پیشرونده سلول‌های عضلات صاف نسبت داد.^{۴۰} با این حال Hilker و همکارانش،^{۴۲} هیچ گونه ارتباطی بین سلولاریتی و زمان ایجاد ضایعات پیدا نکردند. فیبروبلاست‌های اطراف عروقی نیز ممکن است در به وجود آمدن لایه جدید انتیما و رسوب ماتریکس نقش داشته باشند. این سلول‌ها، در طی مهاجرت از ادوانتیس به سوی مدیا ممکن است همانند اجزای انقباض پذیر عمل نمایند.^{۴۳ و ۴۴} نقش سلول‌های ایمنی در تشکیل مجدد انتیما در پژوهش‌های متعددی مورد تأکید قرار گرفته است. ماکروفاژها در لایه انتیما وجود دارند، این در حالی است که لنفوسیت‌های T در ادوانتیس ضایعات ایجاد شده در لایه جدید انتیما به وضوح قابل مشاهده هستند، در میان این سلول‌های CD4+ دارای اهمیت است.^{۴۵ و ۴۷} آترواسکلروزیس بیشتر مشکلات استنوز، پس از یکسال را در برمی‌گیرد؛ شواهد متعدد و فراوان حاکی از آنند که میزان بازماندن گرافت ورید صافن در طی ۱۰ سال بیش از ۵۰٪ تا ۶۰٪ نیست.^{۴۸ و ۴۹ و ۴۸ و ۴۹} اگرچه گفته می‌شود که آترواسکلروز گرافت وریدی در مقایسه با گرافت شریانی سریع‌تر است؛^{۳۸ و ۲۹ و ۱۸} این که پلاک کاملاً شکل گرفته، ۳ تا ۵ سال پیش از پیوند زدن ورید در محل جدید، به وجود آید، محتمل نیست.^{۵۰ و ۳۶ و ۳۱} علاوه بر آن، این ضایعات مشابه مدل‌های تجربی آترواسکلروز مرتبط با واکنش‌های ایمنی بوده، نقش سیستم ایمنی در شکل‌گیری این ضایعات را مطرح می‌کند.^{۵۲ و ۵۰}

آترواسکلروز وریدی در برابر آترواسکلروز شریانی

پلاک‌های آترواسکلروتیک وریدی بیشتر ویژگی‌های آترواسکلروز شریان کرونر در همان فرد را دارا می‌باشد. بعضی از پژوهشگران بر این اعتقادند که تفاوت اندکی بین پلاک‌های گرافت ورید صافن و شریان‌های کرونر (در همان فرد) وجود دارد.^{۵۳} پلاک‌ها بر روی یک بافت هیپرپلاستیک انتیما تشکیل می‌شوند. در چنین ضایعاتی یک برآمدگی ضخیم شکننده فیبروزی، سلول‌های تکثیر یافته عضلات صاف، سلول‌های کف مانند (با منشأ

ناکارآمدی زودرس گرافت

ناکارآمدی زودرس گرافت متعاقب مشکلات ترومبوتیک به علت اشتباهات تکنیکی در طی برداشتن گرافت و آناستموز آن و مشکلات آناتومیک مسیر به وجود می‌آید. ۱۸ و ۱۹ و ۳۱ و ۳۲ این اتفاق در نتیجه ترومبوز در ۱۵٪ و ۱۸٪ از وریدهای صافن در طی یک ماه اول به وقوع می‌پیوندد.^{۳۱ و ۳۲ و ۲۴} مشکلات ترومبوتیک زودرس به علت احیاء فعال کننده پلازمینوژن بافتی، کاهش ترومبومدولین و کاهش تولید هیپارین سولفات در گرافت‌های وریدی در مقایسه با شریانی پیش می‌آید.^{۲۵}

ناکارآمدی گرافت در سال اول

هیپرپلازی فیبرو انتیمال مهم‌ترین یافته پاتولوژیک مرتبط با استنوز مسدود کننده در طی یک ماه تا یک سال پس از جراحی می‌باشد. این امر موجب ۱۵٪ تا ۳۰٪ دیگر از گرافت‌های می‌شود.^{۳۶ و ۳۷} به طور کلی هیپرپلازی انتیما به خودی خود موجب استنوز قابل توجهی نمی‌شوند، ولی پایه شکل‌گیری آتروم گرافت را به وجود می‌آورد. مهاجرت سلول‌های عضلات صاف و تکثیر آنها در پاسخ به آزاد سازی میانجی‌های متعدد شیمیایی فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها توسط آندوتلیوم آسیب دیده، پلاکت‌ها و ماکروفاژهای فعال شده، واقعه‌ای کلیدی در شکل‌گیری هیپوپلازی نئوانتیمال است. همچنین کاهش تولید NO آندوتلیال، پروستاگلندین I₂ و آدنوزین موجب برانگیختن تکثیر سلول‌های عضلات صاف می‌گردد.^{۱۲ و ۱۸ و ۲۹ و ۳۸ و ۴۰} آسیب‌های جراحی، تروماتیک و ایسمیک در مجموع با تغییرات الگوی جریان خون در رگ (Shear Stress) ممکن است مسئول تغییرات پیش آمده در این مرحله باشد. عروق گرافت شده، در برابر فشار مکانیکی تقریباً ۱۰ برابر فشاری که به طور معمول تحمل می‌کنند (فشار شریانی در برابر فشار وریدی) قرار می‌گیرند. این امر به عنوان عامل بالقوه موثر در پرولیفراسیون سلول‌های عضلات صاف عمل می‌کند. علاوه بر آن، سطوح افزایش یافته VCAM-I، ICAM-I و MCP-I، پس از مواجهه با جریان خون شریانی، بر هم کنش لکوسیت - آندوتلیال را تسهیل نموده، متعاقب آن انفیلتراسیون لکوسیتی در محل ضایعه به وجود خواهد آمد.^{۳۰} قسمت دیستال آناستموز (محل اتصال گرافت و رگ اصلی) معمول‌ترین محل درگیری در شکست دیر هنگام گرافت است؛ نتیجه‌ای که به طور نسبی با پاسخ‌های تطبیقی نسبت به

ضروری می‌نماید.^{۲۵،۱۸} همچنین پارگی پلاک که بیشتر در گرفت‌های وریدی دیده می‌شود، می‌تواند یک عامل اصلی در ترومبوز دیر هنگام ضایعات تلقی شود.^{۷۰،۶۹} با تجمع چربی، کشش وارد بر پلاک از حالت تعادل خارج شده، منجر به پارگی و در نهایت تشکیل ترومبوز می‌گردد.^{۷۱} گاهی پلاک‌های متعدد پاره شده، مخصوصاً در بیماران دیابتیک، دیده می‌شوند.^{۷۲،۶۱}

عوامل خطر ساز

عوامل خطر ساز ایجاد آترواسکلروز گرفت ورید صافن، بسیار شبیه شکل‌گیری آتروم کرونر در بدن همان فرد است.^{۷۳،۱۸} تنها استثنای موجود، هیپرتانسیون است که با هیپرپلازی انتیما ارتباط داشته ولی احتمالاً با آترواسکلروز گرفت‌های وریدی مرتبط نیست؛ البته پلاک‌های پاره شده با شیوع بیشتری در بیماران دچار هیپرتانسیون دیده می‌شوند.^{۷۴،۷۲،۳۶،۱۸} جدول یک عوامل اصلی خطر ساز مرتبط با آترواسکلروز گرفت‌های شریانی و وریدی را نشان می‌دهد.

جدول ۱- عوامل خطر ساز برای بروز آترواسکلروز وریدی شریانی

عوامل خطر ساز	آترواسکلروز شریانی	آترواسکلروز گرفت وریدی
دیابت شیرین	+	+
دیس لیپیدمی	+	+
استعمال دخانیات	+	+
هیپرتانسیون	+	نامشخص

انتخاب برای رواسکولاریزاسیون

همه عواملی که در قسمت‌های قبل آورده شده منجر به استنوز تأخیری گرفت یا انسداد آن شده، انجام مجدد گرفت بای پس شریان کرونر (Redo CABG) یا مداخلات پرکوتانئوس را الزامی می‌گرداند.

مداخلات کرونری پرکوتانئوس به عنوان یک شیوه درمانی در استنوز گرفت وریدی، دارای نقایص قابل توجهی می‌باشد. پیامدهای ضعیف بیمارستانی و دراز مدت متعاقب آنژیوپلاستی وجود دارد. استنت‌گذاری گرفت ورید صافن به علت آمبولیزاسیون دیستال، پدیده عدم برقراری مجدد جریان (No-Reflow Phenomenon)، میزان بالاتر

سلول‌های عضلات صاف)، سلول‌های مختلف التهابی شامل ماکروفاژها، لئوسیت‌ها و حتی سلول‌های پلاسما، سلول‌های غول پیکر (Giant Cells) و سلول‌های دندریتیک به همراه قطرات چربی خارج سلولی، ساختار عروقی تازه شکل گرفته و بخش تغییر یافته ماتریکس شامل گلیکوز آمینوگلیکان‌ها و پرتئو گلیکان‌ها، یافت می‌شوند.^{۵۸-۵۴،۵۰،۴۷،۳۶،۱۸} جالب آنکه غشای گلبول‌های قرمز خون می‌تواند منشاء چربی‌های بلعیده شده در ماکروفاژها باشد.^{۵۰} ممکن است کلسیفیکاسیون بر روی پلاک‌های آترواسکلروتیک ورید صافن اضافه شود، البته وجود و اهمیت آن همچنان مورد بحث است.^{۶۴،۶۰،۴۶،۱۸}

با این حال، نشان داده شده که برخی وجوه تمایز بین ضایعات آترواسکلروز شریانی و آترواسکلروز وریدی وجود دارد. برخلاف آتروم شریانی، پلاک‌های وریدی بیشتر در دوایر متحد مرکز و منتشر قرار داشته و در آنها برآمدگی فیبروزی کمتر تکامل یافته است که همین امر آنها را مستعد پارگی، جدا شدگی نموده و متعاقب آن ایجاد ترومبوز می‌کند.^{۵۲،۳۵،۱۸} در مقایسه با شریان‌ها، لیپولیز در وریدها (مانند ورید صافن) با سرعت کمتری انجام می‌گیرد. همچنین، وریدها سیستم قوی‌تری از نظر بیوسنتز و برداشتن لیپیدها دارند. این امر تا اندازه‌ای باعث افزایش سرعت تشکیل آترواسکلروز گرفت ورید صافن می‌گردد.^{۶۶،۵۶} با گذشت زمان، بافت متراکم فیبروزی نسبتاً افزایش یافته، موجب می‌گردد که ضایعات وریدی شبیه به آترواسکلروز شریان کرونری در همان فرد، بروز نماید.^{۶۰} اخیراً چنین مطرح شده است که بعضی از عوامل عفونی در هر دو گرفت وریدی و شریانی، نقش دارند؛ بیشتر مطالعات بر روی گرفت‌های وریدی، کلامیدیا پنوموبینه را در تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک مؤثر دانسته‌اند.^{۶۷،۶۵} نقش دیگر عوامل عفونی از قبیل هلیکوباکتریلوری همچنان مبهم است.

مشکلات مرتبط با آترومای گرفت وریدی

مجموعه‌ای از وقایع می‌تواند ضایعات آترواسکلروتیک را با اشکال مواجه کند. نکته قابل توجه آنکه، وجود ضایعات آنوریسمی در بعضی گروه‌های بیماران در همه موارد با گرفت‌های دچار ترومبوز همراهی داشته است.^{۶۸} به طور کلی، آمبولی آتروم موجود در ورید گرفت، علت اصلی مرگ و موربیدتی بوده، انجام درمان رواسکولاریزاسیون را

نتیجه‌گیری

دانستن کلی مکانیسم‌های منجر به استنوز گرافت ورید صافن یا آترواسکلروز آن، یافتن راهکارهای بهتر درمانی برای کاهش موارد انجام مداخلات پرکوتانئوس یا تکرار گرافت بای‌پس شریان کرونر را مقدور می‌سازد تاکنون هیچ مطالعه‌ای به منظور مقایسه یافته‌های میکروسکوپی پاتولوژی و جنبه‌های آنژیوگرافیک ضایعه انجام نپذیرفته است این گونه پژوهش‌ها ممکن است کلیدهای ارزشمندی را برای بهتر توضیح دادن آترواسکلروز خارج لومنی به دست دهند.

تجربه‌های جدید پژوهشی و بالینی، آگاهی از پاتوژنز و پاتوفیزیولوژی آترواسکلروز گرافت وریدی را افزایش داده و بعید به نظر نمی‌رسد که شیوه‌های جدید درمانی برای این بیماری گسترده هزینه‌زا و ناتوان‌کننده، معرفی گردد.

انفارکتوس پریکارد در دوره قبل، بعد و حین عمل جراحی و استنوز مجدد (در حداقل ۳۰٪ از بیماران) نیز با مشکل مواجه می‌شود. پیشرفت‌های جدید در استفاده از ابزارهای مراقبت از ایجاد آمبولی در بیماران انتخابی، مشکلات مرتبط با آمبولی ضایعات را به حداقل رسانده است، با این وجود، استفاده روتین از چنین ابزاری به علت هزینه‌های بالا و پیچیدگی‌های تکنیکی هنوز انجام‌پذیر نمی‌باشد.^{۷۵ و ۷۶}

مشکل دیگر می‌تواند متعاقب ضایعات غیر عمده ناشی از انجام آنژیوگرافی به وجود آید. انجام مجدد گرافت بای‌پس شریان کرونر به علت دژنراسیون گرافت ورید صافن و پیشرفت بیماری آترواسکلروتیک نیز می‌تواند نسبت به جراحی اولیه با میزان بالاتر مرگ و موربیدیتی به همراه پیامدهای ضعیف‌تر کوتاه مدت و دراز مدت مواجه باشد. تاکنون هیچ کار آزمایشی تصادفی کنترل شده‌ای برای مقایسه انجام مجدد گرافت بای‌پس شریان کرونر با مداخلات پرکوتانئوس برای درمان بیماری گرافت ورید صافن انجام نگرفته است.^{۱۸ و ۲۵-۷۷-۸۰}

Abstract:

Pathophysiology of Aortocoronary Saphenous Vein Bypass Graft Disease

Hasantash S.A. MD^{*}, Bikdeli B. MD^{**}, Kalantarian Sh. MD^{***}, Sadeghian M. MD^{***}
Afshar H. MD^{***}, Tahmsbi Rad M. MD^{****}

Introduction & Objective: Aortocoronary saphenous vein bypass grafting relieves anginal pain in patients with coronary artery disease. However, its effectiveness is limited due to graft failure; the 10-year patency rate is 50%–60%.

Materials & Methods: This article with reviewing of 80 different papers focuses on the pathophysiologic aspects of this widespread, costly, and disabling disease, with emphasis on late graft occlusion and distinctions between arterial and venous atherosclerosis in terms of histology, pathophysiology, and risk factors.

Results: Early, 1-year, and late graft failure may be due to thrombosis, fibrointimal hyperplasia, and atherosclerosis, respectively. There is general agreement that vein graft atherosclerosis differs from arterial lesions in terms of temporal and histological changes. Vein graft atherosclerosis is more rapid, with diffuse concentric changes and a less noticeable fibrous cap, making venous plaques more vulnerable to rupture and subsequent thrombus formation.

Conclusions: Despite progress in understanding the pathophysiology, some aspects of vein graft atherosclerosis need to be clarified. As new research and clinical experience broadens our knowledge of the pathogenesis and pathophysiology of vein graft atherosclerosis, it will not seem farfetched to introduce novel treatment options against this widespread, costly and disabling disease.

Key Words: CABG, Saphenous Vein, Atherosclerosis

^{*} *Professor of Cardiovascular Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Shahid Modares Hospital, Tehran, Iran*

^{**} *Medical Student, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Students' Manager of Credit Vascular Research Center, Tehran, Iran*

^{***} *Medical Student, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Vascular Research Center, Tehran, Iran*

^{****} *General Physician*

References:

1. Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I, Boothroyd D, Brooks MM, Pitt B, et al. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Eng J Med* 1997; 336: 92-9.
2. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, Quinton H, Wennberg D, Shubrooks SJ, et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1008-15.
3. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, et al. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary artery bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 51-8.
4. Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD, Ryan TJ, Arani DT, Isom OW, et al. A comparison of three-year survival after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 63-72.
5. Reul RM. Will drug-eluting stents replace coronary artery bypass surgery? *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 323-30.
6. Ong AT, Serruys PW. Drug-eluting stents: current issues. *Tex Heart Inst J* 2005; 32: 372-7.
7. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents [Review]. *N Engl J Med* 2006; 354: 483-95.
8. Bulkley BH, Hutchins GM. Pathology of coronary artery bypass graft surgery. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 273-80.
9. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10 year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
10. Davis KB, Chaitman B, Ryan T, Bittner V, Kennedy JW. Comparison of 15-year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: a CASS registry study. Coronary Artery Surgery Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1000-9.
11. Tsui JC, Dashwood MR. Recent strategies to reduce vein graft occlusion: a need to limit the effect of vascular damage [Review]. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 202-8.
12. Nwasokwa ON. Coronary artery bypass graft disease [Review]. *Ann Intern Med* 1995; 123: 528-45.
13. Muneretto C, Bisleri G, Negri A, Manfredi J, Metra M, Nodari S, et al. Total arterial myocardial revascularization with composite grafts improves results of coronary surgery in elderly: a prospective randomized comparison with conventional coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108 (Suppl II): 29-33.
14. Dilley RJ, McGeachie JK, Prendergast FJ. A review of the histologic changes in vein-to-artery grafts, with particular reference to intimal hyperplasia [Review]. *Arch Surg* 1988; 123: 691-6.
15. Woodside KJ, Naoum JJ, Torrey RJ, Xue XY, Burke AS, Levine L, et al. Altered expression of vascular endothelial growth factor and its receptor in normal saphenous vein and in arterialized and stenotic vein grafts. *Am J Surg* 2003; 186: 561-8.
16. Kanellaki-Kyparissi M, Kouzi-Koliakou K, Marinov G, Knyazev V. Histological study of arterial and venous grafts before their use in aortocoronary bypass surgery. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 21-30.
17. Szilagyi DE, Elliot JP, Hageman JH, Smith RF, Dall'olmo CA. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: clinical, angiographic and histopathologic observations in femoro-popliteal operations for atherosclerosis. *Ann Surg* 1973; 178: 232-46.
18. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916-31.
19. Waller BF, Roberts WC. Remnant saphenous veins after aortocoronary bypass grafting: analysis of 3,394 centimeters of unused vein from 402 patients. *Am J Cardiol* 1985; 55: 65-71.
20. Davies MG, Hagen PO. Structural and functional consequences of bypass grafting with autologous vein [Review]. *Cryobiology* 1994; 31: 63-70.
21. Johnson JL, van Eys GJ, Angelini GD, George SJ. Injury induces dedifferentiation of smooth muscle cells and increased matrix-degrading metalloproteinase activity in human saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1146-51.
22. He GW. Vascular endothelial function related to cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004; 12: 1-2.
23. Shi Y, O'Brien JE Jr, Mannion JD, Morrison RC, Chung W, Fard A, et al. Remodeling of autologous saphenous vein grafts. The role of perivascular myofibroblasts. *Circulation* 1997; 95: 2684-93.
24. Mills NL, Everson CT. Vein graft failure [Review]. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 562-8.
25. Angelini GD, Passani SL, Breckenridge IM, Newby AC. Nature and pressure dependence of damage induced by distension of human saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 902-7.
26. 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: 204-15.

27. Thatte HS, Khuri SF. The coronary artery bypass conduit: I. Intraoperative endothelial injury and its implication on graft patency. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: S2245-52.
28. Ohta O, Kusaba A. Development of vasa vasorum in the arterially implanted autovein bypass graft and its anastomosis in the dog. *Int Angiol* 1997; 16: 197-203.
29. Rao GN, Berk BC. Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression. *Circ Res* 1992; 70: 593-9.
30. Zou Y, Dietrich H, Hu Y, Metzler B, Wick G, Xu Q. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1998; 153: 1301-10.
31. Barboriak JJ, Pintar K, Van Horn DL, Batayias GE, Kornis ME. Pathologic findings in the aortocoronary vein grafts. A scanning electron microscope study. *Atherosclerosis* 1978; 29: 69-80.
32. Vlodaver Z, Edwards JE. Pathologic changes in aortic-coronary arterial saphenous vein grafts. *Circulation* 1971; 44: 719-28.
33. Bourassa MG, Campeau L, Lespérance J, Grondin CM. Changes in grafts and coronary arteries after saphenous vein aortocoronary bypass surgery: results at repeat angiography. *Circulation* 1982; 65: 90-7.
34. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary artery bypass grafts [Review]. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 878-88.
35. Peykar S, Angiolillo DJ, Bass TA, Costa MA. Saphenous vein graft disease. *Minerva Cardioangiol* 2004; 52: 379-90.
36. Domanski MJ, Borkowf CB, Campeau L, Knatterud GL, White C, Hoogwerf B, et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CABG) trial. Post-CABG Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1877-83.
37. Mehta D, Izzat MB, Bryan AJ, Angelini GD. Towards the prevention of vein graft failure [Review]. *Int J Cardiol* 1997; 62(Suppl 1): S55-63.
38. Brody JI, Pickering NJ, Capuzzi DM, Fink GB, Can CA, Gomez F. Interleukin-1 alpha as a factor in occlusive vascular disease. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 8-13.
39. Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995; 77: 445-65.
40. Zhang L, Peppel K, Brian L, Chien L, Freedman NJ. Vein graft neointimal hyperplasia is exacerbated by tumor necrosis factor receptor-1 signaling in graft-intrinsic cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2277-83.
41. Leask RL, Butany J, Johnston KW, Ethier CR, Ojha M. Human saphenous vein coronary artery bypass graft morphology, geometry and hemodynamics. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 301-9.
42. Butany JW, David TE, Ojha M. Histological and morphometric analyses of early and late aortocoronary vein grafts and distal anastomoses. *Can J Cardiol* 1998; 14: 671-7.
43. Hilker M, Tellmann G, Buerke M, Gloger K, Moersig W, Oelert H, et al. Proliferative activity in stenotic human aortocoronary bypass grafts. *Cardiovasc Pathol* 2002; 11: 284-90.
44. Shi Y, O'Brien JE, Fard A, Mannion JD, Wang D, Zalewski A. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1655-64.
45. Kockx MM, Cambier BA, Bortier HE, De Meyer GR, Declercq SC, van Cauwelaert PA, et al. Foam cell replication and smooth muscle cell apoptosis in human saphenous vein grafts. *Histopathology* 1994; 25: 365-71.
46. Dietrich H, Hu Y, Zou Y, Huemer U, Metzler B, Li C, et al. Rapid development of vein graft atheroma in ApoE-deficient mice. *Am J Pathol* 2000; 157: 659-69.
47. Amano J, Suzuki A, Sunamori M, Tsukada T, Numano F. Cytokinetic study of aortocoronary bypass vein grafts in place for less than six months. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1234-6.
48. Lie JT, Lawrie GM, Morris G Jr. 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: 907-14.
49. Atkinson JB, Forman MB, Vaughn WK, Robinowitz M, McAllister HA, Virmani R. Morphologic changes in long-term saphenous vein bypass grafts. *Chest* 1985; 88: 341-8.
50. Ratliff NB, Myles JL. Rapidly progressive atherosclerosis in aortocoronary saphenous vein grafts. Possible immune-mediated disease. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 772-6.
51. Faria-Neto JR, Chyu KY, Li X, Dimayuga PC, Ferreira C, Yano J, et al. Passive immunization with monoclonal IgM antibodies against phosphorylcholine reduces accelerated vein graft atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Atherosclerosis* 2006; 189: 83-90.
52. van der Wal AC, Becker AE, Elbers JR, Das PK. An Immunocytochemical analysis of rapidly progressive atherosclerosis in human vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 469-73.
53. Silva JA, White CJ, Collins TJ, Ramee SR. Morphologic comparison of atherosclerotic lesions in native coronary arteries and saphenous vein graphs with intracoronary angiography in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1998; 136: 156-63.
54. Sisto T, Yla-Herttuala S, Luoma J, Riekkinen H, Nikkari T. Biochemical composition of human internal mammary artery and saphenous vein. *J Vasc Surg* 1990; 11: 418-22.
55. Cherian SM, Bobryshev YV, Inder SJ, Lord RS, Reddi KH, Farnsworth AE, et al. Involvement of dendritic cells in long-term aortocoronary saphenous vein bypass graft failure. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 508-18.

56. Sharma R, Li DZ. Role of dendritic cells in atherosclerosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006; 14: 166-9.
57. Merrilees MJ, Beaumont B, Scott LJ. Comparison of deposits of versican, biglycan and decorin in saphenous vein and internal thoracic, radial and coronary arteries: correlation to patency. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 7-16.
58. van den Boom M, Sarbia M, von Wnuck Lipinski K, Mann P, Meyer-Kirchrath J, Rauch BH, et al. Differential regulation of hyaluronic acid synthase isoforms in human saphenous vein smooth muscle cells: possible implications for vein graft stenosis. *Circ Res* 2006; 98: 36-44.
59. Pasterkamp G, Virmani R. The erythrocyte: a new player in atheromatous core formation. *Heart* 2002; 88: 115-6.
60. Mautner SL, Mautner GC, Hunsberger SA, Roberts WC. Comparison of composition of atherosclerotic plaques in saphenous veins used as aortocoronary bypass conduits with plaques in native coronary arteries in the same men. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1380-7.
61. Walts AE, Fishbein MC, Sustaita H, Matloff JM. Ruptured atheromatous plaques in saphenous vein coronary artery bypass grafts: a mechanism of acute, thrombotic, late graft occlusion. *Circulation* 1982; 65: 197-201.
62. Castagna MT, Mintz GS, Ohlmann P, Kotani J, Maehara A, Gevorkian N, et al. Incidence, location, magnitude, and clinical correlates of saphenous vein graft calcification: an intravascular ultrasound and angiographic study. *Circulation* 2005; 111: 1148-52.
63. Lardenoye JH, de Vries MR, Lowik CW, Xu Q, Dhore CR, Cleutjens JP, et al. Accelerated atherosclerosis and calcification in vein grafts: a study in APOE*3 Leiden transgenic mice. *Circ Res* 2002; 91: 577-84.
64. Kockx MM, De Meyer GR, Bortier H, de Meyere N, Muhring J, Bakker A, et al. Luminal foam cell accumulation is associated with smooth muscle cell death in the intimal thickening of human saphenous vein grafts. *Circulation* 1996; 94: 1255-62.
65. Shafi S, Palinski W, Born GV. Comparison of uptake and degradation of low density lipoproteins by arteries and veins of rabbits. *Atherosclerosis* 1987; 66: 131-8.
66. Glasz T, Hortovanyi E, Mozes G, Kiss A, Lotz G, Nagy PK, et al. Chlamydia pneumoniae in coronary bypass grafts of redo patients. The concept of the 'adventitial baseline infection'. *Pathol Res Pract* 2004; 200: 609-18.
67. Bartels C, Maass M, Bein G, Malisius R, Brill N, Bechtel JF, et al. Detection of Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus in occluded saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Circulation* 1999; 99: 879-82.
68. 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): 140-3.
69. Qiao JH, Walts AE, Fishbein MC. The severity of atherosclerosis at sites of plaque rupture with occlusive thrombosis in saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Am Heart J* 1991; 122: 955-8.
70. Walts AE, Fishbein MC, Matloff JM. Thrombosed, ruptured atheromatous plaques in saphenous vein coronary artery bypass grafts: ten years' experience. *Am Heart J* 1987; 114: 718-23.
71. Lee RT, Loree HM, Fishbein MC. High stress regions in saphenous vein bypass graft atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1639-44.
72. Pregowski J, Tyczynski P, Mintz GS, Kim SW, Witkowski A, Waksman R, et al. Incidence and clinical correlates of ruptured plaques in saphenous vein grafts: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1974-9.
73. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, Bourassa MG, Kwiterovich P Jr, Wacholder S, 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 Eng J Med* 1984; 311: 1329-32.
74. Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts. Morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 594-600.
75. Senter SR, Nathan S, Gupta A, Klein LW. Clinical and economic outcomes of embolic complications and strategies for distal embolic protection during percutaneous coronary intervention in saphenous vein grafts. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 49-53.
76. Giugliano GR, Kuntz RE, Popma JJ, Cutlip DE, Baim DS; Saphenous Vein Graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) Trial Investigators. Determinants of 30-day adverse events following saphenous vein graft intervention with and without a distal occlusion embolic protection device. *Am J Cardiol* 2005; 95: 173-7.
77. Aggarwal A, Terrien EF, Terrien CM Jr. Treatment of totally occluded saphenous vein grafts using self-expanding stents. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 373-6.
78. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Taylor PC, Goormastic M, Peper W, et al. Fifteen hundred coronary reoperations. Results and determinants of early and late survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 847-59.
79. Depre C, Havaux X, Wijns W. Pathology of restenosis in saphenous bypass grafts after long-term stent implantation. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 378-84.
80. Foster ED. Reoperation for coronary artery disease [Review]. *Circulation* 1985; 72(Suppl V): 59-64.