

Safen Ven Grefti Hazırlanmasında Endotelin Nitroprussid ile Korunması

PROTECTION SAPHENOUS VEIN GRAFT ENDOTHELIUM WITH NITROPRUSSIDE SOLUTION

Dr. Melih Hulusi Us, Dr. Alaaddin Pekediz, Dr. Kaan İnan, Dr. Kerim Çağlı, **Dr. Yılmaz Cingözboy, *Dr. Şükrü Yıldırım, Dr. Enver Duran, Dr. Ömer Yüksel Öztürk

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Özet

Bu çalışmada, koroner bypass cerrahisinde kullanılan safen ven grefti için iyi bir hazırlama tekniğini tespit etmek amacıyla solüsyon değişkenlerinin ven morfolojisine olan etkisi araştırıldı. Koroner bypass ameliyatı yapılan 10 hastadan alınan safen ven greft örnekleri her biri en az 3 cm boyunda olmak üzere üç ayrı gruba ayrıldı. Grup I kontrol grubu olarak kabul edildi. Grup II'de serum fizyolojik, Grup III'de nitroprussid solüsyonunda eşit süreli olarak bekletilerek kontrol grubunda 20 mmHg, diğer gruplar da ortalama 100 mmHg basınçla safen ven greftleri şişirildi. Safen ven grefti örnekleri hazırlık aşamasından sonra ışık mikroskopisinde incelendi. Gruplar endotelial hücre kaybı, intima ve mediadaki ödeme göre 0-3 arasında skorlanarak değerlendirildi. Her grup için ortalama skorlar karşılaştırıldığında nitroprussid kullanılan grupta sonuçların daha iyi olduğu görüldü. Sonuç olarak, nitroprussid solüsyonu ile hazırlanan safen ven greftlerinde endotelin daha iyi korunduğu tespit edildi.

Anahtar sözcükler: Safen ven grefti, endotel hasarı, nitroprussid

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2001;9:105-108

Summary

In this study we investigated to find out one of the best preparation technique by the effect of different solutions on venous morphology for harvested saphenous vein graft for CABG. Saphenous veins harvested from 10 patients were divided into three groups, and saphenous veins were divided to 3 cm segments. Group I was the control group and saphenous vein graft was enlarged by 20 mmHg, in Group II saphenous vein graft put in isotonic sodium chloride for 20 minutes and enlarged by 100 mmHg, and Group III saphenous vein graft was put in nitroprusside for 20 minutes and enlarged by 100 mmHg pressure. All saphenous vein segments were examined under light microscope for endothelial cell deprivation, intimal and medial edema and scored from 0 to 3. Mean scores were collected as datas. In nitroprusside group all scoring datas were better. As a result we found out that nitroprusside was having better protective effect on saphenous vein endothelium.

Keywords: Saphenous vein graft, endothelial injury, nitroprusside

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2001;9:105-108

Giriş

Kunlin [1] 1949'da ilk kez safen greftini femoral arter oklüzyonunda kullanmasından sonra, safen ven grefti bütün dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Safen ven greftleri çapının genişliği sayesinde yeterli kan akımını sağlaması, uzunluğunun müsait olması ve çıkarılmasındaki kolaylıklar nedeniyle günümüzde de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [2].

Postoperatif erken dönemde safen ven greftlerinin tıkanma oranı %10-26 [3], geç dönemde ise %50 [4] olarak saptanmıştır. Geç dönemde tıkanma saptanmayan greftlerin yaklaşık %50'sinde ise ciddi aterosklerotik değişiklikler tespit edilmiştir [4]. Safen ven greftlerinin tıkanma nedenleri tam olarak bilinmemesine rağmen, hazırlama sırasında oluşan spazmı gidermek için yüksek basınçla şişirmenin bir faktör olabileceği düşünülmüştür [5]. Bu amaçla yapılan çalışmalarda yüksek basınçla şişirmenin, safen ven greftinde endotel hasarı ve media hasarına yol açtığı gösterilmiştir [6]. Safen ven greftinde oluşan endotel hasarının erken dönemde trombüs, geç dönemde lipid birikimine yol açarak greftin tıkanmasına

yol açtığı tespit edilmiştir [7].

Safen ven greftinin hazırlama sırasında oluşan endotel hasarını önlemek için çok çalışma yapılmıştır. Haudenschild ve arkadaşları [8], heparinize papaverinli solüsyon ile hazırlanan safen ven greftlerinde yaptıkları çalışmada, safen ven endotelinin korunduğunu göstermişlerdir. Aynı şekilde Catinella ve arkadaşları [9] da heparinize elektrolit solüsyonu içeren papaverinli solüsyonla safen ven grefti hazırlandığında, postoperatif erken dönemde safen ven greft açıklığının arttığı tespit etmişlerdir. Fakat başka bir çalışmada ise papaverin kullanımının ven duvarındaki trombosit inhibitör madde olan prostasiklin düzeyini azalttığı ve ven duvarında ultrastrüktürel hasar oluşturduğu tespit edilmiştir [10]. Bunun üzerine alternatif vazodilatörler kullanılmaya başlanmıştır [11].

Bu çalışmadaki amacımız, koroner bypass için hazırlanan safen ven greftinde serum fizyolojik ve nitroprussid solüsyonların aynı süre ve basınçla uygulanmasının neticesinde oluşacak greft endotel hasarını ışık mikroskopisi (IM) ile incelemek ve endotel hasarını azaltan uygun solüsyonu bulmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği'nde Ekim 2000 - Kasım 2000 tarihleri arasında aorto-koroner bypass ameliyatı uygulanan 10 hastada hazırlanan safen ven greftlerinin yan dal ve atık kısımlarından 10 cm'lik ven örnekleri kullanıldı. Hastalar işlem konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Hazırlanan safen ven parçası herbiri 2-3 cm uzunlukta olmak üzere üç parçaya bölündü, karşılaştırması yapılacak solüsyonlar içine konuldu. Onar örnekten oluşan biri kontrol, diğer ikisi deney grubu olmak üzere üç grup oluşturuldu. Safen ven parçaları kanüle edildi, kanülün ucuna üçlü musluk takıldı. 50 cc'lik enjektör hazırlanan solüsyon ile dolduruldu ve safen ven parçası kontrol grubunda 20 mmHg, diğerlerinde karşılaştırılması yapılacak solüsyonlar ile 100 mmHg basınçla şişirildi. Burada basınç uygulaması, üçlü musluktaki transdüser aracılığı ile monitöre (HP Viridia CMS) aktararak kaydedildi. Basınç uygulamalarından sonra tüm venler ışık mikroskopisinde (Olimpus Nikon Zeieiss) incelenmek üzere hazırlandı.

Grup I'deki (Kontrol grubu) safen venleri heparinli serum fizyolojik solüsyonu (500 cc %0.9 NaCL içine 5000 Ü heparin konularak hazırlanan solüsyon) ile 20 mmHg (ayakta in vivo alt ekstremitte venöz hidrostatik basınca eşdeğer) basınçla iki dakika süre ile şişirildi, ardından bir saat aynı solüsyon içinde bekletildi.

Grup II'deki (Serum fizyolojik grubu) safen venleri heparinli serum fizyolojik solüsyonu ile 100 mmHg (ortalama sistemik arteriyel basınca eşdeğer) basınçla iki dakika süre ile şişirildi, ardından bir saat aynı solüsyon içinde bekletildi.

Grup III'de (Nitroprussid grubu) ise safen venleri nitroprussid solüsyonu (heparinli serum fizyolojik solüsyonu içine 2.5 mg nitroprussid konularak hazırlanan solüsyon) ile 100 mmHg basınçla iki dakika süre ile şişirildi, ardından aynı solüsyon içinde bir saat bekletildi.

İşık mikroskopisi incelemesi

İşık mikroskopi düzeyinde değerlendirme amacıyla, safen ven greft örnekleri tamponlanmış %10 formalin solüsyonunda tespit edildi ve yükselen alkol serilerinden geçirildi (%70, %90, %96, %100). Alkol ile dehidratasyon ve toulen ile şeffaflandırma işlemlerini takiben örnekler parafin inklüzyonu mm kalınlığında alınarak bloklandı, 4 ile 5. doku kesitleri genel damar histolojisini göstermek amacıyla hematoksilin-eosin boyasıyla boyanarak ışık mikroskopisi düzeyinde 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.

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmede Student *t*-testi kullanıldı. Üç farklı gruptan elde edilen patolojik bulgular skorlandı ve ortalama değer bulundu. Gruplar arasındaki ortalama skorlar karşılaştırıldı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Çalışmada değerler ortalama \pm standart deviasyon olarak ifade edilmiştir.

Bulgular

Grup I (Kontrol grubu)

İşık mikroskopik incelemeler için kontrol grubu venlerden hazırlanan kesitlerde tunika intima, media ve adventisya doğal olarak izlendi. Patolojik hasar skoru 0.6 ± 0.42 olarak tespit edildi.

Grup II (Serum fizyolojik grubu)

İşık mikroskopisinde intima tabakasında dejenarasyon alanları ve bölgesel endotel hücre kaybı belirgindi. Endotelial yüzeyde yer yer kopmalar ve ayrılma bölgeleri görüldü. Subendotelial tabakada tunika media ve tunika adventisyaada belirgin ödem varlığı dikkati çekti. Patolojik hasar skoru 2.6 ± 0.44 olarak tespit edildi (Şekil 1).

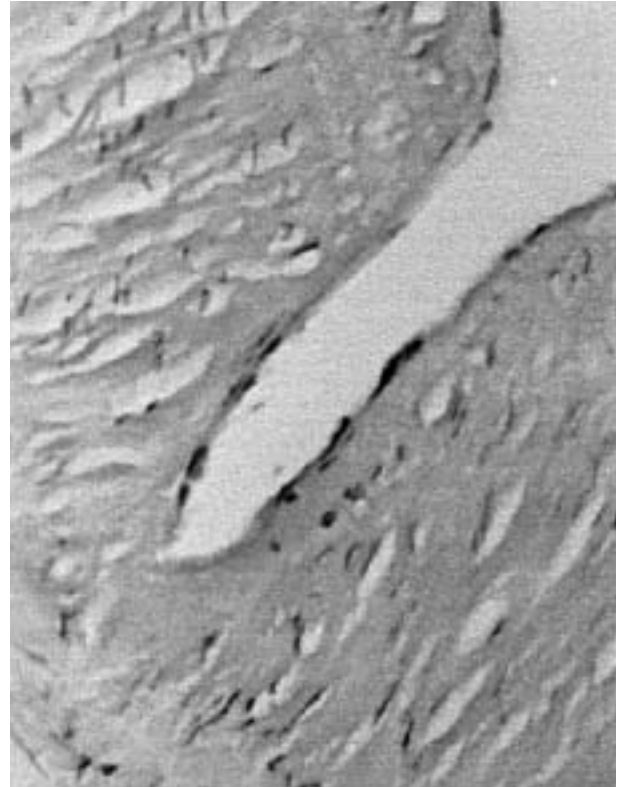
Grup III (Nitroprussid grubu)

İşık mikroskopisinde bulguları kontrol grubuna benzer bir ven duvarı yapısı izlendi. Az sayıda endotel hücrelerinde gözlenen vakuolizasyon, bazı bölgelerdeki endotel hücre kaybı ve endotel hücre ayrılması hafif düzeydeki endotel harabiyetini yansıtmaktaydı. Subendotelial tabakadaki hafif ödem bulgusunun yanısıra tunika media ve adventisya normal yapıda izlendi (Şekil 2). Patolojik hasar skoru 1.3 ± 0.45 olarak tespit edildi.

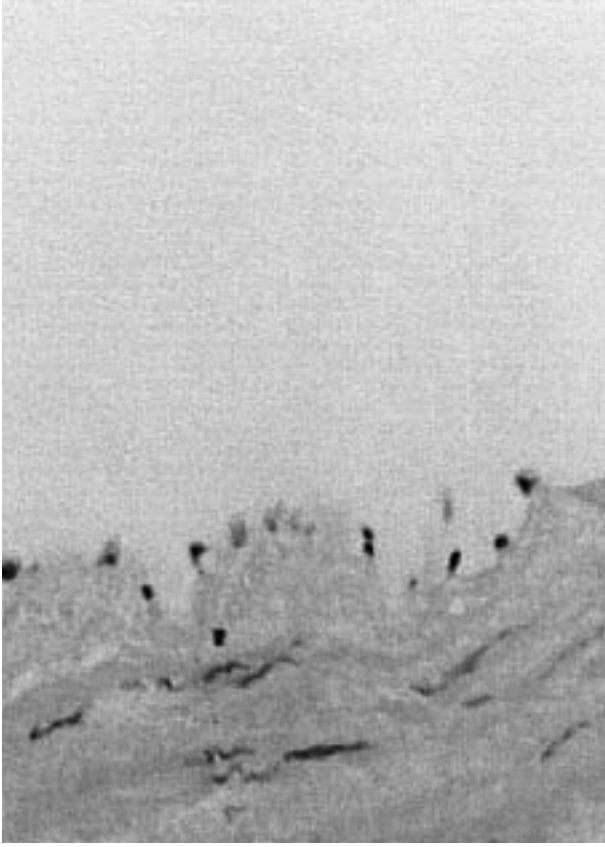
Sonuçların değerlendirilmesi

Kontrol grubu ve serum fizyolojik grubu arasında endotel ve media hasarı açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu (0.6 ± 0.42 'ye karşın 2.6 ± 0.44 ; $p < 0.001$), kontrol grubu ile nitroprussid grubu arasında ise istatistiksel anlamsız fark olduğu (0.6 ± 0.42 'ye karşın 1.3 ± 0.45 ; $p > 0.05$) bulundu (Tablo 1). Bu sonuçlara göre kontrol grubuna en yakın puan nitroprussid grubunda olduğu, nitroprussid grubunda kontrol grubunda olduğu gibi endotel ve media hasarının minimum seviyede olduğu, serum fizyolojik grubunda ise fazla miktarda endotel ve media hasarı olduğu tespit edildi.

Tartışma



Şekil 1. Serum fizyolojik grubu: Ağır endotel hasarı, endotelde geniş desküamasyon alanları ve mediada ödem izlenmektedir. (Hematoksilin-Eosin x 20)



Şekil 2. Nitroprussid grubu: Hafif endotel hasarı, normal yapıda yassı epitel hücreleri izlenmektedir. (Hematoksilin-Eosin x 20)

Endotel, damar düz kas tonüsünün ayarlanması ve damar duvarında hemostazın sağlanmasının yanı sıra antikoagülan, antitrombotik ve fibrinolitik özellikler gösterir. Çalışmalarda endotelin hasarlanması ile bazal membranın açığa çıktığı, eritrositlerin kollajen doku üzerine yapıştığı, mural trombüs oluştuğu ve salınan faktörlerle de miyointimal hiperplazi meydana geldiği ve bunların da greft tıkanmasına neden olduğu gösterilmiştir [11-16]. Bu nedenle koroner bypass için hazırlanan safen ven greftlerinin bütünlüğünün korunması, özellikle de endotelin korunması büyük önem taşımaktadır.

Nitroprussid, nitrik oksit (NO) metaboliti ile düz kas hücresinde relaksasyon sağlamaktadır [11,16]. Nitroprussid düz kas hücresi içine girdikten sonra denitrasyona (hidrolize) uğrar ve NO oluşur. NO, guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin 5'-monofosfat seviyesini artırır, kalsiyumu hücre dışına çıkarır ve düz kas hücresinde relaksasyon oluşturur [11].

Greft olarak kullanılan safen veninde genellikle greftin hazırlanması sırasında veya nadiren postoperatif dönemde spazm oluşur [11]. Hazırlanma sırasında oluşan spazm çeşitli solüsyonlarla ve bu solüsyonların belli basınçlarla safen ven greftine uygulanmaları ile giderilebilir [12]. İdeal greft hazırlanma yöntemini tespit etme amacı ile yalnız kan ve serum fizyolojik, ya da vazodilatörler çeşitli basınçlarda kullanılarak araştırmalar yapılmıştır [11,12]. Kan ve serum fizyolojik solüsyonunda bekletilen venlerde yapılan çalışmalarda, kanda

Tablo 1. Grupların karşılaştırılması.

Gruplar	Skorlar	p	Serbestlik derecesi
I-II	0.6 ± 0.42 – 2.6 ± 0.44	< 0.001	18
I-III	0.6 ± 0.42 – 1.3 ± 0.45	> 0.05	13
II-III	2.6 ± 0.44 – 1.3 ± 0.45	< 0.05	13

bekletilen venlerde serum fizyolojik grubuna göre daha çok duvar kasılması ve endotel hücre kaybı meydana geldiği, serum fizyolojik grubunda ise damar gevşemesinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir [8].

Bu bulgular nedeni ile çalışmamızda kan yerine serum fizyolojik kullanıldı. Karabulut ve arkadaşları [13], insan safen ven greftinin koroner bypass için hazırlanması sırasında farklı basınçlarda kan ve serum fizyolojik solüsyonu kullanarak oluşan endotel hasarını ışık ve elektron mikroskopisi ile incelemiş, 100 mmHg üzerindeki uygulamalarda her iki grupta önemli derecede endotel hasarı oluştuğu, 100 mmHg altındaki uygulamalarda ise kan grubunda serum fizyolojik grubuna oranla daha az endotel hasarı oluştuğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgular nedeni ile çalışmamızda ortalama 100 mmHg basınç uygulandı.

Vazodilatör olarak nitrogliserin [11,12,14], verapamil [11,12,14], papaverin [10-12,14,17], diltizem [11,15], nitroprussid [11,16], solüsyonları veya kombinasyonları kullanılarak bir çok çalışma yapılmıştır.

Vazodilatörün safen ven greftinde ideal bir şekilde relaksasyon sağlayabilmesi için uygun konsantrasyonlarda hazırlanması gerekir. He ve Yong [16] yaptıkları çalışmada nitroprussidin 1.7 mmol/L (0.5 mg/mL) konsantrasyonunda güçlü vazodilatör etki gösterdiğini bulmuşlardır.

Bu literatür bilgileri ışığında çalışmamızda pratik geçerliliği olması nedeni ile nitroprussid 0.5 mg/mL konsantrasyonunda ve safen ven greftleri ortalama 100 mmHg basınçla hazırlanarak incelendi. Çalışmamızda serum fizyolojik grubunda endotel hücre kaybı, endotel hücrelerde ödem ve tunika mediada ödem gözlenirken, nitroprussid grubunda ise kontrol grubuna benzer endotel hasarının minimal olduğu tespit edildi. Aynı şekilde He ve arkadaşları [11,16] yaptıkları çalışmalarda nitroprussid, nitrogliserin ve verapamilin insan safen veninde maksimuma yakın relaksasyon sağladığını, bu etkilerinin hızlı ve uzun süreli olduğunu bildirmişlerdir. Bizim ışık mikroskopisi çalışmamızda bu maksimum relaksasyonun sonucu olarak endotelin ve medianın daha iyi korunduğu gösterilmiş olup, bu çalışma sonuçları ile uyumludur.

Bu çalışmada, koroner bypass cerrahisinde safen ven grefti hazırlanırken oluşan spazmın giderilmesi amacı ile uygulanan mekanik distansiyonla (100 mmHg) serum fizyolojik grubunda fazla miktarda endotel ve media hasarı olduğu, nitroprussid grubunda ise endotel ve media hasarının minimal (kontrol grubuna yakın) olduğu ışık mikroskopla tespit edildi.

Safen ven greftinin hazırlanmasında nitroprussid kullanımının greftte tunika intima ve media korunmasını sağlayarak erken dönemde trombüs oluşumunu önleyeceği gerekçesi ile ven greftlerinin başarısını arttıracaklarını, bu nedenle safen ven greftinin nitroprussid kullanılarak hazırlanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Kunlin J. Le traitement of l'artérite oblitérante par la grette veineuse. Arch Mal Coeur 1949;42:371-2.
2. Erentürk S. Koroner bypass operasyonlarında greft seçimi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 1997;5:145-55.
3. Bourassa MG, Campeau L, Lesperance J, Grondin CM. Changes in grafts an coronary arteries after saphenous vein aortocoronary bypass surgery: Results at repeat angiography. Circulation 1982;65(Suppl 2):90-7.
4. Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and sahhenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. Circulation 1984;70(Suppl 1):208-12.
5. Ramos JR, Berger K, Mansfield PB, Sauvage LR. Histologic fate and endothelial changes of distended and nondistended vein grafts. Ann Surg 1976;183:205-28.
6. Cambria RP, Megerman J, Abbott WMM. Endothelial preservation in reversed and in situ autogenous vein grafts. Ann Surg 1985;202:50-5.
7. Angelini GD, Bryan AJ, Williams HMJ, et al. Distention promotes platelet and leukocyte adhesion and reduces short-term patency in pig arteriovenous bypass grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:433-9.
8. Haudenschild CC, Gould KE, Quist WC, LiGerfo FW. Protection of endothelium in vessel segments excised for grafting. Circulation 1981;64 (Suppl2):101-7.
9. Catinella FP, Cunningham JN, Srungaram RK, et al. The factors influencing early patency of coronary artery bypass vein grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1982;83:686-700.
10. Roberts AJ, Hay DA, Mehta JL, et al. Biochemical and ultrastructural integrity of the saphenous vein conduit during coronary artery bypass grafting. Preliminary results of the effect of papaverine. J Thorac Cardiovasc Surg 1984;88:39-48.
11. He GW, Rosenfeldt FL, Angus JA. Pharmacological relaxation of the saphenous vein during harvesting for coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1993;55:1210-7.
12. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary arter bypass grafts. Ann Thorac Surg 1999;67:878-88.
13. Karabulut H, Karabulut O, Arbak S, ve ark. Koroner bypass cerrahisinde kullanılan safen veninin hazırlanmasında endotel hasarı: Işık ve elektron mikroskopik inceleme. Türk Kardiyol Dern Arş 1998;26:416-24.
14. Pekedis A. Safen ven grefti hazırlanmasında vazodilatör ilaçların intima hasarına etkisi. Uzmanlık tezi, ÇÜTF, Adana, 2000.
15. Jesuthasan B, Rosenfeldt FL, Angus JA. Optimal dilators for saphenous vein grafts. J Mol Cell Cardiol 1996;28:272-8.
16. He GW, Yang CQ. Inhibition of vasoconstriction by potassium channel opener aprikalim in human conduit arteries. Br J Clin Pharmacol 1997;44:353-9.
17. Baumann FG, Catinella FP, Cunningham JN, Spencer FC. Vein contraction and smooth muscle cell extensions as causes of endothelial damage during graft preparation. Ann Surg 1981;194:199-211.