

İnternal Torasik Arterin Hazırlanmasında Vazodilatator İlaçlar Gerçekten Gerekli mi?

ARE VASODILATOR DRUGS NECESSARY DURING INTERNAL THORACIC ARTERY PREPARATION

Melih Hulusi Us, Alaaddin Pekediz, Mutasım Süngün, Kaan İnan, Kerim Çağlı, *Şükrü Yıldırım, Enver Duran, Ömer Yüksel Öztürk

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul
*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada, internal torasik arterin hazırlanması sırasında topikal vazodilatasyon amacı ile uygulanan papaverin, verapamil, nitrogliserin ve nitroprussid etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Koroner bypass ameliyatı yapılacak olan 10 hastadan alınan internal torasik arter doku örnekleri her biri yaklaşık 0.5 cm olmak üzere beş ayrı gruba ayrıldı. Grup 1'de serum fizyolojik (kontrol = plasebo), Grup 2'de papaverin, Grup 3'te verapamil, Grup 4'te nitrogliserin ve Grup 5'te nitroprussid solüsyonu eşit süreli olarak internal torasik arter örneklerine uygulandı. İnternal torasik arter örnekleri hazırlık aşamasından sonra ışık mikroskopisinde incelendi.

Bulgular: Örneklerin endotel hücre kaybı ve internal torasik arter lümen çapı yönünden incelemeler ışık mikroskobu ile yapıldı. Her bir grup için ortalama lümen çapı hesaplandı. Papaverin, verapamil, nitrogliserin ve nitroprussid grubunda değerler kontrol grubuna yakındı ($p > 0.05$).

Sonuç: Vazodilatator solüsyonlarıyla (papaverin, verapamil, nitrogliserin veya nitroprussid solüsyonu) hazırlanan internal torasik arter örneklerinde endotel hücre bütünlüğünün ve arter çapının kontrol grubuna benzer olduğu, bu nedenle internal torasik arterin hazırlanmasında vazodilatatörlere gerek olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: İnternal torasik arter, endotel hasarı, vazodilatator

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2003;11:5-8

Summary

Background: In this study we tried to search the topical vasodilator effect of papaverine, verapamil, nitroglycerine and nitroprusside during the preparation of internal thoracic artery.

Methods: Segments of 0.5 cm internal thoracic artery of 10 patients undergone coronary artery bypass graft operation were prepared and divided into 5 groups. Group I was control group (plasebo, by saline); internal thoracic artery (ITA) was treated in Group II by papaverine, in Group III by verapamil, in Group IV by nitroglycerine and in Group V by nitroprusside. All ITAs were examined under light microscope.

Results: Endothelial cell loss and ITA lumen diameter was evaluated by light microscope. For every group mean lumen diameter was calculated. There was no statistically significant difference between all groups and placebo group ($p > 0.05$).

Conclusion: Regarding to our findings it is not necessary to use vasodilator drugs while preparing internal thoracic artery.

Keywords: Internal thoracic artery, endothelial damage, vasodilator

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2003;11:5-8

Giriş

Kalp cerrahisinde en sık yapılan operasyonlar koroner bypass operasyonlarıdır. Bu operasyonlarda uzun süreli açık kalma oranının yüksek olması nedeniyle internal torasik arterin (İTA) kullanılması yaygındır [1]. Çalışmaların çoğunda erken açıklık oranı %95 bulunmuş ve 10 yıl açık kalma oranı ven greftlerinde %25-50 iken, İTA greftinde %90 bulunmuştur [2]. Arteriyel bir greft olması nedeni ile gerek hazırlanması sırasında, gerekse peroperatif dönemde vazospazma bağlı çeşitli sorunlara yol açabilir [3]. Bu nedenle spazmdan kaçınmak, endoteli

korumak, çapı ve akımı arttırmak için topikal veya intraluminal olarak çeşitli vazodilatatörler kullanılmaktadır [4-6].

Bu çalışmadaki amacımız; koroner bypass için hazırlanan İTA greftinde serum fizyolojik, papaverin, verapamil, nitrogliserin ve nitroprussid solüsyonların aynı süre uygulanması neticesinde oluşacak greft endotel hasarını ve greft çapındaki genişlemeyi ışık mikroskopisi ile incelemek, endotel hasarını azaltan ve genişlemeyi sağlayan uygun solüsyonu bulmaktır.

Adres: Dr. Melih Hulusi Us, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul
e-mail: melihus@superonline.com

Materyal ve Metod

Bu çalışmada kliniğimizde Aralık 2000 – Ocak 2001 tarihleri arasında koroner arter bypass (KAB) ameliyatı uygulanan 10 hastada hazırlanan İTA greftinden 2-3 cm'lik arter örnekleri kullanıldı. Koroner bypass cerrahisinin standart İTA hazırlama tekniği ile İTA açığa çıkarıldı ve distal 2-3 cm'lik kadar parçası alındı. Alınan İTA parçası 0.4-0.5 cm uzunlukta beş eşit parçaya bölündü, her biri karşılaştırması yapılacak solüsyonlar içine konuldu. Biri kontrol grubu (plasebo), diğer dördü deney grubu olmak üzere on hastadan beşer grup oluşturuldu. Beş ayrı kaba plasebo ve karşılaştırılması yapılacak solüsyonlar ayrı ayrı konuldu ve içlerine İTA parçaları atıldı. Solüsyonlarda heparinli serum fizyolojik kullanıldı. Standardizasyon ve vazodilatatörlerden maksimum etkinlik için tüm gruplar eşit süreli (bir saat) solüsyonlarda bekletildi ve daha sonra tüm İTA parçaları ışık mikroskopisinde incelenmek üzere hazırlandı.

Grup I (Kontrol = Plasebo grubu), 10 cc %0.9 NaCL içine 100 Ü heparin konularak hazırlanan serum fizyolojik solüsyonu içinde bir saat bekletildi.

Grup II (Papaverin grubu), heparinli 10 cc %0.9 NaCL solüsyonu içine 10 mg papaverin konularak hazırlanan serum fizyolojik solüsyonu içinde bir saat bekletildi.

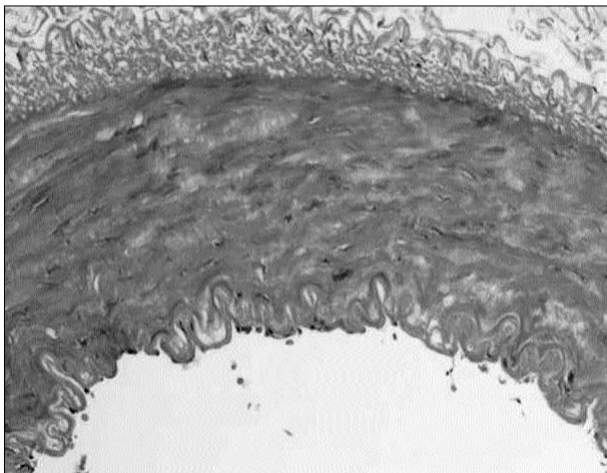
Grup III (Verapamil grubu), heparinli 10 cc %0.9 NaCL solüsyonu içine 5 mg verapamil konularak hazırlanan serum fizyolojik solüsyonu içinde bir saat bekletildi.

Grup IV (Nitrogliserin grubu), heparinli 10 cc %0.9 NaCL solüsyonu içine 10 mg nitrogliserin konularak hazırlanan serum fizyolojik solüsyonu içinde bir saat bekletildi.

Grup V (Nitroprussid grubu), heparinli 10 cc %0.9 NaCL solüsyonu içine 10 mg nitroprussid konularak hazırlanan serum fizyolojik solüsyonu içinde bir saat bekletildi.

Işık Mikroskopisi İncelemesi

Işık mikroskopisi düzeyinde değerlendirme amacıyla İTA örnekleri tamponlanmış %10 formalin solüsyonunda tespit edildi ve yükselen alkol serilerinden geçirildi (%70, %90, %96,



Şekil 1. Serum fizyolojik grubu. Tunika intima, tunika media ve tunika adventisya doğal olarak izlendi (Işık mikroskopisi, Hemotoksilin-Eosin x 40).

%100). Alkol ile dehidratasyon ve toulen ile şeffaflandırma

işlemlerini takiben örnekler parafin inklüzyonu sonrası blokılarak, 4-5 mm kalınlığında alınan doku kesitleri genel damar histolojisini göstermek amacıyla hematoksilin-eosin boyasıyla boyanarak ışık mikroskopisi düzeyinde değerlendirildi. İnternal torasik arter çapı ölçüldükten sonra fotoğraflandı. Patolojik hasar, endotelial hücre kaybı, açığa çıkan bazal lamina, intimal ve medial ödem dikkate alınarak skorlandı:

0 = hasar yok.

1 = hafif hasar; endotelde hafif deskuamasyon

2 = orta hasar; endotelde orta şiddette deskuamasyon

3 = şiddetli hasar; endotelde ileri derecede deskuamasyon.

İstatistik

Çalışmada değerler ortalama \pm standart deviasyon olarak ifade edildi. Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmede Student *t*-test testi kullanıldı. Beş farklı gruptan elde edilen patolojik bulgular skorlandı ve ortalama değer bulundu. Aynı şekilde beş farklı grupta ortalama çaplar bulundu. Gruplar arasındaki ortalama skorlar ve çaplar karşılaştırıldı. $p < 0.05$ çıkan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

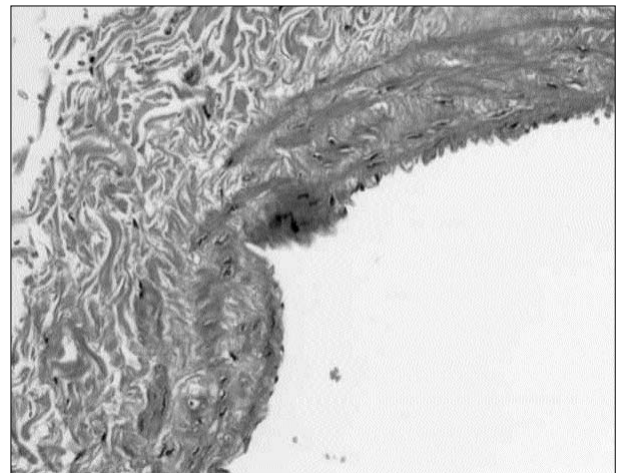
Grup I (Kontrol Grubu)

Işık mikroskopik incelemeler için kontrol grubu İTA'dan hazırlanan kesitlerde tunika intima, tunika media ve tunika adventisya doğal olarak izlendi (Şekil 1). Patolojik hasar skoru 0.9 ± 0.42 ve ortalama lümen çapı 1.9 ± 0.1 mm olarak tespit edildi.

Grup II (Papaverin Grubu)

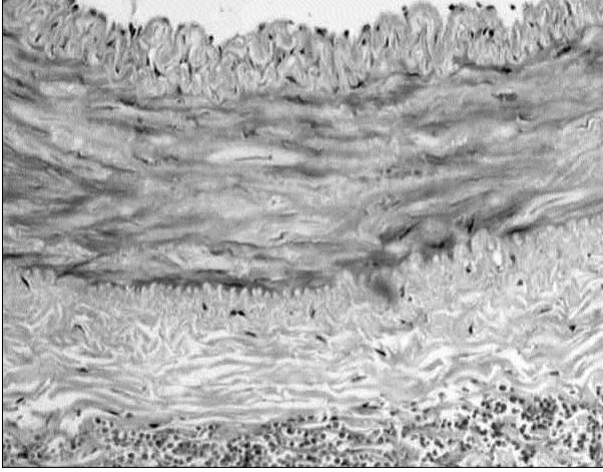
Işık mikroskopisinde intima tabakasında bölgesel endotel hücre kaybı görüldü (Şekil 2). Patolojik hasar skoru 1.1 ± 0.64 ve ortalama lümen çapı 2.06 ± 05 mm olarak tespit edildi.

Grup III (Verapamil Grubu)

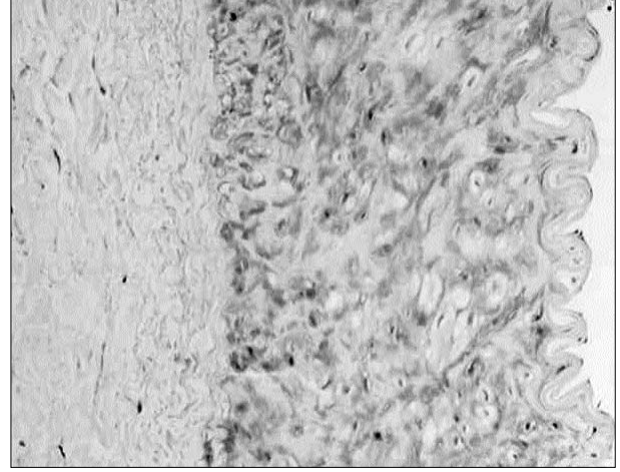


Şekil 2. Papaverin grubu. İntima tabakasında bölgesel endotel hücre kaybı görüldü (Işık mikroskopisi, Hemotoksilin-Eosin x 40).

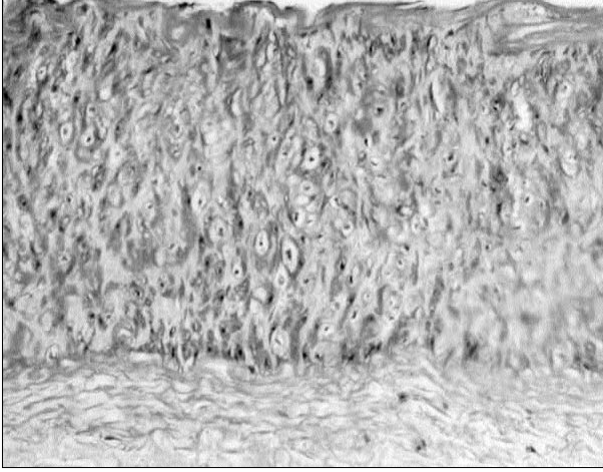
Işık mikroskopisinde intima tabakası doğal olarak izlendi



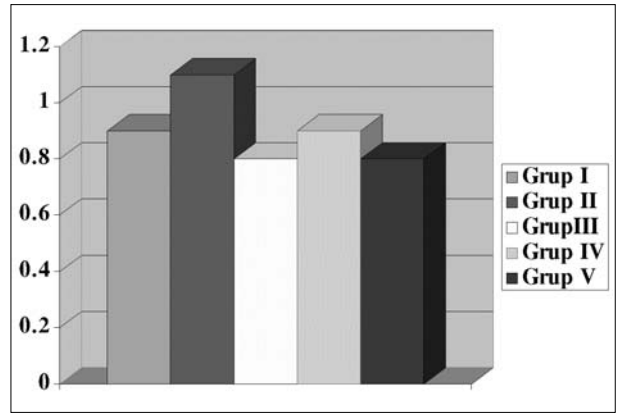
Şekil 3. Verapamil grubu. İntima tabakası doğal olarak izlendi (Işık mikroskopisi, Hemotoksilin-Eosin x 40).



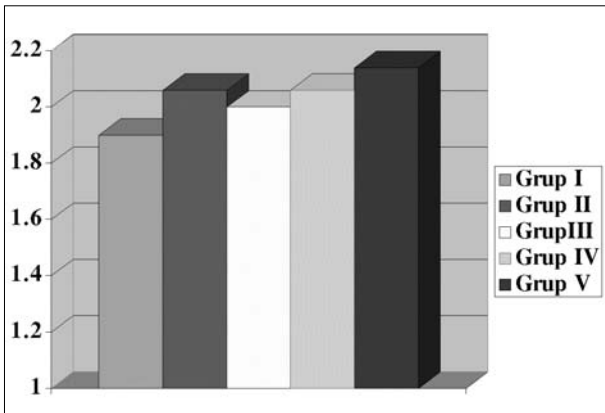
Şekil 4. Nitrogliserin grubu. İntima tabakası doğala yakın biçimde izlendi (Işık mikroskopisi, Hemotoksilin-Eosin x 40).



Şekil 5. Nitroprussid grubu. Normal yapıda tunika intima izlendi (Işık mikroskopisi, Hemotoksilin-Eosin x 40).



Tablo 1. Grupların skorlaması.



Tablo 2. Grupların çapları.

(Şekil 3). Patolojik hasar skoru 0.8 ± 0.22 ve ortalama lümen çapı 2 ± 0.1 mm olarak tespit edildi.

Grup IV (Nitrogliserin Grubu)

Işık mikroskopisinde intima tabakası doğala yakın biçimde izlendi (Şekil 4). Patolojik hasar skoru 0.9 ± 0.38 ve ortalama lümen çapı 2.06 ± 0.15 mm olarak tespit edildi.

Grup V (Nitroprussid Grubu)

Işık mikroskopisinde normal yapıda tunika intima izlendi (Şekil 5). Patolojik hasar skoru 0.8 ± 0.45 ve ortalama lümen çapı 2.14 ± 0.12 mm olarak tespit edildi.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Kontrol grubu ve diğer gruplar arasında endotel hasarı ve lümen çap değeri açısından farkların istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tartışma

Arteriyel bir greft olan İTA hazırlandıktan sonra çeşitli nedenlere bağlı olarak lümen çapı ve kan akım miktarı değişebilir. İnternal torasik arterin hazırlanması ve kesilmesi sonrası serbest akımı 20 mL/dak civarındadır. Erken dönemde sol inen koroner artere safen ven grefti akımı 117 mL/dak iken, İTA'da 43 mL/dak'dır [4]. Bu nedenle İTA hazırlandıktan sonra topikal veya intraluminal vazodilatatörlerle hidrostatik dilatasyonu İTA'nın "probe" ile dilatasyonu gibi yöntemlerle İTA'daki kan akımı artırılmaya çalışılmaktadır [4-7]. Ancak topikal vazodilatatör dışındaki yöntemlerde intimal hasar oluştuğu, erken ve geç İTA açıklık oranını olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir [8].

Topikal vazodilatatör olarak ilk kullanılan ajan papaverindir [4-8]. Burada topikal papaverinin İTA'daki spazmı geri döndürmedeki başarısı papaverine alternatif diğer vazodilatatörlerin de gözden geçirilmesine yol açmış, ancak yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir [9-12]. Cooper ve arkadaşlarının [4] yaptıkları çalışmada İTA beş ajanla (serum fizyolojik, nitroprussid, papaverin, nifedipin, nitroglicerine) hazırlanmış ve akım miktarları karşılaştırılmıştır. Serum fizyolojik solüsyonu akımda küçük bir artış oluştururken, papaverinle akımda önemli bir artış tespit edilmiştir (25-43 mL/dak). Nifedipin ve nitroglicerine ise serbest akımı yaklaşık 3 kat artırmıştır (23-27 mL/dak). Nitroprussidin kontrol grubuna göre %250 artış yaptığı bildirilmiştir (26-108 mL/dak). İnteraluminal papaverin ise İTA akımında dramatik bir artış oluşturmuştur (229 mL/dak). Yine benzer bir klinik çalışmada Sasson ve arkadaşları [5] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada İTA'yı 4 ajanla işleme tabi tutmuşlar (topikal serum fizyolojik, papaverin, nitroprussid, nitroglicerine) ve tersine akım miktarı yönünden gruplar arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamız akım yerine çap ve endotel hasarı dikkate alınarak yapıldı, benzer şekilde gruplar arasında fark tespit edilmedi.

Jett ve arkadaşlarının [6] yaptıkları çalışmada ise İTA potasyum ve norepinefrinle kontrakte edilmiştir. Nifedipin, verapamil, nitroprussid ve papaverin kullanılmıştır. Potasyuma bağlı kontraksiyonu önleme gücü sıralaması nifedipin > verapamil > nitroprussid > papaverin şeklinde, norepinefrine bağlı kontraksiyonu önlemede sıralama nifedipin > nitroprussid > verapamil > papaverin şeklinde tespit etmişlerdir. Maksimal relaksasyon sıralaması ise papaverin > verapamil > nitroprussid > nifedipin şeklinde olmuştur. Nifedipin en etkili vazodilatatör olmasına rağmen, papaverinin İTA'da potasyum ve norepinefrine bağlı kontraksiyonlarda maksimal inhibisyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada görüldüğü gibi, in vitro ortamda bir ajanla kontraksiyon oluşturulmuş ve ona karşı en etkili vazodilatatör bulunmaya çalışılmıştır. İki farklı ajanla sonuçların farklı olabileceği de rahatlıkla görülmektedir. In vivo ortamda ise bir çok mekanizma daha geçerlidir [9-11].

Bizim çalışmamızda ise intraluminal bütün müdahalelerin endotel hasarı oluşturabileceği göz önüne alınarak basınç

uygulanmasından kaçınılmıştır. İn vivo topikal kullanım göz önüne alınarak heparinli serum fizyolojik solüsyon ile in vitro ortam oluşturulmuş ve potasyum, norepinefrin gibi kontraktif ajanlar kullanılmadan İTA'nın normal yapısıyla vazodilatatörlerin etkisi araştırılmıştır. Bulgularımız papaverin, verapamil, nitroglicerine ve nitroprussidin İTA'da endotel hasarı ve lümen çapında plaseboya bir üstünlüğü olmadığını göstermektedir. Bu nedenle internal torasik arterin hazırlanmasında vazodilatatörlere gerek olmadığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on a 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6
2. Barner HB, Swartz MT, Mudd JG, Tyras DH. Late patency of the mammary artery as a coronary bypass conduit. *Ann Thorac Surg* 1982;34:408-12.
3. Sarabu MR, McClung JA, Fass A, et al. Early postoperative spasm in the left internal mammary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1987;44:199-200.
4. Cooper GJ, Wilkinson GAL, Angelini GD. Overcoming perioperative spasm of the internal mammary artery: Which is the best vasodilator? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:465-8.
5. Sasson L, Cohen AJ, Hauptman E, Schachner A. Effect of topical vasodilators on internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1995;59:494-6.
6. Jett GK, Guyton RA, Hatcher CR, Inbel PW. Inhibition of human internal mammary artery contractions: An in vivo study of vasodilators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:977-82.
7. Johns RA, Peach MJ, Flanagan T, et al. Probing of the canine mammary artery damages endothelium and impairs vasodilation resulting from prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:252-8.
8. Van Son JA, Tavilla G, Noyez L. Detrimental sequelae on the wall of the internal mammary artery caused by hydrostatic dilation with diluted papaverine solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:972-6.
9. Baçgel FF. Aorto-koroner bypass operasyonlarında internal torasik arterin kullanılması. Uzmanlık tezi. Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul, 1998.
10. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary arter bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1999;67:878-88.
11. 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;80:141-50.