

Safen Ven Hazırlanmasında Sodyum Nitroprussid ve Papaverin Kullanımı

USE OF SODIUM NITROPRUSSIDE AND PAPAVERINE SOLUTION IN PREPARATION OF SAPHENOUS VEIN

Ömer Çakır, Ahmet Oruç, Kemalettin Erdem, *Fetin Yıldız, Nesimi Eren

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Diyarbakır
*Diyarbakır Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, Diyarbakır

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı safen venlerde sodyum nitroprussid ve papaverin kullanımı ile olan endotel hasarını karşılaştırmaktır.
Materyal ve Metod: On hastadan alınan safen venler 4 eşit parçaya bölündü. Grup 1'de (Kontrol grubu) safen venler heparinize laktatlı ringer solüsyonunda 20 mmHg basınçla, Grup 2'de (Laktatlı Ringer grubu) 80 mmHg basınçla şişirildi. Grup 3'de (Sodyum nitroprussid grubu) safen venler sodyum nitroprussidli heparinize laktatlı ringer solüsyonunda, Grup 4'de (Papaverin grubu) ise papaverinli heparinize laktatlı ringer solüsyonunda 80 mmHg basınçlarla şişirildi. Parçalar ilgili solüsyonlarda oda ısısında bir saat bekletildi. Tüm safen venler ışık mikroskobu ile endotel ve media hasarı yönünden incelendi ve 0 ile 3 arasında skorlandı.
Bulgular: Ortalama skorlar Grup 1'de 0.7 ± 0.82 , Grup 2'de 1.3 ± 0.67 , Grup 3'de 2.0 ± 0.66 ve Grup 4'de 1.1 ± 0.87 olarak bulundu. Sodyum nitroprussid grubunda skorun diğerlerinden daha iyi olduğu tespit edildi.
Sonuç: Çalışmamızın sonucu olarak, safen ven saklama solüsyonuna sodyum nitroprussid eklenmesinin endoteli daha iyi koruduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Sodyum nitroprussid, papaverin, endotel hasarı, safen ven

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2004;12:35-39

Summary

Background: The aim of this study was to compare the endothelial damage in saphenous veins created with sodium nitroprusside and papaverine.

Methods: Human saphenous vein graft was obtained from ten patients and then divided into four equal parts. Saphenous vein grafts were distended in the heparinized lactated ringer's solution at pressure not exceeding 20 mmHg in Group 1 (Control group), and distended 80 mmHg in Group 2 (Lactated Ringer's group). Saphenous vein grafts were distended in the heparinized lactated Ringer's solution containing papaverine at pressure not exceeding 80 mmHg in Group 3 (Papaverine group), and distended at same pressure in the heparinized lactated Ringer's solution containing sodium nitroprusside in Group 4 (Sodium Nitroprusside group). Vein segments were stored in these solutions at room temperature for one hour. All saphenous vein segments were examined under light microscope for loss of the endothelium and damage to the media and scored from 0 to 3.

Results: The mean scores were 0.7 ± 0.82 in Group 1, 1.3 ± 0.67 in Group 2, 2.0 ± 0.66 in Group 3 and, 1.1 ± 0.87 in Group 4. Score in sodium nitroprusside group was found to be significantly better than the others.

Conclusions: Our results show that supplementation of sodium nitroprusside to the preservation solution preserves the endothelium.

Keywords: Sodium nitroprusside, papaverine, endothelial injury, saphenous vein

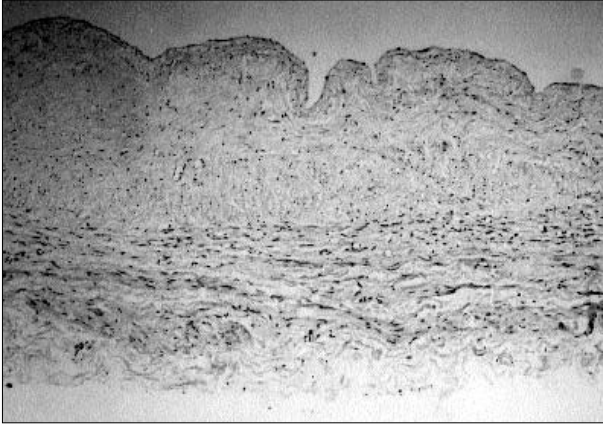
Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2003;11:35-39

Giriş

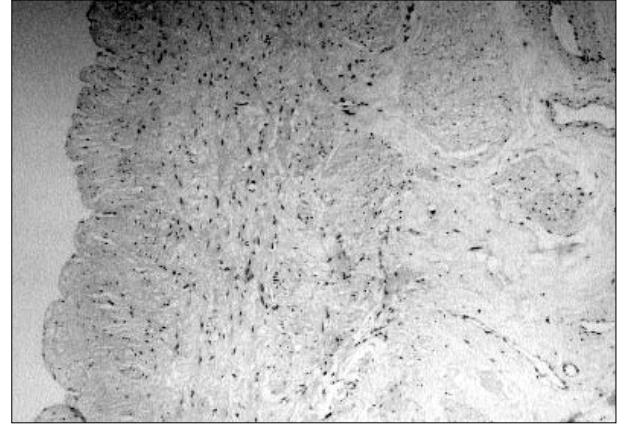
Greft yetersizliği koroner arter bypass cerrahisi sonrası tekrarlayan anjinanın en önemli sebeplerindedir. Arteriyel greftlerin giderek artan bir oranda kullanılmasına rağmen safen ven hala koroner arter bypass cerrahisinde en sık kullanılan greftlerden biridir. Bununla beraber safen venin uzun süreli açık kalma oranı internal torasik arterle karşılaştırıldığında düşüktür. Safen ven greftinde tıkanma oranı ilk yıl için %10 ile %26 arasındadır. On yıl sonra bu greftlerin %50'si tıkalıdır ve hala açık olan %50'sinde de belirgin aterosklerotik değişiklikler vardır [1-3]. Safen venin hazırlanması esnasında

oluşan hasar da greft yetmezliğine sebep olabilir. Aşırı cerrahi manüplasyon, yüksek basınçla şişirmek, bazı antispastik ajanların zarar verici etkileri, uygunsuz solüsyonlarla şişirmek ve bu solüsyonlarda bekletmek safen ven de endotel ve media hasarı oluşturur. Endotel hasarı trombosit ve lökosit adhezyonuna ve sonuçta greft trombozuna sebep olur. Ayrıca düz kas hücre proliferasyonunu uyarır, bu da aterosklerozisi hızlandırır [4].

Safen venin hazırlanmasında oluşan spazmı yenmek için papaverin, verapamil, nitroglicerine gibi çeşitli vasodilatörler kullanılmıştır. Bunlarla spazmı önlemek ve yüksek basınçla şişirme ihtiyacını azaltmak amaçlanmıştır. Fakat bunların



Şekil 1. Papaverin grubu. Endotelde ileri derecede desküamasyon, intima ve mediada ödem izlenmektedir (Hematoksilin-Eosin x 100).



Şekil 2. Sodyum nitroprussid grubu. Endotelde minimal hasar, intima ve mediada hafif düzeyde ödem izlenmektedir (Hematoksilin-Eosin x 100).

Tablo 1. Grupların karşılaştırılması.

Gruplar	Skorlar	P
I-II	0.7 ± 0.82 - 1.3 ± 0.67	0.014
I-III	0.7 ± 0.82 - 2 ± 0.66	0.004
I-IV	0.7 ± 0.82 - 1.1 ± 0.87	0.046
II-III	1.3 ± 0.67 - 2 ± 0.66	0.008
II-IV	1.3 ± 0.67 - 1.1 ± 0.87	0.05
III-IV	2 ± 0.66 - 1.1 ± 0.87	0.007

hiçbirinin greft açık kalma oranı üzerine olumlu etkisi kesin değildir [5,6]. Nitrik oksit (NO) endotel tarafından oluşturulan en önemli anti-aterosklerotik ajanlardan biridir. Safen vende aterosklerotik değişikliklerin oranının yüksek oluşu bu greftte endotelde oluşan nitrik oksit üretiminin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur [7,8]. Bizim bu çalışmada amacımız güçlü bir nitrik oksit donörü olan sodyum nitroprussidin ve sık kullanılan bir vazodilatör olan papaverinin safen ven greftinde vazodilatör olarak kullanımlarının endotel üzerine olan etkilerini ışık mikroskopisi ile incelemek ve oluşan endotel hasarlarını karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde Ekim 2002 - Aralık 2002 tarihleri arasında elektif koroner bypass ameliyatı yapılan ardışık 10 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalar işlem konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Sonuçlar çift kör yöntemle bağımsız iki uzman tarafından değerlendirilerek endotel hasarı derecelendirildi. Tüm işlemler tek bir cerrah tarafından gerçekleştirildi. Safen ven hazırlama işlemi klasik metotla yapıldı. Safen ven medial malleolun hemen proksimalinden bulundu, cilt insizyonu safen ven trasesi boyunca yapılarak ven tümüyle açığa çıkartıldı. Safen ven ve yan dalları travmatize edilmeden dikkatlice disseke edilerek etraf dokulardan ayrıldı, yan dalları 4/0 ipek ile bağlandı. 10 cm'lik bir safen ven çıkartılarak 2-2.5 cm uzunlukta 4 parçaya bölündü ve her bir parça karşılaştırması yapılacak solüsyonların içine konuldu, 10'ar örnekten oluşan

dört grup oluşturuldu. Karşılaştırması yapılacak solüsyonlarla doldurulan 50 mL'lik enjektörün ucuna üçlü musluk takıldı. Safen ven parçaları kanüle edildi ve bu kanul üçlü musluğun ucuna takıldı. Üçlü musluğun diğer ucu basıncı kaydedebilmek amacıyla transduser aracılığı ile monitöre (Nihon Kohden) aktarıldı. Safen ven parçaları kontrol grubunda 20 mmHg diğer gruplarda 80 mmHg basınçla 2 dakika süre ile şişirildi. Basınç uygulamalarından sonra tüm venler ışık mikroskopisinde (Olimpus BX50) incelenmek üzere hazırlandı.

Grup 1 (Kontrol grubu)

Safen venler heparinli laktatlı Ringer solüsyonu ile (100 mL laktatlı Ringer solüsyonu içine 1000U heparin) 20 mmHg basınçla 2 dakika süre ile şişirildi, ardından aynı solüsyonda 1 saat bekletildi.

Grup 2 (Laktatlı Ringer grubu)

Safen venler heparinli laktatlı Ringer solüsyonu ile (100 mL laktatlı Ringer solüsyonu içine 1000 U heparin) 80 mmHg basınçla 2 dakika süre ile şişirildi, ardından aynı solüsyonda 1 saat bekletildi.

Grup 3 (Papaverin grubu)

Safen venler heparinli laktatlı Ringer solüsyonu ile (100 mL laktatlı Ringer solüsyonu içine 1000 U heparin ve 12 mg papaverin) 80 mmHg basınçla 2 dakika süre ile şişirildi, ardından aynı solüsyonda 1 saat bekletildi.

Grup 4 (Sodyum Nitroprussid grubu)

Safen venler heparinli laktatlı Ringer solüsyonu ile (100ml laktatlı Ringer solüsyonu içine 1000 U heparin ve 50 mg Sodyum Nitroprussid) 80 mmHg basınçla 2 dakika süre ile şişirildi, ardından aynı solüsyonda 1 saat bekletildi.

Işık Mikroskopisi İncelemesi

Safen ven greft örnekleri %10 formaldehit solüsyonunda tespit edildikten sonra yükselen alkol serilerinden, ksilol ve parafinden geçirilerek takip işlemi tamamlandı. Damar duvarının tamamının görülebileceği şekilde parafine gömülerek bloklandı. Bloklardan hazırlanan 4 mikron

kalınlığındaki kesitler ışık mikroskopik değerlendirme amacıyla hematoksilin-eosin yöntemi ile boyanarak Olympus BX50 mikroskopunda değerlendirildi, skorlandı ve fotoğraflandı.

Patolojik hasar endotelial hücre kaybı, açığa çıkan bazal lamina, intimal ve medial ödem dikkate alınarak skorlandı: 0 = hasar yok; 1 = hafif hasar (endotelde hafif desküamasyon, bazal laminada minimal açığa çıkma); 2 = orta hasar (endotelde orta şiddette desküamasyon, intima ve mediada ödem), 3 = şiddetli hasar (endotelde ileri derecede desküamasyon, ileri derecede ödem) şeklinde skorlandı.

Dört gruptan elde edilen patolojik bulgular skorlandı ve ortalama değer bulundu. Veriler ortalama değerler \pm standart sapma ile ifade edildi. Non-parametrik Friedman testi ile 4 grup karşılaştırıldı. Wilcoxon testi ile gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı. *P* değeri 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Grup 1 (Kontrol grubu)

Işık mikroskopisinde belirgin patoloji saptanmadı. Patolojik hasar skoru 0.7 ± 0.82 olarak tespit edildi.

Grup 2 (Laktatlı Ringer)

Işık mikroskopisinde endotelde hafif hasar, bazal laminada minimal açığa çıkma ve mediada hafif ödem tespit edildi. Patolojik hasar skoru 1.3 ± 0.67 olarak tespit edildi.

Grup 3 (Papaverin grubu)

Işık mikroskopisinde endotel düzeyinde belirgin desküamasyon ve bazal laminada açığa çıkma gözlemlendi. İntima ve mediada şiddetli ödem görüldü. Patolojik hasar skoru 2 ± 0.66 olarak tespit edildi (Şekil 1).

Grup 4 (Na-Nitroprussid grubu)

Işık mikroskopisinde endotelde yer yer hafif düzeyde desküamasyon, bazal laminada minimal açığa çıkma, intima ve mediada hafif ödem görüldü. Patolojik hasar skoru 1.1 ± 0.87 olarak tespit edildi (Şekil 2).

Nonparametrik Friedman testi ile her 4 grup karşılaştırıldığında gruplar farklı bulundu ($p < 0.001$). Gruplar ikili karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile diğer 3 grup arasında endotel ve media hasarı açısından önemli farklar bulundu. Endotel ve media hasarı bakımından kontrol grubuna en yakın gruplar Na-Nitroprussid ve Ringer Laktat grupları olarak bulundu. Papaverin grubunda ise daha fazla hasar olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Tartışma

Değişik cerrahi yöntemler ve farmakolojik ajanların kullanımına rağmen koroner arter bypass cerrahisinde ven greft açık kalma oranı nispeten zayıftır ve önemli bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Postoperatif birinci ayda trombotik tıkanma greft yetersizliğinin ana sebebidir. Cerrahi esnasında olan endotel hücre kaybı ve medial hasar ile arteriyelize vendeki hemodinamik değişiklikler bu olaya katkıda bulunur. Venin intimasında düz kas hücrelerinin ve ekstrasellüler matriksin artması olarak tanımlanan neointimal hiperplazi ilk

bir yılda venöz greftlerde olan en önemli sorundur. İntimal hasarın düz kas hücre proliferasyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Birinci yıldan sonra ise greft yetersizliğinin ana sebebi aterosklerozdur [8,9].

Safen ven greftlerindeki yetersizliğin yüksek olmasına sebep olan birçok faktör vardır. Bunlardan venin arteriyel basınca maruz kalması ve ven duvarına kan akımını sağlayan vazo vazorumların kesintiye uğraması önleyemeyeceğimiz faktörlerdendir. Bunun yanında veni uygun solüsyonlarla şişirmek ve bekletmek, hazırlama esnasında aşırı distansiyondan kaçınmak da önenebilir faktörlerdendir. Aşırı distansiyon ven duvarında dejeneratif değişikliklere ve endotel hasarına sebep olmaktadır. Oluşan endotel hasarı o bölgede trombosit ve fibrin birikimi ile tromboza zemin hazırlar. Aynı zamanda trombositlerden açığa çıkan büyüme faktörü subintimal dokuda düz kas hücre proliferasyonuna ve lümen çapının daralmasına sebep olur. Bu olaylar uzun sürede ven duvarında lipid birikimini artırarak greft aterosklerozunu hızlandırır [8,10]. Eğer ven duvarında şiddetli vazospazm varsa bunu düşük basınçla açmak zor olabilir ve yüksek basınç uygulamak gerekebilir. Bunu önlemek veya spazmı yenmek için veni hazırlama esnasında uygun farmakolojik ajanlar kullanılabilir. Biz bu çalışmamızda sık kullanılan bir vazodilatör olan papaverinle sodyum nitroprussidin endotel üzerine etkisini histopatolojik olarak karşılaştırdık.

Ven greftlerinde minimal endotelial hasar için infüzyon basıncının 100 mmHg'yi aşmaması tavsiye edilmektedir [9,11]. Catinella ve arkadaşları [12] heparinize elektrolit solüsyonuna papaverin ekleyerek ve veni 80 mmHg'ya kadar şişirerek safen venini hazırlamışlar ve erken dönemde greft açık kalma oranını yüksek bulmuşlardır. Yine köpek ve tavşanlarda yapılan bir çalışmada, Haudenschild ve arkadaşları [13] 100 mmHg'nin altında basınç ve eksternal papaverin uygulayarak endotelin korunduğunu göstermişlerdir. Bu bulgulardan dolayı çalışmamızda venlere 80 mmHg basınç uygulandı. Papaverin kullanımının ven duvarında prostasiklin seviyesini azalttığı ve ultrastrüktürel hasara sebep olduğu da bildirilmiştir [14]. Papaverin asit pH'dadır ($pH = 2$). Safen ven spazmını yenmek için safen şişirilen solüsyonlara farmakolojik maddeler eklendiğinde pH'ın fizyolojik sınırlarda olup olmadığı kontrol edilmelidir [15]. Papaverinin bu özelliğinden dolayı alternatif vazodilatörler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda, Quist ve arkadaşlarının [16] endotelial hasarın minimal olduğu seviye olarak bildirdikleri papaverin oranı esas alındı (60 mg papaverin/500 mL elektrolit solüsyonu).

Nitrik oksit ven greft yetersizliğinin önlenmesinde önemli rol oynar. Onun vazodilatasyon, antiplatelet aktivite, neointimal hiperplazi ve aterosklerozisde önemli rolü vardır. Nitrik oksit siklik guanosin 5-monophosphate (cGMP) oluşumunu artırır. Guanosin 5-monophosphate artışı vazodilatasyona ve trombosit agregasyonunun inhibisyonuna sebep olur. Bunlara ilave olarak nötrofillerin endotel yüzeyine adhezyonunu azaltır. Nitrik oksitin serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırarak hücre koruyucu etki yaptığı da gösterilmiştir. Nitrik oksit düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederek neointimal hiperplaziyi de sınırlar [9]. Kown ve arkadaşları [17] L-arginin ile ven greftlerinde NO seviyesinin arttığını ve neointimal hiperplazinin azaldığını göstermişlerdir. Cerrahi manüplasyonla travmatik endotelial hücre kaybı sonucu

NO'nun biyolojik etkileri kaybolur ve endotelial hücre hasarı ateroskleroza başlatan olaylardan biridir. Çalışmamızda güçlü bir NO donörü olan sodyum nitroprussidi 0.5 mg/mL dozunda kullandık [18,19]. En az endotel hasarını 20 mmHg basınçla şişirilen kontrol grubunda elde ettik. Bununla beraber 80 mmHg basınç uygulanan gruplar içinde, endotel ve media hasarının papaverin grubunda daha fazla olduğunu, sodyum nitroprussid grubunda ise belirgin derecede daha az olduğunu ışık mikroskobu ile tespit ettik ($p = 0.007$).

Ven greft trombozunun ve neointimal hiperplazinin önlenmesinde greftin koruma solüsyonlarında ne kadar süre bekletileceği ve solüsyonun içeriğinin ne olacağı da tartışmalıdır. Heparinize tam kan ve elektrolit solüsyonlarında, serum fizyolojik ve ringer laktat gibi, bekletilen safen vende endotel hücrelerinde morfolojik ve fonksiyonel bozulma tespit edilmiş ve fonksiyonel bozulmanın bir süre devam ettiği gösterilmiştir [9]. Ototolog kanın safen ven için iyi bir preservasyon solüsyonu olduğu yönünde yayınlar vardır. Ven endoteli lümende bulunan kandan oksijenlenmektedir, bunun için safen venin oksijensiz sıvılar içinde saklanması endotele hasar verdiği ve arteriyelize kanın ven greftleri için en iyi ortamı oluşturduğu bildirilmektedir. Safen vene basınç uygulanması endotel hasarına sebep olduğu için, basınçla şişirilmemiş ve kanda bekletilen safen venlerin iyi sonuçları verdiği bulunmuştur [20-22]. Bununla beraber kan trombosit, fibrin, lökosit ve diğer protrombotik maddelerden zengindir. Kan ile hazırlanan ven endotelinde fibrin, trombosit ve lökosit agregatlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir [12]. Kan şekilli elemanlarının endoteldeki hasarlı bölgelerle teması tromboza sebep olabilir. Laktatlı Ringer ve diğer dengeli elektrolit solüsyonlarının kullanımının endotel korunmasında sonuçları daha iyidir [15,21]. Bu gibi solüsyonların kullanımı ile kanın potansiyel yan etkilerinden de kaçınılmış olur. Bununla beraber serum fizyolojik asit pH'da olduğu için endotelial disfonksiyona, hücre kaybına, ödeme sebep olur ve bunların ven duvarında geç dönemde patolojik değişikliklere yol açabileceği de bildirilmiştir [20]. Literatürde safen venin saklama solüsyonlarında 1 saat bekletilmesinin iyi tolere edildiği gösterilmiştir [21].

Saklama solüsyonlarının ısısının ven greft koruması üzerine etkisi üzerinde detaylı çalışmalar yapılmıştır [9,13]. Bu çalışmaların tümünün sonuçları normotermik veya oda ısısında ven greftini bekletmeyi desteklememesine rağmen, ven greftinin +4°C'de bekletilmesinin endotelde hasar oluşturduğu konusunda fikir birliği vardır. Solberg ve arkadaşları [23] venin +4°C solüsyonda bekletilmesi ile endotelial hücre disfonksiyonunda önemli artış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında endotel hücrelerinde +4°C'de %18, 20°C'de ise %4 kayıp gözlemlemişlerdir. Bu çalışmadan normotermik solüsyonlarla endotel hasarının daha az olduğu görülmektedir. Lawrie ve arkadaşları [21] da normotermik veya oda ısısında dengeli elektrolit solüsyonlarının kullanımı ile bu sonucu destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir. Biz de çalışmamızda bu literatür bilgileri ışığında oda ısısında heparinli laktatlı Ringer solüsyonu kullandık ve safen venlerini 1 saat bu solüsyonlarda beklettik. Bu çalışmamızda sonuç olarak, safen ven greftlerinin hazırlanmasında solüsyonlara sodyum nitroprussid eklenmesinin endotel hasarını azaltacağı ve bunun da greft açık kalma oranını olumlu etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass graft. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:248-58.
2. Fitzgibbon GM, Leach AJ, Keon WJ, Burton JR, Kafka HB. Coronary bypass graft fate. Angiographic study of 1, 179 vein grafts early, one year, and five years after operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:773-8.
3. Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjelbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes of internal mammary artery and saphenous vein in two consecutive series of patients 10 years after operation. Circulation 1984;70:208-12.
4. Liu Z, Liu X, Yim A, He G. Direct measurement of nitric oxide release from saphenous vein: Abolishment by surgical preparation. Ann Thorac Surg 2001;71:133-7.
5. Hausmann H, Merker HJ, Hetzer R. Pressure controlled preparation of the saphenous vein with papaverine for aortocoronary venous bypass. J Card Surg 1996;11:155-62.
6. Roubos N, Rosenfelt FL, Richards SM, Conyers RA, Davis BB. Improved preservation of saphenous vein grafts by the use of glyceryl trinitrate-verapamil solution during harvesting. Circulation 1995;92:31-6.
7. Verma S, Lovren F, Dumont AS, et al. Tetrahydrobiopterin improves endothelial function in human saphenous veins. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:668-71.
8. Tsui JCS, Souza DSR, 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;35:356-62.
9. Shuhaiber JH, Evans N, Massad MG, Geha AS. Mechanisms and future directions for prevention of vein graft failure in coronary bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:387-96.
10. He G, Rosenfeldt FL, Angus JA. Pharmacological relaxation of the saphenous vein during harvesting for coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1993;55:1210-7.
11. Karabulut H, Karabulut O, Arbak S ve ark. Koroner bypass cerrahisinde kullanılan safen veninin hazırlanmasında endotel hasarı: Işık ve elektron mikroskopik inceleme. Türk Kardiol Dern Arş 1988;26:416-24.
12. Catinella FP, Cunningham JN, Srungaram RK, et al. The factors influencing early patency of coronary artery bypass vein grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1982;83:686-700.
13. Haudenchild CC, Gould KE, Quist WC, LoGerfo FW. Protection of endothelium in vessel segments excised for grafting. Circulation 1981;64:101-7.
14. Roberts AJ, Hay DA, Mehta JL, et al. Biochemical and ultrastructural integrity of the saphenous vein conduit during coronary artery bypass grafting. Preliminary results of the effect of papaverine. J Thorac Cardiovasc Surg 1984;88:39-48.
15. Willerson JT. Techniques of myocardial revascularization. In: Edmunds LH, ed. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill, 1997:481-534.
16. Quist WC, Haudenschild CC, LoGerfo FW. Qualitative microscopy of implanted vein grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:671-7.

17. Kown MH, Yamaguchi A, Jahncke CL, et al. L-arginine polymers inhibit the development of vein graft neointimal hyperplasia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:971-80.
18. He GW, Yang CQ. Comparison of nitroprusside and nitroglycerin in inhibition of angiotensin II and other vasoconstrictor-mediated contraction in human coronary bypass conduits. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:361-7.
19. Us MH, Pekediz A, Çınar K ve ark. Safen ven grefti hazırlanmasında endotelin nitroprussid ile korunması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2001;9:105-8.
20. Barner HB. Endothelial preservation in human saphenous veins harvested for coronary grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:148-50.
21. 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.
22. Hoover EL, Ross M, Fani K, et al. Biochemical and histopathologic comparison between blood and saline storage of canine veins. *J Vasc Surg* 1988;7:543-8.
23. Solberg S, Larsen T, Jorgensen L, Sorlie D. Cold-induced endothelial cell detachment in human saphenous vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;28:571-5.