

Prostaglandin E1, prostaglandin I2 ve papaverinin internal torasik arter grefti üzerine *in vitro* etkileri

In vitro effects of prostaglandin E1, prostaglandin I2 and papaverine on internal thoracic artery graft

Ganime Mısırlıoğlu,¹ Serhat Hüseyin,¹ Volkan Yüksel,¹ Orkut Güçlü,¹ Hakan Karadağ,²
Suat Canbaz,¹ Turan Ege,¹ Hasan Sunar¹

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada prostaglandin E1, prostaglandin I2 ve papaverinin koroner arter baypas greft ameliyatlarında kullanılan internal torasik arter greftleri üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışma planı: Mart 2013 - Eylül 2013 tarihleri arasında kliniğimizde ameliyat edilen 10 hasta (9 erkek, 1 kadın; ort. yaş 53.7 yıl; dağılım 46-68 yıl) çalışmaya alındı. Prostaglandin E1 ve prostaglandin I2'nin 10^{-9} M- $10^{-2.5}$ M konsantrasyon aralığında internal torasik arterde doza bağımlı etkileri gözlemlendi.

Bulgular: Prostaglandin I2'nin internal torasik arter greftindeki gevşeme yanıtı prostaglandin E1'den daha güçlü iken, en güçlü gevşeme yanıtı papaverinin idi.

Sonuç: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanılan prostaglandin E1 ve prostaglandin I2 internal torasik arter greftlerinde vazokonstriksiyonu önleyebilir. Greft açıklığı artırılarak ameliyat sırası mortalite ve morbiditenin azaltılmasına ilişkin ileri klinik çalışmalar gereklidir.

Anahtar sözcükler: Koroner arter baypas greft ameliyatı; internal torasik arter; organ banyosu; papaverin; prostaglandin E1; prostaglandin I2; safen ven.

Koroner arter hastalığının tedavisinde koroner arter baypas greft (KABG) ameliyatı günümüzde etkili bir yöntem olarak uygulanmaktadır. İskemi ile sonuçlanan koroner arterlerdeki darlık nedeniyle uygulanan bu ameliyat sonrasında, darlık distaline yeterli kan akışı sağlanmakta ve böylece miyokardın

ABSTRACT

Background: This study aims to investigate the effects of prostaglandin E1, prostaglandin I2, and papaverine on internal thoracic artery grafts which are used during coronary artery bypass graft operations.

Methods: Ten patients (9 males, 1 female; mean age 53.7 years; range 46 to 68 years) who were operated in our clinic between March 2013 and September 2013 were enrolled in the study. Dose-dependent effects of prostaglandin E1 and prostaglandin I2 on internal thoracic artery at a concentration interval of 10^{-9} M- $10^{-2.5}$ M were observed.

Results: While prostaglandin I2 had stronger relaxation response than prostaglandin E1 on internal thoracic artery graft, papaverine had the strongest relaxation response.

Conclusion: Prostaglandin E1 and prostaglandin I2, which are used in the treatment of many atherosclerotic cardiovascular and peripheral artery diseases, may prevent vasoconstriction in internal thoracic artery grafts. Further clinical studies are required regarding decreasing perioperative mortality and morbidity by increasing graft patency.

Keywords: Coronary artery bypass graft operation; internal thoracic artery; organ bath; papaverine; prostaglandin E1; prostaglandin I2; saphenous vein.

kasılması iyileştirilmektedir. İlk kullanılan greft safen ven (SV) grefti olmakla birlikte, zamanla internal torasik arter (İTA) greftinin uzun dönem açık kalma oranlarının üstün bulunmasıyla bu greft-günümüzde en sık kullanılan otojen greft olmuştur. İleriki dönemlerde, safen ven greftlerinden arteriyel



greftlere geçerken yeni sorunlarla karşılaşmıştır. Bu sorunların içinde en önemlisi İTA greftinde çıkarıldığı sırada veya anastomoz edildikten sonra spazm gelişmesidir. İnternal torasik arter kullanımına öncülük eden Green^[1] spazmın önlenmesinde papaverin enjeksiyonunu önermiştir. Biz de bu çalışmada kliniğimizde KABG ameliyatlarında rutin olarak kullanılan İTA üzerinde prostaglandin E1 (PGE1) ve prostaglandin I2 (PGI2)'nin etkilerini papaverin ile karşılaştırmayı hedefledik.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Koroner arter baypas ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat sırasında kullanılmayan artmış İTA greft materyalleri izole organ banyosu düzeneğinde *in vitro* olarak çalışıldı. Çalışma öncesinde etik kurul onayı alındı. Mart 2013 - Eylül 2013 tarihleri arasında kliniğimizde ameliyat edilen 10 hasta (9 erkek, 1 kadın, ort. yaş 53.7 yıl; dağılım 46-68 yıl) çalışmaya dahil edildi. Hastalar yapılacak işlemler konusunda bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı. Hastalardan altısı diyabetik, yedisi hipertansif idi. Çalışmaya katılan tüm hastalara sadece KABG ameliyatı uygulandı. Hastaların dokuzunda hem İTA hem de SV, birinde yalnızca İTA greft kullanıldı.

İnternal torasik arter elektrokoter ve makas yardımı ile pediküllü olarak çıkarıldı. Yan dalların bağlanmasında titanyum hemoklip kullanıldı. İnternal torasik arter bifürkasyon sonrasında kesildi. Distaldeki süperior epigastrik arter ve muskülofrenik arter dalları klipslendi. İnternal torasik arter üzerine papaverin tatbik edilmeden İTA parçası alındı. Bu damarlar herhangi bir işleme tabi tutulmadan +4 °C Krebs solüsyonu içeren bir kaba alındı. Işık mikroskopunda 22 °C oda sıcaklığında çevre dokularından temizlenerek 2 mm uzunluğunda halkalar halinde kesildi ve 37 °C'de, karbojen (%95 O₂ + %5 CO₂) ile havalandırılan 10 ml'lik Krebs solüsyonu içeren organ banyosundaki platin kanca ile izometrik transduser'e (FDT10-A, COMMAT, Türkiye) bağlı bir platin askı arasına asıldı; 2 gram öngerim uygulandı. Yanıtlar dört kanallı Transducer Acquisition System (COMMAT TDA-10-A, COMMAT Ltd., Ankara, Türkiye) aracılığı ile bilgisayar ortamına aktarılarak, POLWIN97 ve MP-36 programında kaydedildi. Dokuların ortama uyumu için her 15 dakikada bir yıkama yapıldı, öngerim 2 grama getirilerek 90 dakika beklendi. Damar endotelinin sağlamlığını test etmek için fenilefrin (10⁻⁶ M) ile submaksimal kastırılan preparatlara asetilkolin (10⁻⁶ M) uygulanarak gevşeme yanıtının olup olmadığı test edildi. Yeterli kasılma ve gevşeme yanıtı vermeyen preparatlar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde Graphpad Prism 5 versiyon demo programı kullanıldı. İstatistiksel analizi de içinde bulunduran bu program ile konsantrasyon-yanıt grafikleri elde edildi. Grafiklere non linear regresyon analizi (variable slope) uygulandı. İstatistiksel hesaplamalarda p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

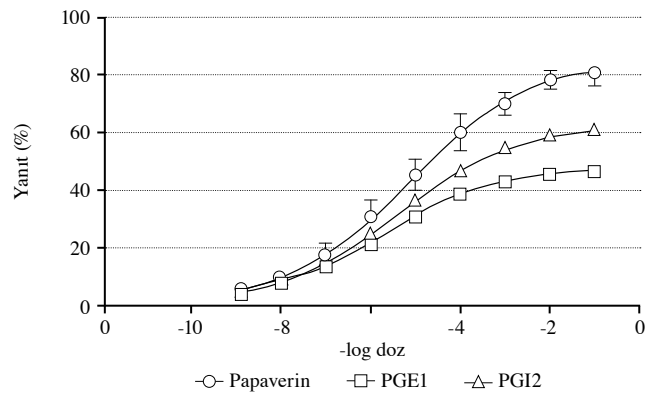
BULGULAR

İnsan İTA'sında papaverin, PG E1 ve PG I2 için doz yanıtları kümülatif yöntemle elde edildi. Organ banyosu düzeneğinde 10⁻⁶ fenilefrin eklenerek İTA greftlerinin submaksimal kasılması sağlandı. Ardından 10⁻⁹'dan başlayarak artan dozlarda papaverin, PGE1 ve PGI2 eklenerek oluşan gevşemenin fenilefrin kasılmasına oranlanmasıyla, İTA greftlerinde gevşemenin doz-yanıt değerleri oluşturuldu. Her üçünün de 10⁻⁹ M -10^{-2.5} M konsantrasyon aralığında İTA'da doza bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturduğu gözlemlendi (Şekil 1). Papaverin ile oluşturulan gevşeme yanıtının İTA greftlerinde 10⁻⁶ fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın %83.21±4.8 (dağılım %73.67-92,76) olduğu tespit edildi.

Prostaglandin E1 ile oluşturulan gevşeme yanıtının İTA greftlerinde 10⁻⁶ fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın %47.83±2.3 (dağılım %43.24-52.42) olduğu tespit edildi.

Prostaglandin I2 ile oluşturulan gevşeme yanıtının İTA greftlerinde 10⁻⁶ fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın %63.58±2.1 (dağılım %59.29-67.86) olduğu tespit edildi.

Papaverin ile oluşturulan ortalama maksimum gevşeme oranı İTA greftinde %92.8 idi. Prostaglandin E1 ile oluşturulan ortalama maksimum gevşeme oranı İTA greftinde %52.4 idi. Prostaglandin I2 ile oluşturulan ortalama maksimum gevşeme oranı İTA greftinde



Şekil 1. İnternal torasik arterde *in vitro* fenilefrin 10⁻⁶ ile oluşturulan kasılmanın papaverin, PGE1 ve PGI2 ile gevşeme eğrisi.

%67.9 idi. Papaverin, PGE1 ve PGI2'nin İTA grefti üzerinde oluşturdukları gevşeme yanıtı istatistiksel olarak non linear regresyon yöntemi ile değerlendirildi.

İnternal torasik arterdeki en güçlü gevşemeyi papaverin gösterirken, bunu sırasıyla PGI2 ve PGE1 takip etti.

TARTIŞMA

İnternal torasik arter ve SV greftleri KABG ameliyatında sıklıkla kullanılan greftlerdir. Koroner arter baypas greft ameliyatında kullanılan standart SV grefti ile İTA'nın uzun dönem sonuçları karşılaştırıldığında İTA'nın açık kalma oranının üstün olduğu bildirilmiştir.^[2,3] Lytle ve ark.^[4] da yine aynı şekilde İTA ve SV greftlerini aldıkları ve 5 ile 12 yıl arasında süren bir anjiyografik çalışmada İTA greftlerinin sol ön inen koroner artere yapılan anastomozları sonrası 10 yıllık açık kalma oranlarını %93 olarak bildirmişlerdir. İnternal torasik arter greftlerinin açık kalma oranlarının çok yüksek olması arteriyel greftlere olan ilgiyi artırmış ve diğer arteriyel greftlere de yönlendirmiştir.^[4] Bunun yanında karşılaştırmalı fonksiyonel çalışmalar da yapılmıştır. Arteriyel greftlerin ven greftlerine kıyasla kasılma ve endotelial fonksiyonlar açısından farklılıkları daha önceden gösterilmiştir.^[5,6] Ortaya çıkan bu farklılıklar greftlerin anatomik ve fizyolojik klinik özelliklerinin farklılığına dayanmaktadır. Bu durumun ameliyat sonrası greft fonksiyonu ve uzun dönem açıklık oranlarını etkilediği kabul edilmektedir.

Yapılan diğer bir çalışmada arteriyel greftlerin açık kalma oranları venöz greftlere göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.^[7] Bir başka çalışmada yine İTA'da doğal koroner arterlere kıyasla aterosklerozun daha geç geliştiği bildirilmiştir.^[8] Bununla birlikte SV greftlerinin arteriyel dolaşım için greft olarak kullanıldığında orta ve geç dönemde aterosklerotik değişimler gösterdiği saptanmıştır.^[9] İnternal torasik arter vasküler endotelinin bazı salgılar ürettiği tespit edilmiştir. Safen vene göre İTA'nın daha uzun süreli açık kalmasını sağlayan önemli etmenlerden biri İTA'nın nitrik oksit (NO) ve PGI2 salgıdır.^[10,11]

Greft vazospazmı KABG ameliyatında ameliyat sonrası ve sonrası dönemde önemli bir sorundur.^[12,13] Ameliyat sonrası İTA spazmı büyük hemodinamik sorunlara, erken ve geç dönem greft açık kalma oranlarında sorunlara, ameliyat sonrası morbiditeye, ameliyat sonrası miyokardiyal yetmezliğe ve ölüme yol açabilir.^[14,15] Günümüzde İTA, koroner arter baypas cerrahisinde en sık kullanılan arteriyel greft olup İTA-sol ön inen koroner arter anastomozu KABG ameliyatında altın standart haline gelmiştir. Bunun dışında çok damar

hastalığı bulunan olgularda arteriyel greftlerden ikinci sıklıkta radyal arter kullanılırken, venöz greftlerden de en sık safen ven kullanılmaktadır.^[16] Açık kalma oranları nedeniyle kliniğimizde de İTA grefti tüm olgularda kullanılmaktadır. İnternal torasik arter-sol ön inen koroner arter anastomozlarında vazospazmı engellemek için vazodilatör ajanlara gereksinim duyulabileceği belirtilmiştir.^[17] Kullanılmış ve etkin sonuçlar alınmış olan bu ajanlardan bazıları nitrogliserin, papaverin, nifedipin, verapamil, diltiazem olarak sayılabilir.^[17]

Yapılan başka bir çalışmada İTA grefti ilk çıkarıldığında sıklıkla düşük akıma sahip iken 15-20 dk sonrasında hiçbir ilaç müdahalesi olmadan akım hızını ikiye katladığı görülmüştür. Spazmı önleyen en güçlü ajan olarak görülen papaverin topikal olarak ve arter çevresine uygulandığında da aynı sonucun olduğu saptanmıştır.^[18] Etkisini fosfodiesteraz inhibisyonu yapıp, hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyesini artırarak gösterir. Ayrıca hücre içine kalsiyum alımını azaltıp, hücre içinde depolanmış kalsiyum salınımını inhibe eder.^[19]

Prostasiklin (PGI2) bütün damar yataklarında vazodilatasyon yapar ve kan basıncını düşürür. Prostaglandin I2'lerin vazodilatör etkileri, esas olarak arteriyelleri ve prekapiller sfinkterleri genişletmelerine bağlıdır. Ayrıca kapillerler ve venülleri de genişletirler. Haider ve ark.,^[20] *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda alprostadil kullanımının endotel NO sentezinde faydalı olduğunu göstermişlerdir. Chatziioannou ve ark.^[21] istirahat halinde ciddi bacak ağrısı olan 10 periferik arter hastası üzerinde yaptıkları çalışmada PGE1'in (alprostadil) günlük olarak aynı taraf eksternal iliyak artere yerleştirilmiş bir port aracılığıyla intraarteriyel infüzyonunun belirgin bir komplikasyon olmaksızın iyileşmede çok etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ege ve ark.^[22] KABG ameliyatı sırasında iloprostun lokal uygulanmasının, radyal arter (RA), İTA ve SV greftlerinin çıkarılma ve hazırlanma aşamasında vazospazmı önlediğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise ameliyat sonrası dönemde yüksek dozda lidokain uygulanmasının İTA, RA ve SV greftlerinde vazospazma, düşük dozda ise vazodilatasyona yol açabileceği gösterilmiştir.^[23]

Papaverin, PGE1 ve PGI2'nin 10^{-9} M- $10^{-2.5}$ M konsantrasyon aralığında İTA'da doza bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturduğu gözlemlendi. İnternal torasik arter grefti üzerinde her üç madde ile (papaverin, PGE1, PGI2) gevşeme yanıtı meydana geldi. Oluşan bu gevşeme yanıtının papaverin ile en güçlü olduğu gözlemlendi.

Bu araştırma sonucunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları gibi birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanılmış,

iskemiye önleme ve iyileştirici özelliği olduğu gösterilmiş olan PGE1 ve PGI2'nin kullanımı ile İTA greftinde vazokonstriksiyonun önlenilebileceği bu *in vitro* organ banyosu düzeneğinde de gösterilmiştir. Ancak PGE1 ve PGI2'nin papaverin kadar güçlü vazodilatasyon etkisi olmadığı saptanmıştır. Kardiyopulmoner baypas sırasında veya sonrasında PGE1 ve PGI2'nin kullanımının sonuçları hakkında daha iyi bilgi sahibi olmak için geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Green GE. Rate of blood flow from the internal mammary artery. *Surgery* 1971;70:809-13.
2. Barner HB. Arterial grafting: techniques and conduits. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2-5.
3. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
4. 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 grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248-58.
5. Dignan RJ, Yeh T Jr, Dyke CM, Lee KF, Lutz HA, Ding M, et al. Reactivity of gastroepiploic and internal mammary arteries. Relevance to coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:116-22.
6. He GW, Acuff TE, Ryan WH, Yang CQ, Mack MJ. Functional comparison between the human inferior epigastric artery and internal mammary artery. Similarities and differences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:13-20.
7. Cho KR, Kim JS, Choi JS, Kim KB. Serial angiographic follow-up of grafts one year and five years after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:511-6.
8. Wei W, Floten HS, He GW. Interaction between vasodilators and vasopressin in internal mammary artery and clinical significance. *Ann Thorac Surg* 2002;73:516-22.
9. Singh RN. Atherosclerosis and the internal mammary arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1983;6:72-7.
10. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
11. Chaikhouni A, Crawford FA, Kochel PJ, Olanoff LS, Halushka PV. Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:88-91.
12. He GW, Rosenfeldt FL, Buxton BF, Angus JA. Reactivity of human isolated internal mammary artery to constrictor and dilator agents. Implications for treatment of internal mammary artery spasm. *Circulation* 1989;80:1141-50.
13. Lin PJ, Chang CH, Pearson PJ, Tzen KY, Chu JJ, Chang JP, et al. Thromboxane A2: an endothelium-derived vasoconstrictor in human internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1993;56:97-100.
14. Hata M, Shiono M, Orime Y, Yagi S, Yamamoto T, Okumura H, et al. Clinical results of coronary artery bypass grafting with use of the internal thoracic artery under low free flow conditions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:125-9.
15. He GW, Buxton BF, Rosenfeldt FL, Angus JA, Tatoulis J. Pharmacologic dilatation of the internal mammary artery during coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1440-4.
16. Mussa S, Choudhary BP, Taggart DP. Radial artery conduits for coronary artery bypass grafting: current perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:250-3.
17. Chanda J, Canver CC. Reversal of preexisting vasospasm in coronary artery conduits. *Ann Thorac Surg* 2001;72:476-80.
18. Sivalingam S, Levine A, Dunning J. What is the optimal vasodilator for preventing spasm in the left internal mammary artery during coronary arterial bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:365-71.
19. Sivalingam S, Levine A, Dunning J. What is the optimal vasodilator for preventing spasm in the left internal mammary artery during coronary arterial bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:365-71.
20. Haider DG, Bucek RA, Giurgea AG, Maurer G, Glogar H, Minar E, et al. PGE1 analog alprostadil induces VEGF and eNOS expression in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:2066-72.
21. Chatziioannou A, Dalakidis A, Katsenis K, Koutoulidis V, Mourikis D. Intra-arterial prostaglandin e(1) infusion in patients with rest pain: short-term results. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:803678.
22. Ege T, Gur O, Karadag CH, Duran E. Evaluation of iloprost to prevent vasospasm in coronary artery bypass grafts. *J Int Med Res* 2010;38:1759-63.
23. Gur O, Ege T, Gurkan S, Ozkaramanli Gur D, Karadag H, Cakir H, et al. In vitro effects of lidocaine hydrochloride on coronary artery bypass grafts. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012;53:665-9.