

# PULMONER HİPERTANSİYONLU MİTRAL KAPAK HASTALIKLARININ CERRAHİSİNDE PEROPERATİF PROSTACYCLINE KULLANIMI SONUCU AKCİĞER DOKUSUNDA OLUŞAN HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİMLER

## *EFFECT OF PERIOPERATIVE PROSTACYCLINE USE ON HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OF THE LUNG IN MITRAL VALVE DISEASE WITH PULMONARY HYPERTENSION*

Dr. Ahmet ÖCAL\*, Dr. Erdoğan İBRİŞİM\*, Dr. Turhan YAVUZ\*, Dr. İbrahim ÖZTEK\*\*,  
Dr. Ali KUTSAL\*

\*Süleyman Demirel Üniversitesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ISPARTA

\*\*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Adres: Dr. Ahmet ÖCAL, Süleyman Demirel Üniversitesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ISPARTA  
e-mail: ahmetocal@superonline.com

### Özet

Pulmoner hipertansiyon (PHT) cerrahi girişim gerektiren mitral kapak hastalarının mortalite ve morbiditesini, uzun dönem prognozunu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ciddi bir problemdir. Kardiopulmoner bypass'dan (CPB) gelişen ciddi sağ yetmezlik nedeniyle konvansiyonel tüm destek ve önlemlere rağmen çıkılamayabilir. Son çalışmalar prostacycline (PGI2) infüzyonunun bu olgularda çok etkili olduğunu göstermiştir. PGI2, sistemik ve pulmoner vasküler yapıda oldukça güçlü vazodilatör etki gösterir, potent bir trombosit agregasyonunu önleme etkisi vardır ve gizli sitoprotektif etki gösterir. PGI2'nin akciğer parankimi ve vasküler yatağında gösterdiği etkiyi araştırmak amacıyla PHT ve yüksekken incelenerek karşılaştırılmıştır. Peroperatif profilleri benzer her iki grubun histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında PHT'nun akciğerde oluşturduğu dönüşümsüz lezyonların PGI2 infüzyonuyla değişmediği fakat pulmoner vasküler vazodilatasyonla bozulmuş olan kan akımının tekrar başladığı oysa kontrol grubunda değişim olmadığı saptanmıştır. Postoperatif (PO) 6.ayda alınan biopsilerde de benzer bulgular saptanmıştır. Bu da PGI2'nin belirgin hemodinamik etkilerine ek olarak bazı histopatolojik değişimlere yol açarak önemli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mitral kapak, pulmoner hipertansiyon

### Summary

Pulmonary hypertension is a risk factor for morbidity and mortality in patients undergoing mitral valve surgery. Serious right ventricular dysfunction may complicate the perioperative period. Recent studies have shown the efficacy of PGI2 infusion through its potent vasodilatory and cytoprotective

effect. 40 patients with elevated pulmonary vascular resistance undergoing mitral valve surgery were studied to compare the effect of PGI2 on lung parenchyma and vascular bed. Of these patients 20 received perioperative PGI2 infusion while the others did not. Lung biopsies were taken before PGI2 infusion and after cardiopulmonary bypass. Histopathologic findings have shown that PGI2 did not change the irreversible lung damage however, pulmonary blood flow which had been diminished preoperatively increased in patients receiving PGI2. Similar histopathologic findings were consistent in the 6<sup>th</sup> postoperative month. In addition to its beneficial hemodynamic effects, PGI2 causes improvement in lung parenchyme.

**Keywords:** Mitral value, pulmonary hypertension, prostacycline

### Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PHT) bir hastalık değil, bir çok etkenle ortaya çıkan hemodinamik bir durumdur. Pulmoner venöz basınç, pulmoner kan akımı ve pulmoner vasküler direnç (PVR) gibi değişkenlere bağlıdır (1). PHT, deniz seviyesinde kardiyak indeksin (CI) 2 L/m<sup>2</sup>/dk'dan düşük, pulmoner arter sistolik basıncının 25 mmHg ve diastolik basıncının 12 mmHg'dan, pulmoner kapiler wedge basıncının (PCWP) 18 mmHg'dan ve PVR'nin 5 wood ünitesinden yüksek olması diye tanımlanır (1,2). Özellikle darlığın hakim olduğu mitral kapak hastalığında PHT'un gelişiminde üç evre vardır:

1. Sol atrium basıncının yükselmesi ve bunun pasif olarak pulmoner venöz yatağa yansması (pulmoner venöz hipertansiyon)
2. Artmış pulmoner venöz basınç sonrası alveollere sıvı kaçışını önlemek amacıyla gelişen reaktif arterioller vazokonstriksiyon.

3. Pulmoner vasküler yapıda oluşan morfolojik değişimler (1,2). PHT, sadece mitral kapağın mekanik sorunuyla açıklanamaz. Ciddi darlık olan olgulara PHT eşlik etmeyebilir. Tabloya eklenen ciddi akciğer problemleri, multipl tromboemboliler ve vasküler değişimlerde önemli rol oynar (2). Sadece mekanik sorunun giderilmesi sol atrium basıncını düşürerek PHT'nu geriletir, ama bazı olgularda yeterli olmaz ve sağ yetmezlik nedeniyle çıkılamaz. Bu tabloyu ciddi irreversibl değişimler ve arterioller vazokonstriksiyon oluşturur. PGI2'nin potent bir vazodilatör, güçlü antiagregan olması ve tromboxane A2 (TxA2)'yi reverse etmesi, neden etkili bir tedavi seçeneği olduğunu açıklar (3-6). PHT sonucu oluşan bir histopatolojik değişimler Heath-Edwards sınıflamasına göre 6 grade'de sınıflandırılabilir (7).

Grade I-Küçük vasküler pulmoner arter ve arteriollerde medial hipertrofi.

Grade II-Medial hipertrofiye eklenen intimal proliferasyon.

Grade-III-Progressif intimal proliferasyon ve hiperplazik mediada inceleme, arteriollerde tıkanma.

Grade IV-Muskuler pulmoner arter ve arteriollerde pleksiform lezyonlar vle dilatasyon.

Grade V-Kompleks pleksiform, angiomatöz ve kavernöz.

Grade VI-Netrotizan arteritis.

Başka bir yazara göre de fizyopatolojik değişimler iki gruba ayrılabilir (6).

1. Özellikle pulmoner venöz basıncı arttırarak PHT'na yol açan durumlar (postkapiler tip) mitral kapak hastalıkları, sol atrial miksuma, vb.
2. Direkt olarak pulmoner kan akımını etkileyen durumlar (prekapiler tip) kongenital sağ-sol shuntlı hastalıklar, lupus, sistemik skleroz vb. Pulmoner venöz hipertansiyon, ufak pulmoner venlerde kanın göllenerek akımın durması sonucu meydana gelir. Tıkanıklık giderildiğinde reversibldir. Pulmoner ven ve venüllerde "arterializasyon" denilen medial hipertrofi, interlobar septalarda ödem, hemoraji ve lenfatik dolgunluk gözlenir (6).

Mitral kapak cerrahisinde yeterli sol atrium dekompresyonu sağlanınca PHT2'de erken dönemde gerileme saptanır (6). İleri PHT'una sahip mitral kapak hastalarının prognozu opere edilmedikleri taktirde oldukça kötüdür, opere edilirlse 5 yıllık sürvi %80'e kadar yükselir (1,6). Bu çalışmada PGI2 infüzyonunun akciğer parankimi ve vasküler yapısında ne gibi değişimlere yol açtığına kontrol grubuyla karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Bu prospektif çalışmada 1990-1998 yılları arasında operasyon yapılan kapak olguları arasından seçilen 20 olguda PGI2 infüzyonu uygulanmış ve konvansiyonel tedavi alan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Olgu seçim kriterleri şunlardır:

PAP > 60 mmHg/25 mmHg

PVR > 600 dyn/sec veya 7.5 wood ünitesi

Her iki grup damara, alveole ve stromaya ait histopatolojik parametrelere göre karşılaştırıldı. Akciğer biopsileri kardiopulmoner bypass (CPB)'a girmeden önce ve CPB ve protamin sonrası dönemde ve PGI2 grubunda 4 olguda, kontrol grubunda 2 olguda da postoperatif (PO): 6. ayda alınmıştır. Biopsiler Gülhane Askeri Tıp Akademisi Genel Patoloji AD'nda incelenmiştir. Parçalar A ve B olarak

kodlanmıştır ve wedge biopsi olarak alınmıştır. Yedi ayrı boya ile boyanarak mikroskopik incelemeleri yapılmıştır. İlk incelemede çalışma amacı gizli tutulmuş, ikinci inceleme ise amaç bildirilerek ve literatür taranarak yapılmıştır. Preparatlar hematoksilin-eosin (H-E), PAS, gümüş, tricrom (Tc), demir, Van Gieson (VG), elastika Van Gieson (EVG) boylarıyla boyanmıştır. Damara ait A ve B dönemindeki histopatolojik kriterler olarak plevra kalınlığı duvar hyalinizasyonu, intimal proliferasyon, medial proliferasyon, adventisyal proliferasyon, kapiler belirginliği, kapiler dolgunluğu, elastosis, retikülin lif artışı incelenmiştir. Alveole ait septal kalınlık, hücresel proliferasyon, amfizem, kollaps, makrofaj, eritrosit, hemosiderin, elastosis, retikülin lif artışı ve kollajene bakılmıştır. Stromaya ait olarak da iltihabi infiltrasyon, düz kas proliferasyonu antrakoz, elastosis, retikülin lif artışı ve kollajen incelenmiştir. Histopatolojik değerlendirilmede istatistiksel analiz uygulama zorluğu nedeniyle kullanılmamış olup bulgular deskriptif olarak verilmiş patolojik preparat örneklerinin resimleriyle örneklenmiştir. Prostacycline preparatı olarak İngiliz patentli FLOLAN ve Alman patentli PROSTAVASİNE kullanılmıştır. Prostacycline infüzyonuna 20 ng/kg/dk dozuyla ve swanz-ganz kateteriyle direkt pulmoner arter içine verilerek başlanmış, 10 ng/kg/dk dozu ile idame sağlanmıştır. Her iki grubun preoperatif klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm olgularda aynı anestezi ve operasyon protokolü uygulanmıştır. Myokard proteksiyonunda, integrated kardiopleji protokolüne göre başta kalp, kristalloid kardiopleji ile arrest edilmiş 15 dk'da bir antegrad ve devamlı retrograd soğuk kan kardioplejisi ile idame edilmiş, son olarak da terminal soğuk kan kardioplejisi uygulanmıştır. 30-32 C'de orta derecede sistemik hipotermi sağlanmıştır.

Çalışma öncesi tüm hastalara gerekli bilgi verilip onayları alınmıştır.

Her iki gruba uygulanan cerrahi prosedürler (Tablo 2'de) gösterilmiştir. Olguların tümünde PAP, PVR, PCWP, kardiak out-put (CO), kardiak indeks (CI) bulguları dökümanite edilmiştir.

**Tablo 2: Uygulanan Cerrahi Prosedürler**

	PGI2 Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)
MVR	12	14
MVR+AVR	2	1
MVR+Triküsbit valv tamiri	4	3
MVR+TVR	-	1
MVR+AVR+Triküsbit valv tamiri	2	1
MVR+CABG	-	-

MVR: Mitral Valv Replasmanı, AVR: Aort Valv Replasmanı,  
TVR: Triküsit Valv Replasmanı, CABG: Koroner Arter Bypass Greft

## Bulgular

PGI2 grubunda yaş dağılımı 23-58 arasında olup ortalama 40.8'dir. Kontrol grubunda dağılım 18-54 olup ortalama 38.4 idi. PGI2 grubunda erkek kadın dağılımı 8/12 iken kontrol grubunda 10/10 idi. Her iki grubun preoperatif klinik özellikleri (Tablo 1'de) gösterilmiş olup aralarında anlamlı fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1:** Her iki grubun preoperatif özellikleri

	PGI2 Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=20)
Yaş (ortalama)	40.8±4.6	38.4±3.8
Cins (E/K)	8/12	10/10
CTI (ortalama %)	68.2±4.8	64±3.6
EF %	38.4±5.8	34.6±4.6
NYHA Class III	8	10
NYHA Class IV	12	10
Ritim NSR	12	13
Ritim AF	8	7
AER Öyküsü %	75	70
KMV %	40	30
Mitral Kapak Hastalığı	12	14
Mitral+ Aort Hastalığı	2	1
Mitral+Triküsbit hastalığı	4	4
Mitral+Aort+Triküsbit hastalığı	2	1

CTI:Kardiyotorasik indeks, KMV:Kapalı Mitral Valvotomi, AER:Akut Eklem Romatizması, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, NYHA:Newyork Heart Association, NSR:Normal Sinüs Ritmi, AF:Atrial Fibrilasyon

## Histopatolojik sonuçlar:

PGI2 ve kontrol grubu-A (CPB öncesi biopsi)

- Alveolar septalarda, kapiler duvarlarda hyalinli fibröz kalınlaşmalar ve septal stromal hyalinizasyon.
- Alveolar ve stromal hücresel proliferasyon.
- Alveolar kollaps, vasküler obstrüksiyonlar ve kapiler belirsizleşme.
- Alveollerde genellikle artmış hemosiderin yüklü histiositler.
- Bazı olgularda subplevral ve parenkimal lenfositik infiltrasyon.
- İnterlobar septalarda ödem, lenfatik dolgunluk ve kollajende artma.
- Parankimde ve damar duvarında düz kas hücre proliferasyonları.
- Elastik ve argirofil liflerde sıkı örgülenme.
- İntimal ve medial kalınlaşmalara paralel hücresel proliferasyon

PGI2 grubu B (CPB sonrası biopsi)

- Kapiler ve damar lümenlerinin gelişleyip içlerinin eritrositlerle dolu olması.
- Obstrüktif görünümünün çözülmesi.
- Kollapsın çözülmesi, alveollerin genişlemesi ve açılması.
- Alveolar histiositlerin ve içlerindeki hemosiderinin azalması.

Kontrol grubu B (CPB sonrası biopsi)

- Kapiler belirsizliği devam etmektedir, içlerinde histiositler ve hemosiderin topakları vardır.

- Damara ve alveollere ait tıkaçıcı yapıda fark gözlenmemiştir.
- Alveol septalarında ve damar duvarında hyalinli fibröz kalınlaşmalar vardır.
- Alveolar ve stromal hücre proliferasyonları vardır. PGI2 ve kontrol grubunda damara, alveole ve stromaya ait histopatolojik bulgular (Tablo 3,4 ve 5)'de gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Damara ait A ve B dönemlerinde bulunan histopatolojik değişiklikler.

	A	B	A	B
Plevra Kalınlığı	+,N		+,N	
Duvar Hyalinizasyonu	+++	++	+++	+++
İntimal Proliferasyon	+++	++	+++	+++
Medial Proliferasyon	+++	++	+++	+++
Adventisyal Proliferasyon	+++	++	+++	+++
Kapiler belirginliği	+/-	+++	+	+
Kapiler Dolgunluğu	+/-	+++	+/-	+/-
Elastosis	++	+	++	++
Retikülin lif artışı	+++	++	+++	+++

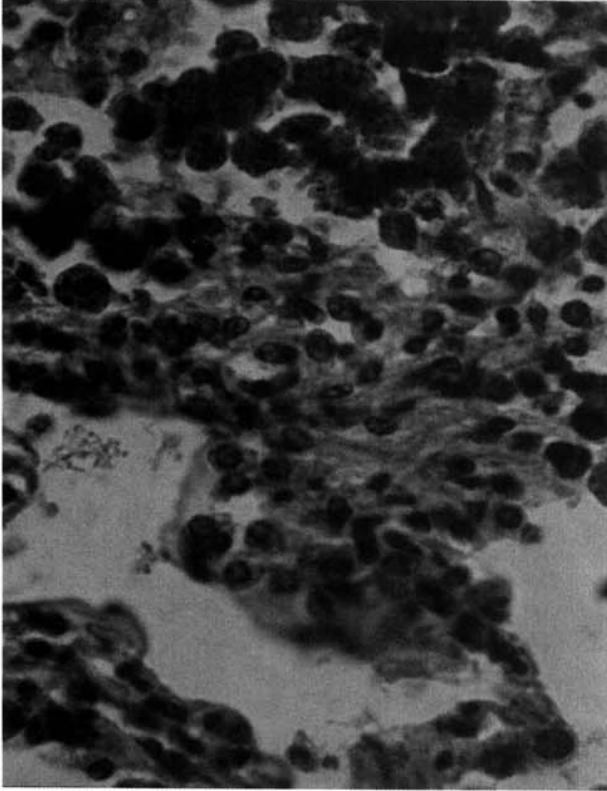
**Tablo 4:** Alveole ait A ve B dö nemi histopatolojik bulgular.

	A	B	A	B
Septal Kalınlık	+++	++	+++	++
Hücresel Proliferasyon	+++	+	+++	++
Amfizem	++	+	+	++
Kollaps	+++	+	+++	++
Makrofaj	+++	+	+++	++
Eritrosit	+/-	+++	+/-	+
Hemosiderin	+++	+	+++	++
Elastosis	++	+	+++	++
Retikülin	++	++	++	++
Kollajen	+++	++	+++	++

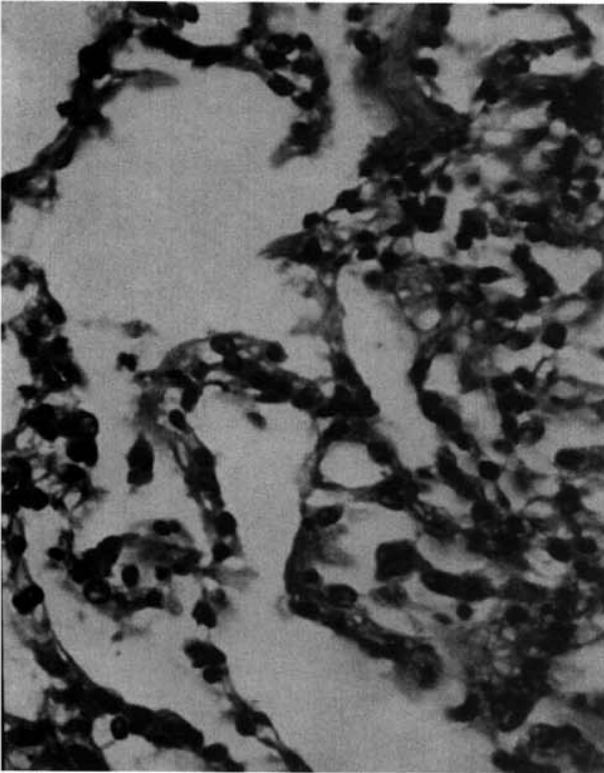
**Tablo 5:** Stromaya ait A ve B dönemi Histopatolojik bulgular.

	A	B	A	B
İltihabi infiltrasyon	++	+	++	++
Düz Kas Proliferasyonu	+++	++	+++	++
Antrakoz	++	+	++	++
Elastosis	++	+	++	++
Retikülin	+++	++	+++	++
Kollajen	+++	++	+++	++

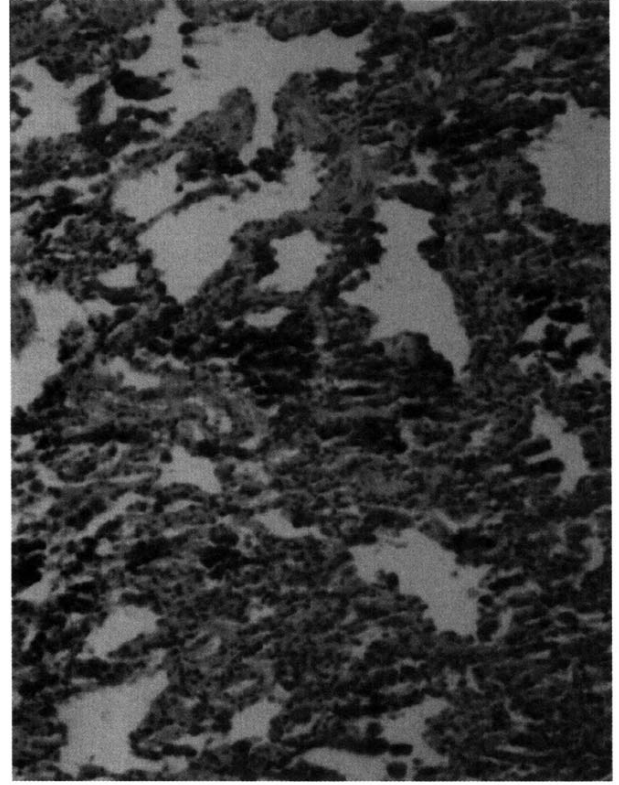
(Resim 1’kde) CPB öncesi, (Resim 2’de) PGI2 grubu CPB sonrası ve (Resim 3’de) kontrol grubu CPB sonrası histopatolojik görünümler görülmektedir.



Resim 1:



Resim 2:



Resim 3:

### Tartışma ve Sonuç

Bulgular bölümünde ayrıntılarıyla verilen histopatolojik sonuçlara bakıldığında her iki grubun A ve B dönemlerinde irreversibl olan bulgularda önemli bir değişim saptanmamıştır. Bunlar kronik PHT'nun neden olduğu parankimde, alveol septalarında, kapiler ve arteriol duvarlarında oluşan kalınlaşmalar, düz kas ve hücre proliferasyonları ve hyalinizasyonlarıdır. Potent bir vazodilatör ve antiagregan olan PGI2 bu dönüşümsüz lezyonlara etki edememiş olmasına rağmen daha önce kollabe olarak belirsizleşmiş kapiler ve arteriollerini dilate ederek belirginleştirmiş ve kan akımını tekrar başlatarak PVR'ı etkin olarak düşürmüştür. Kontrol grubunda histopatolojik tabloda değişim olmamıştır. PHT'un tüm formlarında ana değişim pulmoner arter ve arteriollerinde muskularizasyon ve muskuler pulmoner arterlerde medial hiperplazidir (3). Periferik arteriollerin kaybı veya muskuler hücrelerin vasküler lümene yayılarak okluze etmeleri periferik obstrüksiyonun asıl nedenidir (1). Vasküler obstrüksiyonlar ve proksimaldeki hipertansif değişimler beraberce PVR'ı artırır (2). Her iki gruptaki A dönemi biopsi sonuçları literatür bilgileriyle uyumludur. PGI2'nin irreversibl değişiklikler dışında yaptığı değişimler potent vazodilatör ve antiagregan etkinliği sonucu oluşmuştur. Resim 1, 2 ve 3'te A ve B dönemlerine ait örnekler verilmiştir. PO 6.ayda PGI2 grubundan alınan örneklerde de benzeri olumlu özelliklerin sebat ettiği görülmüştür. Bunda sol atrium dekompresyonu sonucu tetikleyici etmen olan pulmoner venöz hipertansiyonun giderilmesinin de önemli payı vardır. PVR'ın kırılmasında tüm damar endotelinde ve akciğer vasküler yatağında da yoğun olarak bulunan TXA2/PGI2 dengesinin PGI2 infüzyonu ile değiştirilmesinin etkisi büyüktür. Güçlü bir vazokonstrüktör olan TXA2'nin fizyolojik antagonisti

PGI2'dir (7,11). PGI2 grubunda 2 olgu, kontrol grubunda 6 olgu erken PO dönemde düşük kalp debisi ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Hastalar toplam 30 ay izlenmiştir. PGI2 grubunda PO 1.yıl sonunda %65 hasta NYHA Class I'de %35 olgu Class II'de, kontrol grubunda %50 hasta NYHA Class I'de, %50 hasta ise Class II'de fonksiyonel kapasiteye sahip bulunmuştur. Sonuç olarak ileri pulmoner hipertansif mitral kapak hastalarının cerrahisinde peroperatif PGI2 infüzyonunun akciğerin alveokapiler yapısında ve stromada irreversibl lezyonları etkilemediği fakat oblitere kapiler ve arteriollerde potent vazodilatatör ve antiagregan etkisiyle genişlemeye yol açarak kan akımını artırdığı ve böylece PVR'yi etkin olarak düşürdüğünü söyleyebiliriz. Olumlu hemodinamik etkileri de gözönüne alınırsa PGI2'nin uygun olgularda mutlaka cerrahi tedaviye eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Camara ML, Arsi A, Padro JM, et al. Longterm results of mitral valve surgery in patiens with severe pulmonary hypertension . Ann Thorac Surg 1988;45:133-6.
2. Camara ML, Arsi A, PadroJM, et al. Hemodynamic effects of prostaglandin E1 and isoproterenol early after cardiac operation for mitral stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;88:238.
3. Ddanzker ML, Bower JR, et al. Mechanism of gas exchange abnormality in patiens with chronic obliterative pulmonary vasculer disease. J Clin Invest 1979;64:1050-5.
4. Foltz BD, EvgeneBA, Jvey TD, et al . The early course of pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve replacement with cardioplegic arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;88:238.
5. Heath D, Edwards J. Pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. Circulation 1958;18:533.
6. Zener JC, Hancock EW, Shumway NE, et al. Regression of extreme pulmonary hypertension after mitral valve surgery. The Am J Card 1972;30:374-6.
7. Semler HJ , Shepherd JT, Wood EH, et al. The role of vessel tone in maintaning pulmonary vasculary resistance in patients with mitral stenosis. Circulation 1954;19:386-94.
8. Dambra MD, Larana PJ, Philbin DM, et al. Prostaglandin E1-A new therapy for refractory right heart failure and pulmonary hypertension after mitral valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:567-72.
9. Kinnon MJ, Wade EB, Vicker CF, et al. Mitral stenosis with very high pulmonary vascular resistance and atypical features. Brit Heart J 1956;18:449-57.
10. Watson AD, Peter RH, Morris J, et al. Clinical implications of pulmonary hypertension in mitral stenosis. The Am J of Card 1977;32:356-9.
11. Peterson MD, Huttemei PC, Zappol Wm, et al. Tromboxane mediated acute pulmonary hypertension in sheep extracorporeal perfusion. Am J Physiol 1982;243:471-9.