

KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR / CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH STUDIES

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN ARTERİYOVENÖZ FİSTÜLLERDE
EXTERNAL RADYOTERAPİNİN VENÖZ İNTİMAL HİPERPLAZİYE ETKİSİ**

**THE EFFECT OF EXTERNAL RADIOTHERAPY ON VENOUS INTIMAL
HYPERPLASIA IN EXPERIMENTAL ARTERIOVENOUS FISTULAE**

Gülsen ERSOY*, Atilla SARAÇ**

Kastamonu Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi*, Samsun Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi**

Özet

Amaç: Organizmada hiperplastik gelişimleri azaltan radyoterapinin, yine bir hiperplastik ve proliferatif gelişim olan intimal hiperplaziyi de azaltıcı etkisi olabilir. Arteriyovenöz fistüllerde vendeki intimal hiperplaziye external uygulanan 2000 cGy radyoterapinin etkisi bu çalışmada araştırılmıştır.

Yöntem: Bu amaçla femoral arteriyovenöz anastomoz oluşturulan 20 adet tavfana ameliyat sonrası ilk 24 saat içinde 2000 cGy external radyoterapi verilmiştir. Bunların 10 tanesinde 28 gün sonra (grup 2); 10 tanesinde 3 ay sonra (grup 4) kontrol grupları olan Grup (1 ve 3) e göre okuler mikrometrik düzeyde intimal hiperplazi gelişiminin farkı araştırılmıştır.

Bulgular: Grup 2 de kontrol grubu olan grup 1'e göre fark $p < 0.05$ değeri ile istatistiksel olarak anlamlı; grup 4'de ise kontrol grubu olan grup 3 'e göre fark $p > 0.05$ değeri ile istatistiksel olarak anlamsız görülmüştür.

Sonuç: Arteriyovenöz fistüllere ilk 24 saat içinde verilen external radyoterapinin, venöz intimal hiperplaziyi erken dönemde azalttığı; geç dönemde azaltsa da bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Arteriyovenöz fistüllerde external radyoterapinin geç dönem etkilerinin konuyla ilgili çok az yaygın olması nedeniyle, deneysel olarak desteklenmesi kanısındayız. (Damar Cer Der 2008;17(1):13-19).

Anahtar Kelimeler: İntimal Hiperplazi, External radyoterapi, Arteriyovenöz fistül

Abstract

Purpose: To investigate the impact of radiation therapy, administered to break the hyperplastic chain of events in the organism, on intimal hyperplasia which is also a hyperplastic and proliferative event.

Methods: The effect of external radiotherapy at a dose of 2000 cGy on intimal hyperplasia in an arteriovenous fistula vein anastomosis in the artery system was investigated. Therefore, a total of 20 rabbits induced with femoral arteriovenous anastomosis were administered with 2000 cGy external radiation therapy within the first 24 hours following surgery. Of those, four groups were formed. While Group 1 and 3 were the controls; Group 2 was formed on day 28 with 10 subjects and Group 4 was formed on day 90, also with 10 subjects.

Results: Group 2 and 4 were compared against the control groups (Group 1 and 3) in terms of intimal hyperplasia development at ocular micrometric level. While the difference between Group 2 and the control group (Group 1) was statistically significant with a p value of < 0.05 ; the difference between Group 4 and the control group (Group 3) was not observed to be statistically significant with a p value of > 0.05 .

Conclusion: It was observed that 2000 cGy single dose external radiotherapy administered within the first 24 hours following arteriovenous fistulae formation decreased venous intimal hyperplasia significantly. Although it had a decreasing effect in the long-term as well, the effect was not statistically significant. We maintain that further experimental studies should be carried out, as there are few studies investigating the late stage effects of external radiotherapy in patients with arteriovenous fistulae. (Turkish J Vasc Sur 2008;17(1):13-19).

Key Words: Intimal hyperplasia, external radiotherapy, arteriovenous fistula

Dr. Gülsen ERSOY

Kastamonu Devlet Hastanesi,
e-mail: gg.ersoy@hotmail.com
Tel: 0 532 667 51 12

GİRİŞ

İntimal hiperplazi ilk kez 1906 yılında Carrel ve Guthrie tarafından tanımlanmıştır. Carrel yazısında arteriyel dolanma yapıldıktan sonra ven greft anastomozundan birkaç gün sonra anastomoz dikisi hattında normal endotelyumdan farklı görüldüğü bu yapıyı " intimada hiperplazi " şeklinde yorumlamıştır⁽¹⁾.

1960 yılında ilk kez Brescia ve Cimino tarafından otogen, subkutan arteriyovenöz fistül oluşturulması ile hemodiyaliz hastalarında diyalize girilmeden önce yeni bir yol oluşturulmuştur. İntimal hiperplazi gelişimi bu arteriyovenöz fistüllerde hemodiyalize alınış sırasında venin kalınlaşması arteriyelize olması şeklinde kalın hemodiyaliz iğneleri ile girilmesini kolaylaştırır⁽²⁾. Fakat ne yazık ki, intimal hiperplazi gelişimi bir kez başladıktan sonra zaman devam etmekte ve istenen belirli sonuçlar içinde kalamamaktadır.

Klinik ve deneysel olarak yapılan çalışmalarda, arteriyovenöz implantasyondan sonra ilk 24 saat içinde ven greft mediyasında düz kas hücre proliferasyonunun başladığı bu olayın 2. günde pik yapıldığı ve 14. günde de tam olarak gözlemlenebildiği gösterilmiştir^(3,4,5,6,7,8). Growth faktörler bu proliferasyon fazları ile birlikte hücre migrasyonunun da en önemli düzenleyicileridir^(9,10,11,12).

Growth faktörlerin intimal hiperplaziyi tek başlarına bastırıp uyandırmaları fikri oldukça basit gibi gözükse de arteriyovenöz fistüllerde bu olay tek başına intimal hiperplaziyi açıklamaya yeterli değildir. Arteriyovenöz fistüllerde özellikle anastomotik bölgede gelişen intimal hiperplazi daha çok ven duvar gerilimi ve akım özellikleri ile ilgili hemodinamik değişiklikler sonucu oluşur⁽¹³⁾. Ven greft düflük akımlı ve düflük basınçlı venöz ortamdan, yüksek akımlı ve yüksek basınçlı arteriyel akıma çevrildiği zaman intimal hiperplazi gelişiminde bastırılır. Venöz dolanımdan daha hızlı fakat arteriyel dolanımdan daha yavaş bu anormal ve ven duvarının elastik olmadığı ve daha önce hiç karşılaşmadığı ne arteriyel ne de venöz olan bu acayip

dolanım ven duvarının oldukça kalındır. Bu şekilde arteriyel dolanma implante edilen ven, tek bir arter gibi davranamaz. Ven her ne kadar arteriyel olmaya çalışsa da bu doğal olmayan gelişim greft tıkanıklığı ve ateroskleroza kadar giden intimal hiperplazi gelişimi şeklinde sonlanır^(13,14,15,16). Özellikle kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hemodiyalize girilmeden önce açılan arteriyovenöz fistüllerde gelişen bu olay fistül stenozu olarak istenmeyen şekilde karşımıza çıkar.

Vasküler intimal hiperplaziden sorumlu olan migrasyon ve proliferasyona radyoterapi; hücre siklus fazlarında etki eder. External radyoterapi organizmada birçok hiperplastik olayları önlemekte etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin keloid ; yatık olan yetmişlerde cilt hasarına karşı gelişen bir hiperplastik olumdur. Bunun gibi hiperplastik skar dokuları 2000 cGy gibi external radyoterapi dozları ile önlenmektedir⁽¹⁷⁾. İntimal hiperplazinin düz kas hücrelerinin kitlesel şekilde büyümesi ve ekstrasellüler matriksin artışı şeklinde olduğu düşünülürse bu proliferatif neointima, external radyoterapi ile de azalabilmelidir.^(18,19). Bu çalışmanın amacı da kronik böbrek yetmezlikli hastalarda açılmı olan arteriyovenöz fistüllerde, fistül stenozu olarak karşımıza çıkan istenmeyen bu duruma radyoterapinin azaltıcı yönde etkisini araştırmaktır.

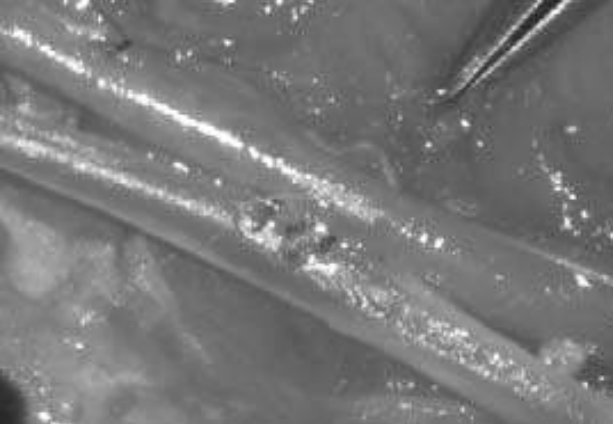
HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada 15.12.2003 - 15.04.2004 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinde etik kurul kararı alınarak gerçekleştirildi.

Deneysel hayvan modeli:

Araçları 2-3 kg. arasında ağırlığı 40 adet beyaz Yeni Zelandiya cinsi tavşan çalışmada kullanıldı. Tavşanlar 10'arlı gruplar halinde toplam 4 gruba ayrıldı. Deneklere kilogram başına 50 mgr. ketamin hidroklorür; yine kilogram başına 2 mgr xylazine hidroklorür intramusküler olarak yapılarak genel anestezi verildi.

Ameliyat edilen 40 tavfanda da sağ taraf femoral bölge kullanıldı. Tüm tavflanlara cilt altı evresinde iken 150 U / kg heparin intravenöz antikoagulan olarak ve 10 mgr / kg hesabı ile Cefazolin intramusküler profilaktik antibiyotik olarak yapıldı. Kullanılan mikrocerrahi mikroskobu Zeiss marka olup tüm mikrovasküler anastomozlar bu mikroskopta ve 40 büyültmede yapılmıştır. Daha sonra 10 / 0 prolene suturler kullanılarak her düğüm için tek tek suture tekniği ve her anastomoz için 6 düğüm kullanılarak tüm femoral arteriyovenöz fistül anastomozları side to side olarak standart şekilde yapıldı (resim 1).



Resim 1: Anastomozun bitmiş hali.

Çalışma Dizaynı:

Grup 1-Kontrol grubu 1.ay (n=9):

Anastomozdan 1 ay sonra bakılan intimal hiperplazi derecesi histopatolojik olarak grup 2'ye göre kıyaslandı.

Grup 2-Radyoterapi alan 1 ay sonra intimal hiperplazi bakılan grup (n=10):

Anastomozdan sonra ilk 24 saat içinde 2000 cGy external radyoterapi verildi; 1 ay sonra grup 1'e göre intimal hiperplazi gelişimi histopatolojik olarak kıyaslandı.

Grup 3-Kontrol grubu 3.ay (n=9):

Anastomozdan sonra radyoterapi verilmeden gelişecek olan intimal hiperplazi gelişimi grup 4 ile kıyaslanmak üzere, 3 ay sonra histopatolojik olarak bakılmak için bekletildi.

Grup 4-Radyoterapi alan 3 ay sonra intimal hiperplazi bakılan grup (n=10):

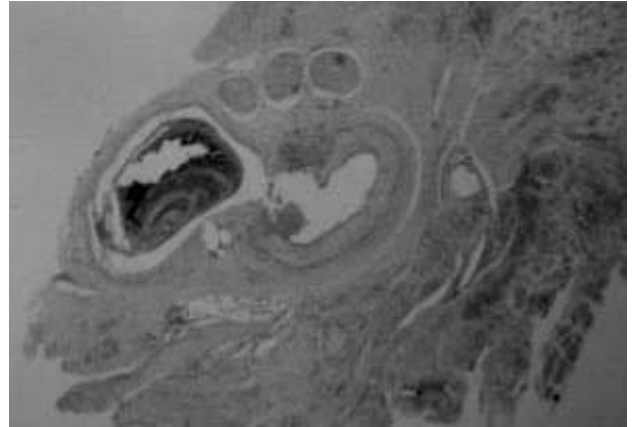
Anastomozdan sonra ilk 24 saat içinde 2000 cGy external radyoterapi verildi grup 3'le kıyaslanmak üzere tavflanlar 3 ay bekletildi.

Eksternal radyoterapi protokolü:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Cerrahi Araştırma Merkezinden alınan Radyasyon Onkolojisi Merkezine getirilen deneklere aynı şekilde ketamin HCL ve xylazine ile intramusküler şekilde anestezi verildi; supin pozisyonda fleş masasına gerilerek yatırıldı. Grup 2 ve 4'deki her deneye ön-arka karıbağlı paralel alanlardan tek fraksiyonda Kobalt-60 tedavi aygıtı ile (Theratronics, Theratron 780 C) 2000 cGy radyoterapi external olarak uygulandı .

Histopatolojik inceleme:

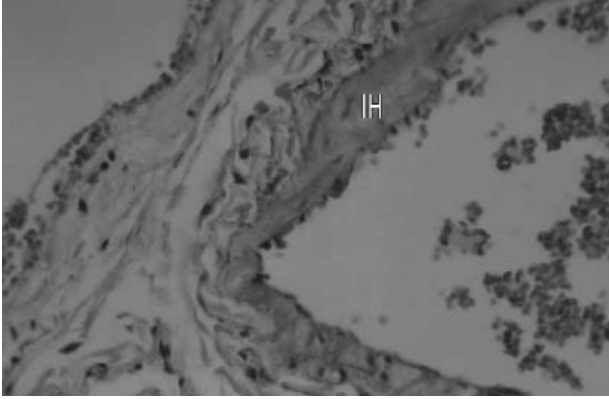
İlk cerrahi iflemlerden grup 1 ve 2 de 1 ay sonra; grup 3 ve 4'de 3 ay sonra deneklere aynı şekilde ketamin anestezisi verilip asepsi ve antisepsi sağlandıktan sonra deneklerin operasyon kesileri açıldı. Fistüllerin arter ve ven taraflarına mikro klipsler konularak etrafı bağ dokusu da dahil damar sinir paketi şeklinde standart olarak çıkarıldı (Resim 2; kesitlerin damar sinir paketi şeklinde standart olarak çıkarıldığını göstermektedir).



Resim 2: Damar sinir paketi şeklinde çıkarılmış olan arteriyovenöz fistül anastomozu. Tüm histopatolojik kesitler tam anastomoz hattından alınmış ve intimal hiperplazi sonucu ven duvar kalınlıklarının standart şekilde bu kesitlerden ölçülmüştür.

Deneklerden çıkarılan damar sinir paketleri ve çevre yumuşak dokuları içeren yaklaşık 2-4 cm.lik doku örnekleri 24 saat tamponlanmış nötral formalinle tespit edildi. Tespit işlemi sonrasında disseksiyon mikroskobu (Zeiss Stemi 2000 - C) ile anastomoz hattının ortaya koyacak şekilde transvers kesitler alındı.

Anastomoz hattı görülen kesitler kapalı sistem otomatik doku takip cihazı ile (Shandon Cytospin) gecelik takip fleması ile takip edildi. Kesitlerin parafin blokları hazırlandı. Parafin bloklardan hazırlanan 4-6 mikrometrelik kesitlere Hematoksilin Eozin ve elastik doku boyası (Verhoff Elastika) yapıldı. Daha sonra kesitler Reichert Jung ışık mikroskopunda incelendi ve bir okuler mikrometre aracılığıyla intimal kalınlık tüm kesitlerdeki ven duvarında çift kör olarak 40'lük büyültmede ölçüldü. Ortalama ven duvarı intimal kalınlıkları anastomoz hattından bakılarak ölçülüp tek tek kayıtları edildi (Resim 3; intimal hiperplaziye bağlı ölçülen ven duvar kalınlığına göstermektedir).



Resim 3: Reichert Jung ışık mikroskopunda 40'lük büyültmede görülen ven duvarındaki intimal hiperplazi.

İstatistiksel analiz:

4 ayrı grupta veri olarak kayıtları edilen ortalama venöz intimal kalınlık birimleri mikrometre cinsinden hesaplandı. Tüm bu rakamlar grup I ve II ile grup III ve IV arasında olmak üzere karşılaştırıldı. Bu veriler SSPS 10,0 istatistik paket programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu gösterilerek student -t testi ile istatistiksel çözümleri yapıldı. Grup 1 de intimal hiperplazi gelişim miktarı 61.1 ± 22.3 ; grup 2 de yine intimal hiperplazi gelişim miktarı 33.3 ± 5.8 olarak hesaplandı. Grup 3 de intimal hiperplazi gelişim miktarı 51.4 ± 15.2 olarak; grup 4 de intimal hiperplazi oranı ise 48.3 ± 13.2 olarak hesaplandı.

BULGULAR

40 deney hayvanından 2'si anastomozlardan sonra öldükleri için çözümleri dâhil kaldılar. Birincisi

anastomozdan hemen sonra; diğeri 1 hafta sonra kaybedildi. 2 tavrında cilt seviyesinde desquamasyona rastlandı. Verilen bu dozda herhangi bir toksiteye rastlanılmadı. Anastomoz yapılan tüm tavflanlara haftalık vizitlerde steteskopla ve ayrıca küçük el dopleri ile fistüllerde trill ve üfürüm araştırıldı. Hiçbir tavflan da fistülde reoperasyon öncesi oklüzyon görülmedi.

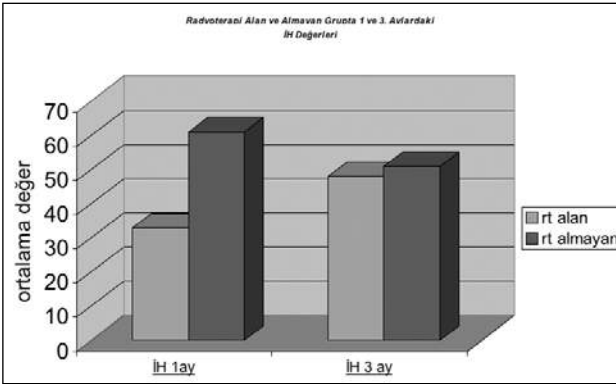
Belirgin intimal hiperplazi tespit edilen olgularda subendotelyal intimal alanlarda ekstrasellüler matris ve düz kas hücre artışı izlendi. Femoral arteriyovenöz fistül oluşturulup ilk 24 saat içinde 2000 cGy external radyoterapi alanlarla alanlar yani grup 1 ve 2 de 1 ay sonra histopatolojik olarak mikrometrik düzeyde ölçülen intimal hiperplazi oranları kendi aralarında karşılaştırıldı. Aynı protokolle ameliyat edilip radyoterapi verilen ve 3 ay sonra intimal hiperplazi gelişimi yine aynı şekilde hesaplanan grup 3 ve 4 de kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Grup 1 de intimal hiperplazi gelişim miktarı 61.1 ± 22.3 ; grup 2 de yine intimal hiperplazi gelişim miktarı 33.3 ± 5.8 olarak hesaplandı. Bu 2 grup arasında $p < 0.05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu; grup 2 de anlamlı şekilde intimal hiperplazinin grup 1'e göre external radyoterapi ile azaltıldığı saptandı. Grup 3 de intimal hiperplazi gelişim miktarı 51.4 ± 15.2 olarak; grup 4 de intimal hiperplazi oranı ise 48.3 ± 13.2 olarak hesaplandı. Grup 3 ve 4 arasındaki $p > 0.05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi. Yani 3 ay sonraki gruplar olan grup 3 ve 4 arasında bir miktar fark olsa da istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1: Arteriyovenöz (AV) anastomozlarda anastomoz hattındaki venöz duvarda ölçülen intimal kalınlıkları:

	AV anastomozlarda venöz intimal hiperplazi		
	RT Almayan (ort ± SS)	RT Alan (ort ± SS)	P Değeri
<H 1. Ay	61.1 ± 22.3	33.3 ± 5.8	< 0.05
<H 3. Ay	51.4 ± 15.2	48.3 ± 13.2	> 0.05

Tablo 2: Radyoterapi alan ve almayan grupların 1 ve 3 aylık farkları.



TARTIŞMA

Bilindiği gibi vasküler hasar de dahil olmak üzere her türlü girişimden sonra oluşabilen intimal hiperplazi, arteriyel dolanma implante edilen nativ arter ya da venlerde ya da sentetik greftlerde ve ayrıca son dönem böbrek hastalarında hemodiyalize giril amaçlı vasküler yol olarak kullanılmak üzere açılmış olan arteriyovenöz fistüllerde gelişen ve damar açıklık oranlarını belirleyen en önemli unsurlardan birisidir.⁽²⁰⁾ Tüm vasküler ameliyatlardan en can sıkıcı komplikasyonlardan biri olan intimal hiperplazi birçok değişik farmakolojik ve gen tedavisi dâhil orijinal yöntemlerle azaltılmaya çalışılmıştır; araştırmacılar tarafından deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmiştir^(15,16). Fakat konuyla ilgili çok fazla yüz güldürücü sonuçlar alınmamıştır. Çalışmamızdaki amaçımız da yukarıdaki bilgilerin ışığında düşünülen neointimal hiperplazinin eksternal radyoterapi ile ne derece azalacağını ortaya konulmasıdır.

Schafer ve arkadaşları bu konuyla ilgili olarak tavşan kulak arterinde deneysel hasar oluşturmuşlardır. Daha sonra aynı araştırmacılar gelişen neointimal hiperplazinin ilk 24 saate verilen 1600 ve 2000 cGy radyoterapi ile eksternal radyoterapi ile belirgin ölçüde azaldığını göstermişlerdir^(17,21). Robert Schwartz ve arkadaşları arteriyel tıkanıklarda kullanılan venöz greftlerde eksternal radyoterapinin neointimal hiperplazi gelişimine azaltıcı yönde etkisini bildirmişlerdir⁽¹⁸⁾. Bu konuyla ilgili olarak

araştırmacılar sadece deneysel çalışmalarla kalmamışlar Evre 1 çalışmalarında de insanlar üzerinde de eksternal radyoterapi ile bu neointimal gelişimin azaldığını görmüşlerdir. Bu araştırmacılarından Cohen ve arkadaşları stenoz gelişen diyaliz greftlerinde araştırmalarda bulunmuşlardır⁽²²⁾. Soni ve arkadaşları da yine faz 2 çalışmaları sırasında oklude infrapopliteal bypass yapılmış greftlere bu yöntemi uygulamışlardır⁽²³⁾.

Daha önce de bahsedildiği gibi multifaktöriyel ve tam olarak aydınlatılmamış etiopatogenezi bulunan intimal hiperplazi gelişimi pek çok farmakolojik ajan denense de bugüne kadar tam olarak azaltılmamıştır. İlaçlar dışında başka ajanlarla da bu olay azaltılmaya çalışılmıştır. Bizim arteriyovenöz fistüllerde gelişen neointimal hiperplaziyi eksternal radyoterapi ile azaltma düşüncemiz organizmada birçok benign (örn.keloid) ve malign olaylarda bu hiperplastik zincirleri kırabilen radyoterapinin yine bir hiperplastik gelişim olan neointimal hiperplaziye etkisinin olabileceği yönündedir⁽¹⁷⁾. Bu amaçla neointimal hiperplaziyi azaltabileceği söylenen yöntemlerden biri olan eksternal radyoterapi çalışmamızda kullanılmıştır. Pekçok malign ve benign hiperplastik olaylar zincirini kırabilen radyoterapi bu fikirle yine hiperplastik bir oluşum olan neointimal hiperplazide etkin olabilir şeklinde düşünülmüştür.

Neointimal hiperplaziyi azaltıcı radyasyon tedavisi ile ilgili çalışmalara bakıldığında 2 şekilde verilmiş yöntemleri görülmektedir. Bu yöntemler: eksternal radyoterapi ve endoluminal brakiterapi olarak 2'ye ayrılırlar. Endoluminal brakiterapiyi yöntem olarak seçmemizin en önemli nedeni hastanemizde bu işlemin yapılamayacağını bilmesidir. Oysa ki eksternal radyoterapinin brakiterapi ile benzer etkiyi yapabilecek ve belki de daha etkili ve güvenli yani daha az yan etkili olabileceği Parikh ve arkadaşları tarafından ayrıntılı olarak yazılanlarda açıklanmıştır⁽²⁾. Endoluminal radyoterapi yani brakiterapi bu işi yapabilecek özel bir merkez ve düzenek ister. Anastomoz yapılmış damarlara da girişi zor ve komplikasyon açısından risklidir. Ayrıca doz ve volüm kavramları hakkında tam bir fikir birliği yoktur. Bu

nedenle benzer iffi gören ve verilifli itibariyle lokal olduğu için daha az komplikasyon ç>kararak external radyoterapi çal>fımam>zda kullan>lm>ftir⁽²¹⁾.

Çal>fımam>zda denekler özellikle anastomozlardan hemen sonra ilk 24 saat de >fınlanm>flard>r. Bunun nedeni de intimal hiperplazinin cerrahi iflemlerden hemen dakikalar ve saatler içinde hücresel düzeyde bafılamas>dır^(6,7). Yine yazarlar yukar>da da anlat>lan nedenlerden ötürü dozun ilk 24 saat içinde verilirse en etkin sonuçlar al>nd>đı ispatlanm>ftir. Tongeren ve arkadaşları yapt>klar> literatür araft>rmalarıyla 1500 cGy alt>ndaki external radyoterapi dozlarındaki restenozları azaltmad>đın> sadece geciktirdiğini hatta bundan daha az dozlarındaki daha kötü restenozlara yol açt>đın> ve intimal hiperplazinin azalt>lması için 2000 cGy üzerinde bir doz verilmesi gerektiğini vurgulam>flard>r⁽²⁴⁾. Biz de 2000 cGy radyoterapi dozunun intimal hiperplaziyi ilk 24 saatte verilirse azaltt>đın> bahsedilen bu çal>fımlarla desteklenmesi üzerine bu dozu uygun göreyerek çal>fımam>z> yürüttük. Türkiye Yüksek >htisas Hastanesinde Ulus ve arkadaşlarındaki yapt>đı bir çal>fımda 6 adet köpekte femoral artere juguler ven interpozisyonu yap>lm>ftik doz 1400 cGy external radyoterapi ile venlere interpoze edilmeden önce radyasyon verilmiği ve anastomozdan 6 hafta sonra histopatolojik olarak bakt>klar>nda intimal hiperplazinin azald>đın> görmüflerdir⁽²⁵⁾.

Çal>fımam>zda external radyoterapinin arteriyovenöz fistüllerdeki intimal hiperplazi gelişimini histopatolojik olarak 1 ay sonra bak>lan grupta anlamlı derecede azaltt>đı tespit edilmiğir (p<0.05). Bu konu daha önceki çal>fımlarla uyumludur. Çünkü az önce bahsedilen konuyla ilgili tüm yaz>larda histopatolojik bak> eksternal radyoterapi ameliyat sahas>na verildikten 1 ay sonra yap>lm>ftir. Fakat bu yazarlar histopatolojik tan> için 6 haftadan daha fazla bekleyemeyerek ilk 4 ya da 6 haftalık sonuçları vermifler ve bizim 1 aylık grubumuzda olduğu gibi external radyoterapinin intimal hiperplaziyi azaltt>đın> ispatlam>flard>r.

Çal>fımam>z> sonucunda external radyoterapinin intimal hiperplaziye olan etkisi 3 ay sonra

bak>ld>đında istatistiksel olarak anlamlı bulunmam>ftir (p>0.05). Yani external radyoterapi deneysel tavfan modelimizde arteriyovenöz fistül fleklinde yap>lan anastomozdaki intimal hiperplaziyi gelişimini ilk 1 aylık dönemde istatistiksel olarak anlamlı flekilde azaltm>ftir. Fakat 3 ay sonra bak>lan intimal hiperplazi gelişimini (geç dönemde) i istatistiksel olarak anlamlı flekilde azaltmam>ftir.

Eksternal radyoterapinin diğer vasküler sistemlerde neointimal hiperplaziye etkisi konusunda ilgili rastlad>đımız pekçok yaz>da olduğu gibi bizim çal>fımam>zda da radyoterapi yap>lanlarla yap>lmayanlar arasında 1 aylık grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmektedir. Sonuçlarımız external radyoterapinin intimal hiperplaziye etkisini 1 ay gibi kısa süre sonra araft>ran yazarlarındaki sonuçları ile uyumludur. Fakat external radyoterapinin uzun dönemde arteriyovenöz fistüllerde venöz intimal hiperplaziye etkisine ilifkin makale say>đı yok denecek kadar azdır.

Bu fikirden yola ç>kararak diyebiliriz ki external radyoterapi gerçekten intimal hiperplaziyi ilk 1 aylık dönemde azaltmaktadır. Fakat önemli olan bu tedavinin daha geç dönemde etkinliğinin açıkl>đı kavuğturulmasıdır. Bu nedenle external radyoterapinin tam olarak efektif ve uzun vadede intimal hiperplaziyi azaltt>đın> söyleyebilmemiz için daha genifl kapsamlı ve uzun zaman gerektiren çal>fımların gerçekleştirilmesi gerektiği kan>snadıdır.

KAYNAKLAR

1. Carrel A. The operative technique of vascular anastomosis and transplantation of organs. Lyon med 1902;98:859.
2. Parikh S, Nori D. Radiation therapy to prevent stenosis of peripheral vascular accesses. Semin in Radiol Oncol 1999;9: 144-154.
3. Conte MC. The ideal small arterial substitute: a search for the Holy Grail. Faseb 1998;12:43-45.
4. Souza. Harvesting of Saphenous Vein for Coronary Artery Bypass Grafting. An improved Technique that Maintains Vein Wall Integrity and Provides a High Early Patency Rate. Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 2002;1121:49.

5. Kockx M, Meyer G. Luminal foam cell accumulation is associated with smooth muscle cell death in the intimal thickening of human saphenous vein graft. *Circulation* 1996;94:1255-62.
6. Gutierrez-Diaz JA, Cuevas-Sanchez P. Intraluminal thrombus and neointimal hyperplasia after microvascular surgery. *Surg Neurol* 1985;24(2):153-9.
7. Davies MG, Fulton G. Time course of the regression of intimal hyperplasia in experimental vein grafts. *Cardiovasc Path* 1999;8:161-8.
8. Samra SS, Walwaikar PP, Morye VK, Gawde AG. Accelerated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:189-194.
9. Haider U. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München. Posted by ubm to VSMCs LMU Angiotensin II Resveratrol hyperplasia dissertation Hypertrophy chemistry. 2006.
10. Jackson CL, Reidy MA. Basic fibroblast growth factor: its role in the control of smooth muscle cell migration. *Am J Pathol* 1993;143(4):1024-31.
11. Hart CE, Clowes AW. Platelet derived growth factor and arterial response to injury. *Circulation* 1997;95:555-6.
12. Noiseux N, Boucher CH, Cartier R, Sirois MG. Bolus endovascular PDGFR- β antisense treatment suppressed intimal hyperplasia in a rat carotid. *Circulation* 2000;102:1330.
13. Helen M. Nugent. Perivascular endothelial implants inhibit intimal hyperplasia in model of arteriovenous fistulae: A safety and efficacy study in the pig. *J Vasc Res* 2003;39:524-33.
14. Izzat MB, Mehta D, Bryan AJ, Reeves B, Newby AC, Angelini AD. Influence of external stent size on early medial and neointimal thickening in a pig model of saphenous vein bypass grafting. *Circulation* 1996;94:1741-45.
15. Toes GJ. Intimal hyperplasia, the obstacle in bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:336-50.
16. Bonatti J, Oberhuber A, Schachner T. Neointimal hyperplasia in coronary vein grafts: pathophysiology and prevention of a significant clinical problem. *Heart Surg Forum* 2004;7:8.
17. Shaffer L, Micke O, Dorszewski A. External beam irradiation inhibits neointima hyperplasia after injury induced arterial smooth muscle cell proliferation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;42:617-22.
18. Schwartz RS, Koval TM. Effects of external beam irradiation on neointimal hyperplasia after experimental coronary artery. *JACC* 1992;19:110-13.
19. Sun S, Ohki JBT. Inhibitory effect of brachytherapy on intimal hyperplasia in arteriovenous fistula. *J Surg Res* 2003;115:200-8.
20. Yavuz T, Kutsal A. Safen ven greft hastalıkları. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2002;2: 50-4.
21. Demir B, Koca A. Intravasküler brakiterapi. *Ür Kardiyo Enst Derg* 2003;2(6):20-26.
22. Cohen GS, Freeman H, Ringold MA. External beam irradiation as an adjunctive treatment in failing dialysis shunts. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11(3):321-6.
23. Soni AB, Illig KA, Sernbach Y. Benefits of external beam irradiation for peripheral arterial bypass preliminary report on phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1174.
24. Illig KA, Williams JP, Lyden SP. External beam irradiation for inhibition of intimal hyperplasia following prosthetic bypass: preliminary results. *Ann Vasc Surg* 2001;15(5):533-8.
25. Ulus AT, Tütün U, Zorlu F, et al. Prevention of intimal hyperplasia by single dose preinsertion external radiation in canine vein interposition grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:456-60.