

Topikal ve İntralüminal Papaverin Uygulamalarının İnternal Torasik Arter Akımına Etkisi

INFLUENCE OF THE TOPICAL AND INTRALUMINAL PAPAVERINE APPLICATIONS ON THE INTERNAL THORACIC ARTERY FLOW

Murat Mert, Ahmet Özkara, *Sinan Seren, *Füsun Gülcan, Can Çağlar Erdem, Kaya Süzer

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul

**İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Anestezi Ana Bilim Dalı, İstanbul*

Özet

Giriş: İnternal torasik arter (ITA) grefti spazmının önlenmesi ve akımının artırılması amacı ile değişik papaverin uygulama teknikleri tarif edilmiştir. Çalışmamızda topikal ve intralüminal papaverin uygulamalarının ITA akımı üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Koroner arter bypass operasyonu geçiren 50 hasta üç ayrı grupta incelendi. İnternal torasik arter hazırlandıktan sonra birinci gruptaki hastalarda hiçbir vazodilatör ajan kullanılmadı. İkinci gruptaki hastalara topikal papaverin uygulaması, üçüncü gruptaki hastalara ise intralüminal papaverin uygulaması yapıldı. İnternal torasik arter akımları üç ayrı zamanda ölçülerek (papaverin uygulamasından önce: T1, kardiyopulmoner bypassa girilmeden önce: T2 ve anastomoz öncesi: T3) her iki uygulamanın ITA akımı üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: Her üç grupta da T1 ile T2 akımları arasındaki artış anlamlı bulunurken, T2 ve T3 akımları arasındaki fark sadece Grup 2 ve Grup 3'te anlamlı bulundu. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında Grup 2'nin T2 değeri diğer iki gruba göre anlamlı bir artış gösterirken, Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı bir fark saptanmadı. T3 değerleri karşılaştırıldığında ise Grup 2 ve Grup 3 arasındaki farkın kapandığı gözlenirken, her iki gruba kontrol grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu gözlemlendi.

Sonuç: İntralüminal ve topikal papaverin uygulamaları ITA akımında belirgin artışa yol açmaktadır. Topikal papaverin uygulaması intralüminal uygulamaya oranla daha erken dönemde akım artışını sağlamaktadır ve anastomoz öncesi akım artışı en az intralüminal uygulamadaki kadar etkin olmaktadır. İntralüminal papaverin uygulamasında oluşabilecek problemler göz önüne alındığında topikal papaverin uygulamasının tercih edilmesinin daha güvenli olacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: İnternal torasik arter, papaverin, greft spazmı, arteriyel greft, vazodilatör

Türk Göğüs Kalp Damar Cerr Derg 2004;12:76-80

Summary

Background: Papaverine is one the most widely used vasodilator agent to prevent internal thoracic artery (ITA) spasm. Diverse papaverine application techniques have been reported. The effects of topical and intraluminal papaverine applications on the ITA flow were compared in this study.

Methods: Fifty patients undergoing coronary artery surgery were studied in three different groups. Upon ITA harvesting, no vasodilator agent was applied in Group 1 patients while topical and intraluminal applications were used in Group 2 and 3, respectively. The two methods were compared by measuring ITA flows in three different times (before papaverine application: T1; before aortic cannulation: T2; before the coronary artery anastomosis: T3).

Results: The increase in ITA flow between T2 and T1 was statistically significant in all groups while the difference between T3 and T2 was significant in Groups 2 and 3. When the groups were compared, T2 flow in Group 2 was significantly higher than Groups 1 and 3, but Group 3 closed this difference during T3 measurements where Groups 2 and 3 flows were significantly higher than the control group.

Conclusions: Topical and intraluminal papaverine applications provide a considerable increase in ITA graft flow. Topical application provides this increase earlier than the intraluminal application and the flow increase is at least as effective as intraluminal application before the anastomosis. When the adverse effects of intraluminal ITA injection are considered, the preference of intraluminal application seems to be safer.

Keywords: Internal thoracic artery, papaverine, graft spasm, arterial graft, vasodilator

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2004;12:76-80

Giriş

İnternal torasik arter (ITA), mükemmel uzun dönem açık kalım süreleri ile günümüz koroner arter cerrahisinin öncelikli olarak tercih edilen grefti konumundadır. İlk önceleri sol ITA'nın sol ön inen koroner artere kullanılması ile başlayan bu akım, elde edilen başarılı sonuçları takiben daha da geliştirilerek günümüzde her iki ITA'nın aynı anda ve yaygın olarak kullanımını da gündeme getirmiştir. Ancak bu süreç içerisinde, koroner arter cerrahları safen ven greftlerinden arteriyel greftlere geçerken daha önce rastlamadıkları yeni komplikasyonlarla da tanışmışlardır. Bu tür komplikasyonların en önemlilerinden biri arteriyel greftlerin perioperatif spazmıdır. Daha önceden kestirilmesi mümkün olmayan ve oluştuğunda yeni revaskülarize edilmiş koroner arter akımında önemli azalmaya yol açarak perioperatif morbidite ve mortalite artışına neden olan bu komplikasyona ITA greftlerinde de rastlanmış ve önlenmesi için bir çok yöntem geliştirilmiştir [1,2].

Papaverin, kalp cerrahisinde ITA spazmının oluşumunun engellenmesi amacıyla kullanılan farmakolojik ajanların en önemlilerinden biridir. Arteriyel greft spazmının önlenmesi için değişik papaverin uygulama teknikleri tarif edilmiştir. Çalışmamızda topikal ve intralüminal papaverin uygulamalarının ITA grefti akımı üzerine etkileri araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

İleri dönük ve karşılaştırmalı olarak yapılması planlanan bu çalışma için Ana Bilim Dalı etik kurul izni alınmıştır. Çalışma grubunu oluşturan tüm hastalar sternotomi insizyonu ile ve kardiyopulmoner bypass altında ameliyat edildiler. Hastaların tümünde sol ITA sol ön inen koroner artere anastomoz edilirken, diğer anastomozlar safen ven greftleriyle yapıldı. İnternal torasik arter anastomozu safen ven greftlerinin distal anastomozlarının tamamlandığından hemen sonra yapıldı ve bunu takiben aort klempini kaldırılarak safen ven greftlerinin proksimal anastomozları parsiyel aort klempini altında tamamlandı. Tüm hastalarda ITA sternotomi sonrası her iki venini de içeren bir pedikül şeklinde ve düşük voltajlı koter cihazı ile hazırlandı, yan dallarının kontrolü titanyum kliplerle (Weck Atraclip, TFX Medical Ltd, İngiltere) sağlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar üç gruba ayrıldılar:

Grup 1'de bulunan 10 hasta çalışmanın kontrol grubunu oluşturdu. Bu hastalarda ITA hazırlanması ve sistemik heparinizasyonu (4 mL/kg) takiben ITA distal bifurkasyonunun proksimalinden transekte edildi, distal ucu bulldog klemp ile oklüde edilerek izotonik sodyum solüsyonunda bekletilen bir gazlı beze sarılarak anastomoz anına dek bu şekilde bekletildi. Bu gruptaki hastalarda ITA üzerine veya lümenine hiç bir vazodilatör ajan uygulaması yapılmadı.

Grup 2'yi oluşturan 20 hastada topikal papaverin uygulaması yapıldı. İnternal torasik arter hazırlandıktan sonra hasta heparinize edildi ve ITA distal bifurkasyonunun hemen proksimalinden transekte edildi ve distal ucu bulldog klemp ile oklüde edildi. Eşit miktarda (4 mL). Papaverin (Papaverin HCl. 0.05 g/2 cc, Galen İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul) ve 4 mL izotonik sodyum içeren 8 mL'lik dilüe edilmiş papaverin solüsyonu ITA pedikülü üzerine homojen bir dağılım

sağlayacak şekilde enjektörle verildi ve bu işlemi takiben ITA pedikülü yine aynı şekilde hazırlanmış solüsyonda bekletilen bir gazlı beze sarılarak anastomoz anına dek bekletildi. Bu işlem için kullanılan dilüe papaverin solüsyonunun pH'ı 3.5 olarak tespit edildi.

Grup 3'ü oluşturan 20 hastaya ise intralüminal papaverin uygulaması yapıldı. Bu gruba dahil edilen hastalarda ITA transseksiyonunu takiben 0.5 mL papaverin ve 2 mL izotonik sodyum içeren dilüe edilmiş papaverin solüsyonu, ITA distal ucu ince uçlu venöz kanül (Intravenous canula 0.7x22 mm, Sherwood Medical, İrlanda) ile kanüle edildikten sonra ITA içine enjekte edildi ve bu uygulamayı takiben ITA distal ucu bulldog klempini ile oklüde edilerek, daha önceden sadece izotonik sodyum içeren solüsyonda bekletilen bir gazlı beze sarılarak anastomoz anına dek bekletildi. Bu işlemde kullanılan papaverin solüsyonunun pH'ı ise 3.7 olarak tespit edildi.

Her üç grupta da ITA akımı yan yana tutulan 50 mL'lik enjektörlere serbest olarak 20 saniye kanamaya bırakılarak üç ayrı zamanda ölçüldü. Birinci ölçüm ITA transseksiyonu hemen sonrasında ve papaverin uygulanmasından önce idi, ki bu inisiyal ITA akımı olarak kabul edildi (T1) ve hemen bu ölçümden sonra papaverin uygulaması yapıldı. İkinci ölçüm aort kanülasyonunu takiben ve kardiyopulmoner bypassa geçilmeden hemen önce yapıldı (T2). Son ölçüm ise kardiyopulmoner bypass altında ITA anastomozu yapılmadan hemen önce gerçekleştirildi (T3). Elde edilen değerler üç ile çarpılarak bir dakikalık ITA akımı hesaplandı. T1 ve T2 ölçümleri sırasında sistolik kan basıncının 100 ila 130 mm Hg arasında, T3 ölçümünde ise kardiyopulmoner bypass altında perfüzyon basıncının 60-80 mmHg arasında kalmasına dikkat edilerek gruplar arasında kan basıncının ITA akımı üzerindeki etkisinin homojenizasyonu sağlandı. Tüm ölçümler ITA'nın distal bifurkasyonunun hemen altından yapıldı. Her üç gruba da dahil edilen toplam 50 hastanın hiçbirinde operasyon öncesi veya anestezi induksiyonu sırasında intravenöz nitroglicerini, sodyum nitroprussid gibi sistemik vazodilatasyon yapan ajanlar kullanılmadı.

Her üç grup için de T1, T2, ve T3 değerlerinin ortalamaları hesaplanarak akım eğrileri çizildi ve gruplar arasındaki fark araştırılarak topikal ve intralüminal papaverin uygulamalarının ITA akımı üzerindeki etkileri gözlemlendi.

Çalışmada kullanılan istatistiksel hesaplamalarda her grubun kendi içindeki T1, T2 ve T3 değerleri arasındaki farklılık "ANOVA tekrarlayan değişkenler" (Repeated measures of ANOVA) tekniği ile araştırıldı ve *p* değeri LSD (least significant test) testi ile hesaplandı. Grupların birbirleri ile karşılaştırılmasında ise "Tek değişkenli ANOVA" (One-way ANOVA) tekniği kullanıldı ve *p* değerinin hesaplanmasında kontrol grubu ile (Grup 1) diğer grupların karşılaştırılmasında Dunnett testi, Grup 2 ile Grup 3'ün karşılaştırılmasında ise Benferoni testi kullanıldı. Hesaplanan *p* değerlerinden 0.05'ten daha küçük olan değerler istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında 20 hasta olarak planlanan kontrol grubunda anastomoz öncesi yapılan T3 ölçümlerinde 5 hastada ITA akımının çok düşük tespit edilmesi ve çapının çok küçük olduğunun saptanması üzerine bu hastalarda ITA'ya T3 ölçümünden sonra topikal papaverin uygulaması yapıldı ve bu

Tablo 1. Çalışma grubunu oluşturan hastaların demografik özellikleri.

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
Yaş	57.8 (± 6.49)	60.2 (± 9.74)	58.85 (± 10.34)
Erkek / Kadın	7/3	15/5	17/3
KPB	88.9 (± 18.29)	75.75 (± 25.88)	78.75 (± 28.94)
Aort Klempi	49.9 (± 8.55)	41.75 (± 15.89)	45.7 (± 20.41)
Distal anastomoz sayısı*	2.8 (± 1.03)	2.5 (± 0.82)	2.6 (± 1.63)
Geçirilmiş MI	5/10	4/20	13/20
Sigara	5/10	11/20	13/20
Diyabet	4/10	8/20	6/20
Aile Hikayesi	5/10	5/20	6/20
Hiperlipidemi	4/10	5/20	6/20
Hipertansiyon	4/10	10/20	7/20

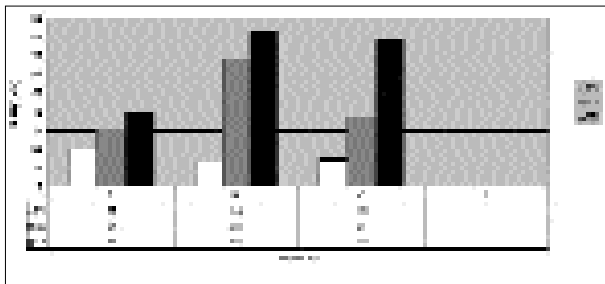
* : ITA dışında kullanılan safen ven greftleriyle yapılan distal anastomozların ortalaması, KPB = kardiyopulmoner bypass, MI = miyokard infarktüsü

Tablo 2. Çalışma grubu hastalarında peri-operatif dönemde rastlanan komplikasyonlar.

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3
Plevral efüzyon	1	1	---
Pnömotoraks	---	1	2
Gastrointestinal kanama	---	---	1
Serebrovasküler aksidan	---	1	---
Perioperatif MI	1	---	---
Kanama Revizyonu	---	---	1
Mortalite	---	1	---

uygulamadan sonra akımın arttığı tespit edildi. Bu bulgular üzerine Grup 1 10 hasta ile sınırlandırıldı. Grup 2'de bir ITA disseksiyon nedeni ile kullanılmazken, Grup 3'te 4 ITA'da distal bölgeye sınırlı disseksiyon saptandı ve bu bölge eksize edildikten sonra her dört ITA'da kullanıldı. Hastalarda perioperatif dönemde rastlanılan diğer komplikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Grupların her üç ölçüm zamanındaki akım ortalamaları hesaplandığında T1 değeri sırası ile Grup 1 için 19.8 ± 13.5 mL, Grup 2 için 13.5 ± 10.7 mL, Grup 3 için ise 15.05 ± 13.78 mL olarak bulundu. T2 değeri, Grup 1 için 30.6 ± 18.15 mL, Grup 2 için 68.4 ± 40.52 mL, Grup 3 için ise 36.7 ± 26.8 mL. Olarak saptandı. T3 değeri, Grup 1 için 39.6 ± 29.85 mL, Grup 2 için 83.5 ± 42.39 mL, Grup 3 için ise 79.05 ± 42.23 mL olarak saptandı. Grupların her üç zamandaki akım değerleri



Grafik 1. Çalışma gruplarının her üç ölçüm zamanında saptanan akım değerleri.

Grafik 1'de özetlenmiştir.

Grupları kendi içlerindeki akım artışları değerlendirildiğinde Grup 1'de T2 ile T1 akımları arasındaki akım artışı istatistiki olarak anlamlı bulunurken ($p = 0.04$), T3 ile T2 arasında anlamlı akım artışı saptanmadı ($p = 0.18$). Grup 2'de T2-T1 ($p < 0.0001$) ve T3-T2 akım farkları ($p = 0.01$) oldukça anlamlı bulundu. Grup 3'te de her iki fark, T2-T1 ($p < 0.001$) ve T3-T2 ($p < 0.0001$) istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Grupların akım değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında T1 ölçümleri arasında her üç grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p değeri Grup 1 ve Grup 2 için 0.31; Grup 1 ve Grup 3 için 0.49; Grup 2 ve Grup 3 için 1). Bir başka deyişle inisiyal akım ortalamaları her üç grup için de aynıdır. T2 ölçümünde gruplar karşılaştırıldığında Grup 2 ile Grup 1 arası ($p = 0.009$) ve Grup 2 ile Grup 3 arası farklar ($p = 0.01$) anlamlı bulunurken Grup 1 ve Grup 3 arası fark anlamlı olarak saptanmadı ($p = 0.82$). Anastomoz öncesi yapılan ölçümlerde ise Grup 2 ve Grup 3 arasındaki istatistiki farkın kapandığı gözlenirken ($p = 1$) her iki grupla kontrol grubu (Grup 1) arasındaki farkın sürdüğü tespit edildi ($p = 0.01$ ve 0.02).

Tartışma

İnternal torasik arterin perioperatif dönemdeki spazmı koroner arter bypass cerrahisinde morbiditeyi arttıran önemli nedenlerden biridir. Arterin hazırlanması esnasındaki aşırı manipülasyon, yüksek voltajlı koter ile arterin hazırlanması veya hazırlanma esnasında arterin intimasında meydana

gelebilecek hasar sonucu intimadan tromboksan salgılanması ITA spazmının en önde gelen nedenleridir [3]. İnternal torasik arterin ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda bu komplikasyonla çok daha fazla karşılaşılmış olup, çıkarılan ITA greftlerinin önemli bir kısmı yeterli akım olmadığı gerekçesiyle kullanılmamıştır [4]. Ancak, ITA'nın koroner arter cerrahisinde kullanılmasının yaygınlaşması ve artan tecrübe ile ITA spazmının perioperatif dönemde oluşumunun önlenmesi yolunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Preoperatif dönemde veya ITA hazırlanması esnasında bir çok farmakolojik ajan değişik yollardan kullanılarak bunların ITA akımı üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla kullanılan ajanların en önemlileri nitrogliserin ve sodyum nitroprussid gibi sistemik vazodilatasyon yapan ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinon; nifedipin, verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerlerinin sistemik, topikal veya intralüminal olarak kullanılması olup bu uygulamaların herbiri ile ITA akımında önemli artışlar kaydedilmiştir [5-7]. Ancak tüm bu araştırma sonuçlarına rağmen vazodilatör ajanların ITA akımı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını savunan yayınlar da vardır [8].

Yukarıda saydığımız tüm bu ajanların yanı sıra bir fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverinin lokal kullanımı, ITA akımının artırılması ve ITA spazmının önlenmesi için en çok araştırılmış olan uygulamadır. Genelde topikal veya intralüminal olarak kullanılan papaverin uygulamaları yöntemleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda bugüne dek çok değişik sonuçlar elde edilmiştir. Topikal veya intralüminal uygulamaların ITA akımı artışında birbirlerine üstünlük sağlayamadığı [9], intralüminal uygulamanın akım artışında önemli bir üstünlük sağladığı yönünde [10] veya intralüminal uygulamanın ITA lümeninde hasara yol açtığı yönünde çok değişik sonuçlar açıklanmıştır [11-13].

Bizim çalışmamızdaki temel amaç literatürde çelişkili sonuçları açıklanan topikal ve intralüminal papaverin uygulamalarını karşılaştırmak ve bu karşılaştırmayı bir kontrol grubunun varlığında yapmak. Çalışmada papaverin uygulanmadan önce alınan ilk ölçümlerde (T1) gruplar arasında farklılık gözlenmedi ve her grupta T2 değeri T1 değeri ile karşılaştırıldığında akım artışında anlamlı farklılık saptandı. Bu farklılık kontrol grubu için de geçerli idi. Hiç papaverin uygulaması yapılmayan kontrol grubunda da bu artışın olması, muhtemelen ITA hazırlanması aşamasında yapılan manipülasyonlarla ITA'de belli bir miktar spazm oluştuğunu ve T2 ölçümüne kadar geçen sürede (aort kanülasyonuna dek geçen zaman = yaklaşık 10-15 dakika) bu spazmın kontrol grubu da dahil olmak üzere bir miktar çözülerek her grupta T2 değerindeki anlamlı artışa neden olduğu şeklinde yorumlandı. Ancak T2 değerinin T1 değerine göre artış oranı gruplar arasında incelendiğinde, sadece topikal papaverin uygulanan gruptaki artış oranı kontrol grubu ve intralüminal papaverin uygulaması yapılan gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna karşılık intralüminal papaverin grubu (Grup 3) ve kontrol grubu (Grup 1) arasında akım oranlarında anlamlı farklılık saptanmaması, intralüminal uygulamanın erken dönemde topikal uygulamaya oranla ITA'da akım artışını engellediği ve muhtemel olarak bu uygulama sırasında yapılan manipülasyonların topikal uygulamayla karşılaştırıldığında ITA'da sınırlı bir spazm oluşturduğunu düşündürdü. Ayrıca bu uygulama sırasında 4 greftte distal uca sınırlı disseksiyon

oluşturdu ve T3 ölçümleri sırasında yani tam anastomoz öncesi bu greftlerin yaklaşık distal 1 cm'lik bir kısmı kesilerek anastomoz yapıldı. Kontrol grubunda böyle bir komplikasyonla karşılaşılmazken, topikal uygulama yapılan grupta sadece bir ITA'da tüm greft boyunca disseksiyon saptandı ve bu greft kullanılmadı. Ancak bu komplikasyonun ITA çıkarılması sırasında zaman zaman görülebilen ve papaverin uygulama tekniğinden çok ITA'nın hazırlanmasından kaynaklanan teknik bir sorun olduğunu düşünmekteyiz. T3 ölçümleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise topikal ve intralüminal uygulamaları arasındaki farkın tamamen kapandığı ve akım artışının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış olduğunun gözlenmesi, ITA'ya vazodilatör uygulamasının greft akımında önemli artışa neden olduğunu düşündürdü. T3 ölçümünde intralüminal uygulama grubundaki değerin topikal uygulama grubundaki değeri yakalamasının ise intralüminal uygulama sırasındaki ITA kanülasyonu ve manipülasyonuna bağlı olarak gelişen spazmın çözülmesinden kaynaklandığını düşündürdü.

Sonuç olarak, intralüminal ve topikal papaverin uygulamaları koroner arter cerrahisinin en önemli grefti konumundaki ITA akımında belirgin artışa yol açmaktadır ve erken postoperatif dönemin güvenliği açısından mutlaka kullanılmalıdır. Topikal papaverin uygulaması intralüminal uygulamaya oranla daha erken dönemde akım artışını sağlamaktadır ve anastomoz öncesi akım artışı en az intralüminal uygulamadaki kadar etkindir. İnteralüminal papaverin uygulamasında oluşabilecek problemler ve ITA'nın içine pH'ı oldukça asidik bir solüsyonun enjekte edilmesinden doğabilecek intima hasarı göz önüne alındığında, topikal papaverin uygulamasının tercih edilmesinin daha güvenli olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Dregelid E, Heldal K, Andersen KS, Stangeland L, Svendsen E. Dilation of the internal mammary artery by external papaverine application to the pedicle. An improved method. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:158-62.
2. Sasson L, Cohen AJ, Hauptman E, Schachner A. Effect of topical vasodilators on internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1995;59:494-6.
3. Salmanpera M, Levy JH. The in vitro effects of phosphodiesterase inhibitors on the human internal mammary artery. *Anesth Analg* 1996;82:954-7.
4. Okies JE, Page US, Bigelow JC, et al. The left internal mammary artery: The graft of choice. *Circulation* 1984;70:213.
5. Lobato EB, Janelle GM, Urdaneta F, Martin TD. Comparison of milrinone versus nitroglycerine, alone and in combination, on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass: Effects of alpha-adrenergic stimulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:723-7.
6. Chanda J, Canver CC. Reversal of pre-existing vasospasm in coronary artery conduits. *Ann Thorac Surg* 2001;72:476-80.
7. Montgomery WD, Spence P, Ali AT, et al. Evaluation of the long-term effectiveness of extraluminal and intraluminal vasodilators in an in vitro porcine model of arterial graft spasm. *Eur J Cardiothorac Surg*

- 1996;10:1071-81.
8. Us MH, Pekediz A, Süngün M ve ark. İnternal torasik arterin hazırlanmasında vazodilatatör ilaçlar gerçekten gerekli mi? Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2003;11:5-8.
 9. Yavuz S, Celkan A, Goncu T, Turk T, Ozdemir IA. Effect of papaverine applications on blood flow of the internal mammary artery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2001;7:84-8.
 10. Mills NL, Bringaze WL. Preparation of the internal mammary artery graft. Which is the best method? J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98:73-9.
 11. Haussmann H, Photiadis J, Hetzer R. Blood flow in the internal mammary artery after administration of papaverine during coronary artery bypass grafting. Tex Heart Inst J 1996;23:279-83.
 12. Gao YJ, Yang H, Teoh K, Lee RM. Detrimental effects of papaverine on the human internal thoracic artery. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:179-85.
 13. Cooper GJ, Gillot T, Parry EA, Kennedy A, Wilkinson GA. Papaverine injures the endothelium of the internal mammary artery. Cardiovasc Surg 1995;3:553-5.