

EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIM ESNASINDA PENTOKSİFİLİ'NİN PERİFERİK SİSTEM ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ROLÜ

THE PROTECTIVE ROLE OF PENTOXIFYLLINE IN THE PERIPHERAL SYSTEM DURING EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Dr. Haşim ÜSTÜNŞOY, Dr. Cumhuriyet SİVRİKOZ, *Dr. Feza NURÖZLER, **Dr. Oya KÖYLÜOĞLU
Dr. Metin TOPAL, **Dr. Binnur ERBAĞCI, ***Dr. Hasan KOÇOĞLU

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı, GAZİANTEP

*Department of Cardiothoracic Surgery, College of Physicians and Surgeons of Columbia University New York USA

**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, GAZİANTEP

***Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, GAZİANTEP

Adres: Dr. Haşim Üstünsoy, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı, 27070
Kolejtepe / GAZİANTEP

Özet

Pentoksifilin (Ptx) 5' nükleotidaz enzimini inhibe ederek dokuda ATP kaybını azaltmakta, iskemi dönemi ve sonrasında doku enerji tüketimini minimumda tutarak hücre hasarını engellemektedir. Farklı tanılar nedeniyle - (atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), koroner arter hastalığı, kapak hastalığı)- açık kalp cerrahisi operasyonu yapılan çalışma grubu olgularında (n = 25) prime solüsyonuna, kontrol grubu olgularından (n = 10) farklı olarak 500 mg/l Pentoksifilin ilave edildi. Her iki grupta pompa öncesi ve sonrası dönemde sağ atriumdan alınan; kan örneklerinde tumor necrosis factor alpha (TNF-a), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre nitrojen, kreatinin, bilirubin, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz (LDH), kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyleri çalışıldı. Preoperatif ve postoperatif hemodinamik ölçümler, drenaj miktarları, kanama-pıhtılaşma zamanları karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmede nonparametrik test Wilcoxon kullanıldı.

TNF-a, IL-6, IL-8 düzeylerinde gruplar arası fark p < 0.005 bulundu. ALT, AST, LDH, Alkalen fosfataz ve CPK düzeylerinde çalışma grubu lehine anlamlılıklar saptandı (p < 0.05). Gruplar arasında hemodinamik değerler, kanama zamanı testleri ve drenaj miktarları açısından farklılık saptanmadı.

Ekstrakorporal dolaşım esnasında Pentoksifilin'in periferik organ sistemleri üzerinde önemli koruyucu etkisinin olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Pentoksifilin, ekstrakorporal dolaşım, periferik organ, iskemi-reperfüzyon hasarı

Summary

Pentoxifylline inhibits 5' nucleotidase, so that it decreases losing of ATP. Therefore Ptx may avoid cell damage that occurs after ischemic period during open heart surgery. In this study, the patients who have got different diagnosis (ASD, VSD, coronary disease, and valve disease), and were operated with open heart technique were divided into two subgroups which were study group (n = 25) and control group (n = 10). We added Ptx (500 mg/l) in the prime solution in the study group. Tumor necrosis factor alpha (TNF-a), interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) were studied in the blood that was sampled from right atrium before and after extracorporeal circulation in

the both groups. Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, blood urea nitrogen, creatinine, bilirubin, alkalen phosphotase, lactic dehidrogenase, creatine phosphokinase were also studied. We also compared preoperatively and postoperatively hemodynamic data, daily drainage, coagulation-bleeding time in the both groups.

We used nonparametric Wilcoxon test to evaluate the results. Results of TNF-a, IL-6, IL-8 were meaningful statistically (p < 0.005). The other parameters also expressive (p < 0.05). There was no difference in hemodynamic data, daily drainage, coagulation-bleeding time between both groups.

We suggest that Ptx has got the important protecting role on the peripheral organs during extracorporeal circulation.

Keywords: Pentoxifylline, extracorporeal circulation, peripheral organ, ischemia-reperfusion injury

Giriş

Ekstrakorporal dolaşım esnasında periferik organlarda, preoperatif hipotansiyon, iskemi-reperfüzyon hasarı, inflamatuvar cevap gibi nedenlerden dolayı böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve serebral patolojiler oluşur [1]. Belirtilen bu nedenler, bir çok ortak noktada birbirinin hasarlayıcı etkisini artırmakta, karmaşık bir metabolik zincir üzerinden doku hasarı oluşturmaktadır. Pentoksifilin bu metabolik zincirin ilk dönemlerinde etkilidir. 5' nükleotidaz enzimini inhibe ederek dokunun enerji kaybını azaltmakta ve doku hasarını en aza indirmektedir [2].

Materyal ve Metod

Çalışma, Aralık 1999 – Mayıs 2000 tarihleri arasında klinik çalışmamızda açık kalp cerrahisi yapılan olgular üzerinde Haziran 1999/9 tarih ve sayılı üniversite etik kurul izni ve hastalardan alınan izin ile yapıldı. Çalışma grubu olgularının (n = 25) yaş ortalaması 36.5, kadın / erkek oranı 2 / 3, tanılarını romatizmal kapak hastalığı (n = 13), koroner arter hastalığı (n = 10), ASD (n = 1), VSD (n = 1) idi. Kontrol grubu olguları (n = 10) yaş ortalaması 34.4, kadın/erkek oranı 1 / 2 ve tanılarını romatizmal kapak hastalığı (n = 5), koroner arter hastalığı (n = 2), ASD (n = 1), VSD (n = 2) idi.

Çalışma grubunda ortalama pompa süresi 125 dakika, ortalama kros klemp süresi 85 dakika, kontrol grubunda ortalama pompa süresi 110 dakika, ortalama kros klemp süresi 80 dakika olarak hesaplandı. Kontrol grubu hastalarında ringer laktat, NaHCO₃

(1 mg/kg), steroid (1 mg/kg), mannitol (1 cc/kg) ve antibiyotikden oluşan prime solüsyonu standart olarak kullanılmış olup, çalışma grubu hastalarında prime solüsyonuna 500 mg/lt miktarında Pentoksifilin ilave edildi [2,3].

Yapılan ön çalışma sonuçlarına göre her iki grupta pompa öncesi ve pompa sonrası dönemde sağ atriumdan alınan kan örneklerinde enzim immün assay (EIA) yöntemi ile interlökin-6, interlökin-8 ve tümör necrosis factor alpha düzeyleri bakıldı. Operasyon öncesi ve sonrası dönemlerde alınan kan örneklerinde alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, BUN, kreatinin, bilirubin, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz düzeyleri incelendi.

Her iki grupta operasyon öncesi, pompa çıkışı ve operasyon sonrası dönemlerde hemodinamik incelemeler yapıldı. Drenaj miktarları ve kanama pıhtılaşma zamanları karşılaştırıldı.

Her iki gruptan alınan ortalama değerlerin karşılaştırılmasında, gruplar arası istatistiksel anlamlılık için nonparametrik Wilcoxon test kullanıldı.

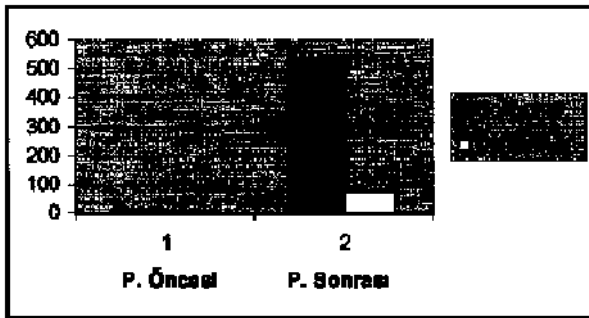
Sonuçlar

Pompa öncesi dönemde alınan sağ atrium kan örneklerinde IL-6, IL-8 ve TNF-a ortalama değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$) (Grafik 1, 2, 3).

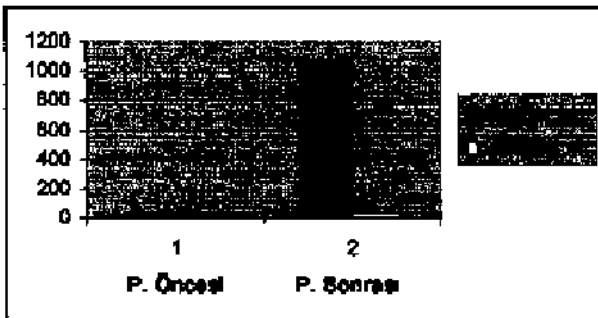
ALT, AST, LDH, alkalen fosfataz, CPK değerlerinde pompa öncesi dönemde gruplar arası istatistiksel farklılık saptanmazken, pompa sonrası döneme ait kan örneklerinde çalışma grubu lehine istatistiksel anlamlılık saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 1).

BUN, kreatinin ve bilirubin düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılığa rastlanmadı.

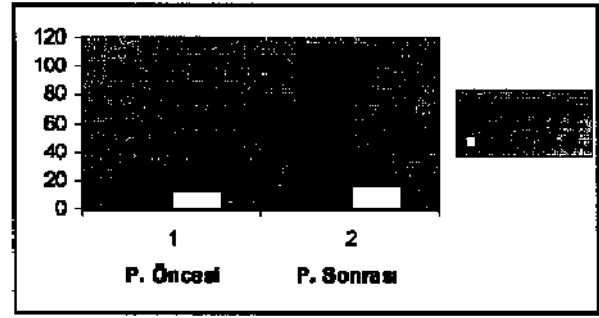
Postoperatif yoğun bakım takibinde, gruplar arasında hemodinamik değerler, kanama zamanı testleri ve drenaj miktarları açısından farklılık saptanmadı.



Grafik 1: Sağ atrium kan örneği IL-6 seviyeleri



Grafik 2: Sağ atrium kan örneği IL-8 seviyeleri



Grafik 3: Sağ atrium kan örneği TNF-a seviyeleri

	ALT	AST	LDH	CPK	Alkalen Fosfataz
Kontrol Gr.	64 ± 5.4	56 ± 4.8	384 ± 22.5	664 ± 58.4	248 ± 22.1
Çalışma Gr.	44 ± 6.5	36 ± 5.1	268 ± 31.8	418 ± 47.6	168 ± 24.1

Tablo 1: Pompa sonrası kan örneklerinde rutin biokimyasal değerlere ait ortalama sonuçlar

ALT=alanin aminotransferaz; AST=aspartat aminotransferaz; LDH=laktik dehidrogenaz;

CPK=kreatinin fosfokinaz

Tartışma

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında oluşan iskemi-reperfüzyon hasarı ve inflamatuvar cevap sonucu bir çok ara yolla ortaya çıkan reaktif oksijen metabolitleri dokuda hasara neden olmaktadır. İskemik dokuda ATP 5' nükleotidaz enziminin aktivasyonu sonucu sırası ile AMP ve IMP, adenozin, inozin ve hipoksantine kadar yıkılır. Bu arada hücredeki iyon dengesinin bozulması ile hücre içinde Ca^{++} birikir. Bu birikim ve oluşan hipoksantin reperfüzyon dönemindeki reaksiyonu sonucu hücrede reaktif oksijen metabolitleri birikmeye başlar [4]. Diğer taraftan iskemik dokunun reperfüzyonu sonucu lipid mediatörler, polipeptid mediatörler ve immün kompleksler ortamda artar. Ortamda artan bu mediatörler aracılığı ile endotelial hücrelerde fonksiyon bozukluğu oluşur. Bu oluşum reperfüzyon hasarının tetikleyicisi olarak kabul edilmektedir [5,6]. Endotelial hücre fonksiyon bozukluğu sonucu dokuda nitrik oksid salınımı azalır ve kemotaktik faktörler ortama monosit, polimorfonükleer lökosit (PNL) ve makrofajları çeker. Ortama gelen bu kan hücreleri ile kemotaktik faktörlerin reseptör düzeyinde birleşmesi ile reaktif metabolitler oluşturan bir dizi reaksiyon ortaya çıkar [5,6].

Pentoksifilin'in proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda hücrenin mitokondrial yapılarını koruduğu bildirilmiştir [7].

Yapılan hayvan ve insan miyokard çalışmaları, yeni doğan miyokardlarının iskemiye direncinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu yeni doğan miyokardlarında 5' nükleotidaz aktivitesinin düşük olması ile açıklanmaktadır [8].

Pentoksifilin etkinliğini 5' nükleotidaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bunun sonucunda hem ileri dönem hasarlayıcı metabolik zincirlerin gelişimi engellenebilir, hem de reperfüzyon döneminde dokunun ihtiyacı olan enerji depoları korunabilir. Bu bilgiler pentoksifilin kardiyopulmoner bypass sırasında miyokard korunması amacıyla kullanılabileceğini göstermiştir [2, 8-11].

Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan reaksiyondan sadece miyokard değil, tüm vücut organları etkilenir. Bunun sonucu periferik organ sistemlerinde çeşitli düzeylerde hasarlanmalar

ortaya çıkabilir [1,8,12].

Çalışmada pentoksifilin koruyucu etkisini değerlendirmek amacıyla TNF-a, IL-6, IL-8 ve rutin biokimyasal tetkikler kullanılmıştır. Cömert ve arkadaşları [13] Pentoksifilin, PNL stabilize edici etkisi ile TNF-a salınımını azalttığını ve doku iyileşmesini artırdığını bildirmektedir.

Yoshiki ve arkadaşları [9] iskemi döneminde oluşan inflamasyona paralel, başta PNL olmak üzere monosit ve makrofaj aktivasyonu sonucu TNF-a, IL-6, IL-8 seviyelerinde artış bildirmektedir. Aynı çalışmada pentoksifilin kullanımı ile TNF-a, IL-6, IL-8 seviyelerinde kontrol grubuna göre azalma tesbit edilmiştir. Cain ve arkadaşlarının [10] yaptıkları çalışmada elde edilen sonuçlar yukarıdaki sonuçları desteklemektedir. Çalışmada, TNF-a, IL-6, IL-8 seviyeleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel anlamlılık ileri derecededir. Bu sonuçlardan hareketle çalışma grubu olgularında, doku inflamatuvar cevabının ve iskemi-reperfüzyon hasarının önemli oranda azaldığını düşünüyoruz.

Vajdova ve arkadaşları [14] tarafından yapılan karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarı çalışmasında pentoksifilin ilave edilmiş grupta LDH seviyesinde %64 oranında azalma saptanmıştır.

Çalışmada başta LDH olmak üzere ALT, AST, CPK ve alkalin fosfataz seviyelerinde çalışma grubu lehine anlamlı farklılıklar yaratan azalmalar saptanmıştır.

Sonuç olarak elde edilen veriler ışığında, periferik organ sistemlerinin ekstrakorporeal dolaşım sırasında oluşabilecek hasarlanmalardan korunmasında pentoksifilin önemli yeri olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Kleinschmidt S, Baver M, Grundmann U, et al. Effect of gamma-hydroxybutyric acid and pentoxifylline on kidney function parameters in coronary surgery interventions. *Anaesthesiol Reanim* 1997;22:102-107.
2. Pridjian AK, Bove EL, Bolling SF, et al. Developmental differences in myocardial protection in response to 5'-nucleotidase inhibition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:520-6.
3. Bolling SF, Olszanski DA, Bove EL, et al. Enhanced myocardial protection during global ischemia with 5'- nucleotidase inhibitors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:73.
4. Grisham MB, Granger N. Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia with reperfusion. *Clin Chest Med* 1989;10:71-81.
5. Farber JL. Membrane injury and calcium homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis. *Lab Invest* 1982;47:114.
6. Tauber AI, Babior BM. Neutrophil oxygen reduction: The enzymes and the products. *Adv Free Rad Biol Med* 1985; 1:265.
7. Gomez CL, Camps B, Asungcion JG, et al. Pentoxifylline ameliorates cerulein-induced pancreatitis in rats: Role of glutathione and nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293:670-6.
8. Olszanski DA, Ning Xuc-Han, Childs KF, et al. Precursor trapping: A 'Neonatal' mechanism of myocardial protection. *J Surg Research* 1993;54:539-44.
9. Yoshiki S, Yasuhisa S, Keishi K, et al. Attenuation of cardiopulmonary bypass- derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:29-35.

10. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Adenosine reduces cardiac TNF-a production and human myocardial injury following ischemia-reperfusion. *J Surg Research* 1998;76:117-23.
11. Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ, et al. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immun* 1998;56:1722-9.
12. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Hypothermia, Circulatory arrest and Cardiopulmonary Bypass. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG, eds. New York; Churchill Livingstone 1993: 61-126.
13. Cömert M, Taneri F, Tekin E, et al. The effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. *Surg Today* 2000;30:896-902.
14. Vajdova K, Smrekova R, Kuhan M, et al. Endotoxin-induced aggravation of preservation-reperfusion injury of rat liver and its modulation. *J Hepatol* 2000;32:112-120.