

Otojen Fasiyo-Peritoneal Greft ile Vena Kava Inferior Replasmanı: İndusibl Siklooksijenaz Enzimin Erken Trombotik Tıkanmadaki Olası Rolü (Deneysel Çalışma)

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Çekirdekçi, Doç. Dr. Hakkı E. Aksulu, Yrd. Doç. Dr. Çağatay Çifter, Yrd. Doç. Dr. Necip İlhan, Uzm. Dr. Ahmet Ağaoğlu, Dr. Tansel Darçın, Dr. Ömer Tetik, Dr. Oğuz Köksel

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ

Otojen dokuların venöz greft olarak kullanıldığı çalışmalarda, greftin trombozla tıkanması sorunu önlenimini sürdürmektedir. Burada, teknik faktörlerin yanı sıra, düşük kan akım hızı endotel yüzeyle temas ve trombojenik prostaglandinlerin rol oynadığı bilinmektedir. Trombotik tıkanmanın önlenmesi amacıyla kullanılan ek medikasyon ise, henüz istenilen sonucu vermiş değildir. Bu çalışmada, 15 adet her iki cinsten mongrel tipi köpeğin inferior vena kavasında oluşturulan sirküler defekt, otojen fasiyoperiton kompleksi ile replase edildi. Kontrol (Grup 1), Aspirin ile (Grup 2) ve Diklofenak ile tedavi edilmiş (Grup 3) olarak üç gruba ayrılan deneklerde, interpoze greftin anjiyografik ve histopatolojik incelemesi yapıldı. 1. gruba ayrılan deneklerde, interpoze greftin anjiyografik ve histopatolojik incelemesi yapıldı. 1. ve 2. gruptaki greftlerde, anjiyografik ve makroskopik olarak tıkanma tesbit edilirken, histopatolojik incelemede, ven-greft sınırında şiddetli inflamatuvar infiltrasyon saptandı. 3. grupta ise, trombotik tıkanma gelişmesindeki rolü iyi bilinen siklooksijenaz (COX) enziminin yeni bir izoformunun varlığı

ortaya konmuştur: (COX2). Yapısal siklooksijenaz (constitutive cyclooxygenase: COX1) hücrelerde fizyolojik koşullarda bulunmaktadır. Yeni tanımlanan COX2 (inducible cyclooxygenase) izoformunun ise, inflamatuvar uyarılarla indükte olduğu, bu induksiyonun inflamasyonu daha da artırdığı gösterilmiş, ilginç olarak, nonsteroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçların, COX1 ve COX 2 üzerine farklı etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Aspirin'in mutad dozlarda COX 1'i yeterli derecede inhibe ederken, COX2 üzerine etkisiz kaldığı, diklofenak'ın ise, mutad dozlarda her iki enzimi de, kuvvetle inhibe ettiği görülmüştür. Çalışmamızda, aspirin erken trombotik tıkanmayı önlemezken diklofenak hem anastomoz hattındaki inflamatuvar infiltrasyona, hem de trombüs gelişmesine engel olmuştur. Bu sonuçlar, anastomoz hattında oluşan inflamasyonun ve bu inflamatuvar uyarılarla indükte olan COX2 enziminin, erken trombotik tıkanmaya katkısını düşündürürken ek medikasyonda COX2 inhibisyonunun ihmal edilmemesi gerektiği kanısını uyandırmaktadır.

GKD Cer. Derg. 1994; 2:330-334

Summary

A replacement of vena cava inferior (VCI) by an autogenous fascio-peritoneal graft for the reconstruction is tested in canine. Circularly defect constituted in the VCI was replaced by an autogenous fascioperitoneal complex. Dogs were divided into 3 groups: 1. Control group, 2. Aspirin (15 mg/kg) treated group and 3. Diclofenac sodium (3 mg/kg) treated group.

Angiographic and histopathologic examinations of interposed graft were performed. Occlusion was determined by macroscopic and angiographic examinations of the grafts in the 1st and 2nd groups, and severe inflammatory infiltration was observed by histopathological examination. Thrombotic occlusion while Diclofenac sodium prevented both the inflammatory infiltration developed on the anastomotic line and the development of thrombus.

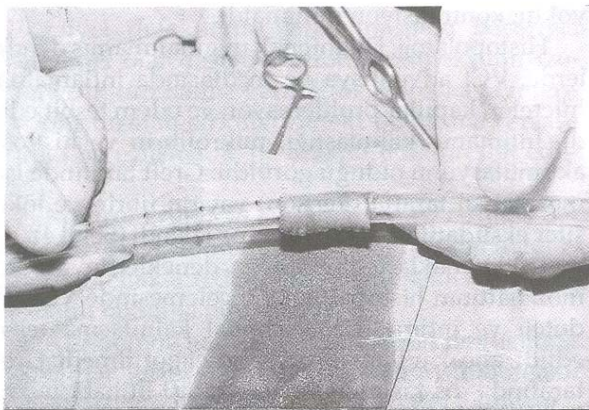
Because the recently described isoform of cyclooxygenase (COX), which is induced by inflammatory stimulies, is inhibited with Diclofenac sodium but not with Aspirin in the doses used; these results suggest that the inflammation and/or inducible cyclooxygenase (COX2) induced through inflammatory stimuli contribute to the initial thrombotic occlusion and the autogenous fascio-peritoneal graft may be an alternatif graft material for the reconstruction of the large veins.

Değişik nedenlere bağlı büyük ven yaralanmalarında, çoğu kez primer onarım mümkün olmamakta, otojen veya sentetik greft kullanılması gerekmektedir⁽¹⁾

Greft olarak sentetik ürünlerin kullanımı, yoğun trombojenisite ve özellikle penetre travmalarda ortamın kontamine oluşu gibi nedenlerle başarısız olabilmekte, bu yüzden otojen venler tercih edilmektedir^(2,3). Ancak bu kez karşımıza, VCS ve VCI gibi geniş venlerin onarımında kullanmak üzere uygun çapta otojen ven temin etme sorunu çıkmaktadır. Periferik venlerin panel veya spiral greft olarak dizayn edilmesi bir çözüm olabilir ama bu uygulamada, operasyon süresi uzamakta, kritik hastalarda istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir; ek olarak, uygun periferik ven bulunamayabilir⁽⁴⁾. İşte bu yüzden, büyük venlerin replasmanında kullanmak üzere, kısa sürede ve istenilen boyutta kolayca elde edilebilen bir otojen doku gereksinimi olduğu açıktır. Bu arayış yıllardır sürmekte olup, birçok doku bu amaçla denenmiştir^[5-7]. Fakat bunlardaki trombotik tıkanma sorunu güncelliğini hep korumuş ve araştırmalar bu noktada yoğunlaşmıştır^[1,6,7,8].

Vasküler homeostazın iki kutbunu oluşturan, araşidonik asitin siklooksijenaz ürünleri; antiagregan ve vazodilatör Prostaglandin (PGI 2) ve agregan ve vazokonstriktör Tromboksan A2 (TxA2) arasındaki denge son derece önemlidir. Bu denge, TxA2 lehine bozulduğunda, tromboembolik hadiseler ortaya çıkmaktadır^[9]. Günümüzde, araşidonik asit metabolizmasında rol oynayan siklooksijenaz enzimine ilişkin çok yeni bilgilere ulaşılmıştır: Araşidonik asitten prostoglandinlerin oluşmasını sağlayan ve tromboz olayındaki rolü iyi bilinen Siklooksijenaz (COX) enziminin ikinci bir izoformu

nun varlığı ortaya konmuştur. Bu enzim (COX 2), sitokin, mitojen ve endotoksin gibi proinflatuar



Şakil 1. Otojen periton-fasiya greftinin tüp haline getirilişi ajanlara maruz kalan hücrelerde indükte olmak

tadır. İlginç olarak, NSAI ilaçlar siklooksijenaz enziminin bu iki izoformunu farklı derecede inhibe etmektedirler. Örneğin aspirin mutad dozlarda COX 1'i kuvvetle inhibe ederken, COX 2 enzimini etkilememektedir. Diklofenak ise, mutad dozlarda bu enzimin her iki formunu da aynı derecede inhibe etmektedir⁽¹⁰⁾.

Biz bu çalışmada, mutad dozlarda, Siklooksijenaz enziminin her iki formunu da inhibe eden diclofenak'ın, VCI'a interpoze edilen izodiametrik otojen fasiyo-periton tüp greftinde, trombotik tıkanma üzerine etkisini deneysel olarak araştırdık.

Materyal ve Metod

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nin deneysel cerrahi ve bakım ünitesinde yapılan bu çalışmada, her iki cinsten 15 adet mongrel tipi köpek kullanıldı. Ağırlıkları 18 ila 23 kg arasında değişen denekler 12 saat öncesinden aç bırakıldı, sadece su içmelerine izin verildi. Denekler 3 gruba ayrıldı:

Birinci grup: 4 adet (kontrol grubu)

İkinci grup: 5 adet (aspirin grubu). Ameliyattan 1 saat önce 15 mg/kg aspirin oral yoldan verildi ve postoperatif dönemde günde bir kez tekrarlandı.

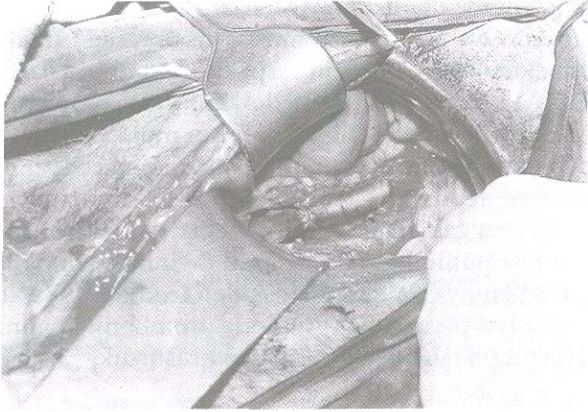
Üçüncü grup: 6 adet (Diklofenak grubu). Bunlara ameliyattan 1 saat önce 3 mg/kg Diklofenak (Diclofenac Na; Dikloron; Deva, İst-Türkiye)

IM verildi, aynı doz postoperatif dönemde ortalama 10 gün süreyle günde bir kez tekrarlandı.

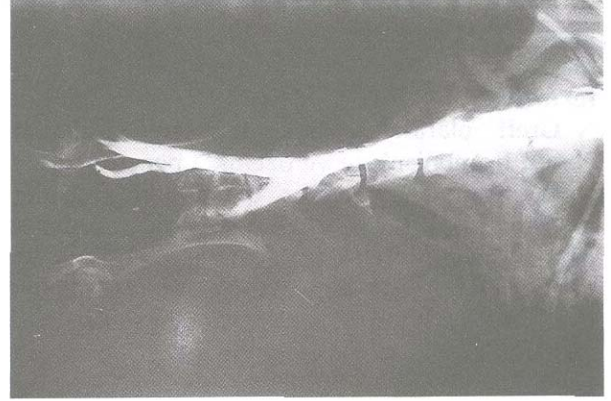
IM 3 mg/kg ksilazin (Rompun; Bayer, İst-Türkiye) + 0.25 atropin sülfat injeksiyonundan yarım saat sonra 25 mg/kg Ketamin HCL (Ketal; Eczacıbaşı, İst-Türkiye) intramüsküler olarak verilip, genel anestezi sağlandı, operasyon süresince gerekli oldukça 1 mg/kg Ketamin HCL IM tekrarlandı. Hipovolemi ve hemokonsatrasyonu önlemek amacıyla IV serum fizyolojik infüzyonu sürdürüldü.

Bütün gruplarda aynı cerrahi teknik uygulandı, preoperatif başlanan koruyucu antibiyotik (0.5 gr seftriakson; Rocephin, Roche, İst-Türkiye) uygulamasına ortalama bir hafta devam edildi. Steril koşullarda paramedian laparotomi yapılarak VCI'a ulaşıldı, VCI, renal venlerden bifurkasyon seviyesine kadar hazırlandı.

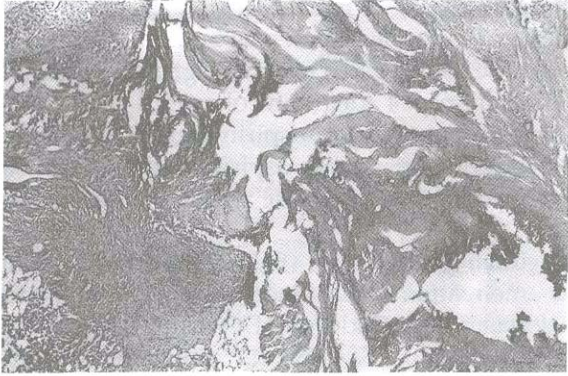
Periton ve rektus kasının arka kılıfı (fasio-peritoneal kompleks) dikkatlice istenilen boyutta soyuldu, mezotelyal yüzeyin temasla zarar görmemesine özen gösterildi. Bu panel greft, uygun çaptaki silastik tüp etrafında periton (mezotelyal tarafı) içte olmak üzere, 6 (0) polpropylene ile kontinü hozirontal mattres dikiş tekniğiyle tüp haline getirildi (Şakil 1) ve kullanılıncaya kadar 20 Ü/ml heparin



Şekil 2. İzodiyametik tüp haline getirilmiş greftin, Vena kava inferiorunda oluşturulan sirküler defekte interpoze edilmiş hali



Şekil 3. Diklofenak ile tedavi edilmiş grupta, 3. haftanın sonunda çekilen KAVAGRAFİ; (Lümen açık, minimal kontraksiyon var)



Şekil 4. Diklofenak uygulanmamış greftlerde, anastomoz hattında yaygın inflamatuvar infiltrasyon, ödem ve nekroz (Hematoksilen-Eozin, x200)

içeren serum fizyolojik içinde saklandı. IV heparinizasyonu (100 Ü/kg) takiben VCI'ya atravmatik vasküler klemp yerleştirildi ve infrarenal vana kavada yeterli uzunlukta (2-5 cm) parça çıkarıldı. Hazırlanmış olan izodiyametik tüp greft, bu boşluğa 6 (0) polpropylene ile end-to-end interpoze edildi (Şekil 2). VCI peritonize edildikten sonra laparotomi drensiz kapatıldı.

Deneklere ağızdan besleninceye kadar IV sıvı verildi ve ortalama 10 gün 2x500 Ü Nadroparin Ca (Fraxiparine; DİF/Sanofi, İst-Türkiye) SC yapıldı.

Bütün deneklere postoperatif 6. gün femoral venden sokular kateterden verilen 15 ml loplomid 300 (Ultravist, Schering, İst-Türkiye) anjiyografi (Kavagrafi) çekildi. Anjiyografik incelemede tıkanma olmayan denekler takibe alındı ve 3. haftanın bitiminde kavagrafi tekrarlandı.

Birinci ikinci gruptakilere 6. gün, üçüncü gruba ise 21. gün relaparotomi yapılarak makroskopik bulgular not edildi. Denekler yüksek doz pentotal

ile öldürüldükten sonra interpoze grefti içeren VCI bölümü çıkarılıp %10 nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler hazırlandı ve Haematoxilene-Eosine (HE) ile boyandı sonra ışık mikroskopunda incelendi.

Bulgular

Üçüncü gruptan bir denek, postoperatif 12. gün enfeksiyon-eviserasyon nedeniyle kaybedildi. Postoperatif 6. gün greftinin tromboze olduğu, diklofenak grubunda ise tıkanma olmadığı tesbit edildi (Şekil 3). Bu grupta 3. haftanın sonunda tekrarlanan kavagrafilere de trombotik tıkanmaya rastlanmadı.

Makroskopik İncelemede: Kontrol grubunda greftin tümüyle pıhtıyla dolduğu ve kontrakte olduğu, aspirin grubunda ise trombozun proksimal anastomozdan başladığı ve distal anastomozun kısmen serbest olduğu gözlemlendi. Diklofenak (grup 3) grubunda ise makroskopik olarak greftin intakt olduğu tesbit edildi. Stenoz ve obstrüksiyon yoktu, kontraksiyon minimaldi.

Histopatoloji: Diklofenak uygulanmamış deneklerde, VCI adventisya ve mediasında inflamatuvar hücreler, kapiller proliferasyon ve ödem tesbit edildi. İntimanın kalınlaştığı, mikrofibrin ve histiosit akümüasyonu olduğu görüldü. Greft tarafında ise, mezotelyal tarafta (Periton) yaygın fibrin ve lökositler eksüdatif iltihap ve nekroz izlendi (Şekil 4).

Diklofenakla tedavi edilen deneklerde, anastomoz hattının histopatolojik incelemesinde VCI endoteli ve intimasında minimal kalınlaşma tesbit edildi, ancak inflamasyon belirtici görülmedi. Greft tarafında dış kısımda (fasilay taraf) iltihabi mononükleer hücreler gözlemlendi, doku ölümü görülmedi.



Şekil 5: Diklofenak uygulanmış greftlerde, inflamatuvar infiltrasyon minimal düzeyde ve doku nekrozu izlenmiyor (Hemotoksilen-Eozin, x200)

Lümeni oluşturan iç kısımda (Peritoneal taraf) ise inflamasyon belirtisi tesbit edilmedi, mezotel hücrelerinde proliferasyon görülmedi (Şekil 5).

Tartışma

Vena kava inferiorun interpozisyon gerektiren sirküler defektlerinin onarımı için alternatif otojen doku arayışı hep gündemde olmuş; bu amaçla pek çok otojen doku denemiştir. Hepsindeki ortak sorun olan erken trombotik tıkanmayı önlemek amacıyla da çeşitli antitrombotik ajanlar ve ek cerrahi girişimler içeren manüplasyonlar yapılmıştır^(5,11)

Thomas ve arkadaşları, sirküler ve VCI defektlerinin onarımında, fasiyo-periton kompleksi kullanarak yaptıkları çalışmada, trombotik tıkanmayı fenilbutazon tedavisiyle önlemişler ancak, nedenini açıklayamamışlardır⁽¹¹⁾. Fasiyo-periton kompleksi küçük parsiyel defektlerde, yama olarak kullanıldığı zaman, ek medikasyon gerekmesiz başarılı olabilmektedir⁽¹²⁾.

Parsiyel defektlerin kapatılmasında başarıyla kullanılmış olan fasiyo-periton kompleksinin izodiyametik tüp haline getirilerek, vena kava inferiorunda oluşturulan sirküler defekt bölgesine replase edildiği bu çalışmada, iki önemli bulgu tesbit edilmiştir:

1- Kontrol grubu ve aspirinle tedavi edilmiş deneklerde, erken trombotik tıkanma meydana gelirken, diklofenakla tedavi edilmiş deneklerde erken trombotik tıkanma olmamıştır.

2- Anastomoz hattında, ven ve greft dokusunda inflamatuvar infiltrasyon gelişmektedir; diklofenak bu infiltrasyonu önlerken aspirin etkisiz kalmıştır.

Aspirin ve diklofenak, uygulanan dozlarda

siklooksijenaz enzimini inhibe ederek trombojenik prostoglandinlerin meydana gelmesini önlerler^(10,13). Son zamanlarda, siklooksijenaz enziminin birden fazla formu olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. COX1, konstitütif olarak eksprese olur⁽¹⁴⁾. COX2 ise, sitokin⁽¹⁵⁾, mitojen⁽¹⁶⁾ ve endotoksin⁽¹⁷⁾ gibi proinflamatuvar ajanlara maruz kalan hücrelerde indükte olmaktadır^{(10>]}. İlginç olarak, NSAİ ilaçlar, bu iki enzim formunu farklı derecelerde inhibe ederler: Aspirin COX 1'i kuvvetle inhibe eden konsantrasyonlarda COX2'yi etkilememektedir. Halbuki, diklofenak, aynı konsantrasyonda enzimin iki formunu da inhibe edebilmektedir⁽¹⁰⁾.

Bu çalışmada, anastomoz hattının histopatolojik incelemesinde, hem ven hem de greft dokusunda biraz inflamatuvar gelişmeler tesbit edildi. Bu inflamasyon, diklofenak tedavisi uygulanan deneklerde anlamlı olarak zayıftı. Anastomoz hattında meydana gelen inflamasyonun nedenini ve trombüs gelişmesine katkısının olup olmadığını bilmiyoruz. Bununla beraber, anastomoz hattında cerrahi işlemden dolayı minimal düzeyde de olsa doku hasarı meydana gelmektedir. Doku hasarının COX2 indüksiyonuna ve buna bağlı olarak prostaglandin sentezini artırdığına dair bulgular vardır⁽¹⁸⁾. Anastomoz hattında, gerek doku hasarı gerekse inflamatuvar uyarı sonucu COX2 enzimi indükte olabilir ve Prostaglandin üretimini artırarak inflamasyonun ilerlemesine katkıda bulunabilir. Bu bölgede meydana gelen prostaglandinler, trombojenik etkinliğine sahip olabilir ve trombüs gelişmesini uyarabilir. Nitekim in vivo şartlarda uyarılmış makrofajların trombojenik TxA2 ürettiği gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Bu çalışmada, aspirin uygulaması COX1'i inhibe edecek yeterlilikteydi ve trombüs gelişmesini önlemesi beklenirdi. Oysa uygulanan dozlarda aspirin, trombüs oluşumunu önlerken, aynı zamanda anastomoz hattında gelişen inflamatuvar prosesleri azalttı. Diklofenak, hem anastomoz hattında inflamasyon gelişmesini azaltarak hem de inflamasyon prostaglandin sentezini önleyerek, trombotik tıkanmanın önlenmesinde yararlı olmuştur. Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında, her ne kadar fenilbutazonun COX2 üzerine etkisi bilinmiyorsa da, kuvvetli antiinflamatuvar etkisi olan fenilbutazonun trombüs gelişmesini benzer şekilde önlediği söylenebilir.

Sonuç olarak: 1- Otojen fasiyo-periton ile venöz greftlemede, erken trombüs gelişmesi söz konusudur. Diklofenak bunu önlemekte, aspirin etkisiz kalmaktadır. 2- Anastomoz hattında hem ven hem de greft dokusunda inflamatuvar proses gelişmekte, diklofenak bunu belirgin olarak azaltırken, aspirin etkisiz olmaktadır. Anastomoz hattındaki infla

masyon, erken trombüs gelişmesinde rol oynayabilir. Kullanılan dozlarda antitrombojenik etkinliğe sahip olduğu bilinen aspirinin erken trombüs gelişimini önleyememesi, inflamasyonu ve buna bağlı olarak indükte olabilecek COX2 enzimini inhibe edememesine bağlı olabilir.

Diklofenak ise muhtemelen "inflamatuvar uyarı - COX2 indüksiyonu- prostaglandin sentezi - inflamasyon" döngüsünü kırarak trombüs gelişmesine engel olmaktadır.

Fasiyo-periton kompleksi, vena kava inferiorun sirküler defektlerinin replasmanında alternatif greft malzemesi olarak düşünülebilir ancak, bütün venöz greftlerde anastomoz hattında meydana gelebilecek inflamasyon ve bu inflamasyonun trombüs gelişmesine katkısı gözardı edilmemelidir. Bu konuda ileri çalışmalara gerek vardır.

Kaynaklar

- 1 Thomas JH, Pirce GE, Iliopulos JI, Hermreck AS: Vascular graft selection. S Clin N Am 68(4):865-74, 1988.
- 2 Chiu CJ, Terzis J, Mac Rae ML: Replacement of superior vena cava with the spiral composite vein graft: A versatile technique. Ann Thorac Surg 17:555,1974.
- 3 Haimovici H, Hoffert PW, Zinicola N, et al: An experimental and clinical evaluation of grafts in the venous system. Surg Gynecol Obstet 131:1172,1970.
- 4 Burch JM, Feliciano DV, Mattox KL, Edelman M: Injuries of the inferior vena cava. Am J Surg 156:548, 1988.
- 5 Hiratzka LF, Wriehk CB: Experimental and clinical results of grafts in the venous system J Surg Res 25:542-61,1978.
- 6 Fujisawa, T, Yamaguchi Y, Iwai N, et al: A case of mediastinal germ cell tumor radically operated on after neoadjuvant chemotherapy-combined resection of the superior vena cava and reconstruction with expanded-PTFE graft. Japanese J Surg 18 (3)336,1988.
- 7 Phifer TJ, Gerlock AJ, Rich NL, McDonald JC: Longterm patency of venous repairs demonstrated by venography. J Trauma 25(4): 342,1985.
- 8 Rich NM; Principles and indications for primary venous repair. Surgery 91(5):492-96,1982.
- 9 Katzung G, Bertnam: Basic and Clinical Pharmacology 5th ed. Appleton-Lange, Liban p:263-77,1992.
- 10 Mitchell JA, Akarasereenont, P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR; Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase Proc Natl Acad Sci USA, 90:11693-11697, December 1993 Pharmacology.
- 11 Thomas JMP, Glynn MFX, Richwood AMK, Gough MH: Grafting of the major veins. The value of antithrombotic drugs to maintain patency. Br J Surg 63:189-95,1976.
- 12 Çekirdekçi A, Çifter Ç, Akkuş MA: Kasarcı E, Darçın OT, Tetik O: Patch cavaplasty of inferior vena cava by using autogenous fascio-peritoneal graft. Acta Card Med, 12:(in press) 1994.
- 13 Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action aspirin-like drugs. Nature (London) 231:232-235,1971.
- 14 DeWitt DL, Smith WL: Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. Proc Natl Acad Sci USA 85:1212-1416,1988.
- 15 Maier JA, Hla T, Maciag TX Cyclooxygenase is an immediate-early gene induced by interleukin-1 in human endothelial cells. J Biol Chem 265:10805-10808,1990.
- 16 O'Banion MK, Winn VD, Young DA: cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. Proc Natl Acad Sci USA 89:48888-4892,1992.
- 17 Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, et al: Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. J Biol Chem 267:25934-25938,1992.
18. Winn VD, O'Banion MK, Young DA: Antiinflammatory glucocorticoid action: Inhibition of lipoprotein lipase, a new cyclooxygenase. J Lipid Mediat 6:101-111,1993.
19. Pruijboom WM, Vollobregt MJ, Zijlstra FJ, Bonta IL, Wilson JH: Eicosanoid production by density defined human peritoneal macrophages during inflammation. Agents Actions. Spec NoP C96-8,1992.