

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TOPIKAL İLOPROST'UN SOL İNTERNAL MAMMARIYAN
ARTER VAZOSPAZMI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DERVİŞ VERDİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. A.VEFA ÖZCAN

DENİZLİ-2009

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TOPIKAL İLOPROST'UN SOL İNTERNAL MAMMARIYAN
ARTER VAZOSPAZMI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DERVİŞ VERDİ

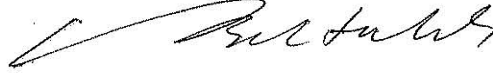
TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. A.VEFA ÖZCAN

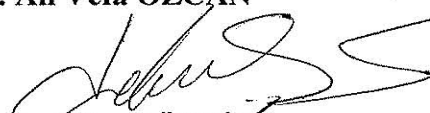
DENİZLİ-2009

Doç.Dr. Ali Vefa ÖZCAN danışmanlığında Dr. Derviş VERDİ tarafından yapılan “Topikal İloprost’un Sol İnternal Mammariyan Arter Vazospzmi Üzerine Etkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Ahmet BALTALARLI



ÜYE Doç.Dr. Ali Vefa ÖZCAN



ÜYE Doç.Dr. İbrahim GÖKSİN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

Prof. Dr. Cüneyt Orhan KARA
Dekan a.
dekantye@pamukkale.edu.tr
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve tez çalışmalarım süresince tüm olanaklarıyla desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Doç.Dr.A.Vefa ÖZCAN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr. Ahmet BALTALARLI, Doç.Dr. İbrahim GÖKŞİN ve Doç.Dr.Gökhan ÖNEM'e

Bu tezin hazırlanmasında ve eğitim hayatımdaki destek ve katkılarından dolayı Doç.Dr.Mustafa SAÇAR ve Yrd.Doç.Dr.Bilgin EMRECAN'a

Tezimin hazırlanmasında büyük bir özveriyle çalışan, yardımlarıyla yol gösteren Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.İzzettin HATİP ve Yrd.Doç.Dr.F.Funda.B.HATİP'e

Çalışmamın her aşamasında beni yalnız bırakmayan tüm hekim arkadaşlarıma

Bana gösterdiği sınırsız sevgi, hoşgörü ve destekten dolayı sevgili eşim Pınar'a emeklerini asla ödeyemeyeceğim annem ve ablalarıma;

Teşekkür ederim.

Dr.Derviş VERDİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ARTERİYAL GREFTLERİN YAPISAL SINIFLAMASI	4
Tunica İntima	4
Tunica Media.....	5
Tunica Adventisya.....	5
ARTERİYAL GREFTLERİN FONKSİYONEL	
SINIFLANDIRILMASI.....	5
VENÖZ GREFTLER	6
VAZOSPAZM MEKANİZMASI.....	6
ENDOTEL NİTRİK OKSİT VE VAZODİLATASYON.....	8
Nitrik Oksit.....	9
GREFT SEÇİMİ VE AÇIK KALIM.....	9
SOL İTERNAL MAMMARIYAN ARTER ANATOMİSİ.....	10
SOL İTERNAL MAMMARIYAN ARTER'İN HAZIRLANMASI...	11
LİMA VAZOSPAZMININ GİDERİLMESİ.....	13
SİSTEMİK PERFÜZYONLAR.....	13
Nitrogliserin.....	13
Diltiazem	13
TOPIKAL OLARAK KULLANILAN AJANLAR.....	14
Papaverin.....	14
Prostaglandinler ve İloprost	15
Verapamil.....	16
KULLANILAN VAZOAKTİF MADDELER.....	17
Fenilefrin	17
Asetilkolin (Ach).....	17
Sodyum-Nitroprussid (NaNP).....	18
İZOLE ORGAN BANYOSU.....	18
Biyolojik Sistem.....	19
Ölçüm Sistemi.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM	21

BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	35
SONUÇ.....	46
ÖZET.....	47
YABANCI DİL ÖZETİ.....	49
KAYNAKLAR.....	51

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Hasta özellikleri	22
Tablo-2 Krebs solusyonunun içeriği	23
Tablo-3 KCl ile maksimum kasılma yanıtları.....	30
Tablo-4 Fenilefrin ile maksimum kasılma yanıtları (Emax).....	31
Tablo-5 Fenilefrinin kasılma duyarlılık değerleri (pD ₂ = -logEC ₅₀).....	31
Tablo-6 Asetil kolin ile maksimum gevşeme yanıtları (Emax).....	34

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Arteriyal duvar tabakaları	4
Şekil-2 Damar düz kasın kasılma mekanizması.....	7
Şekil-3 Endotel disfonksiyonunda dengeler bozulur.....	8
Şekil-4 LİMA'nın anatomik yerleşimi.....	11
Şekil-5 Göğüs duvarından serbestleştirilmiş pediküllü LİMA görünümü	12
Şekil-6 Papaverinin moleküler yapısı.....	14
Şekil-7a Prostaglandinin moleküler yapısı.....	15
Şekil-7b Prostasiklinin moleküler yapısı.....	15
Şekil-8 Asetilkolin'e endotel cevabı.....	18
Şekil-9 Organ banyosu odası.....	19
Şekil-10 120M KCl'ye bağlı oluşan tipik kasılma şekli.....	25
Şekil-11 Fenilefrinin 1×10^{-9} - 3×10^{-5} artan konsantrasyonlarda oluşan tipik kasılma şekli.....	25
Şekil-12 Fenilefrine bağlı oluşan kasılma yanıtı sonrası NaNP ile elde edilen gevşeme yanıtı.....	26
Şekil-13 Fenilefrine bağlı oluşan kasılma yanıtı sonrası asetilkolin ile elde edilen gevşeme yanıtı.....	27
Şekil-14 EC50 değeri	28
Şekil-15 LİMA'nın 120mM KCL'ye gösterdikleri kontraktıl yanıtları...	29
Şekil-16 Fenilefrinin çeşitli konsantrasyonlarında gösterdiği ham kontraktıl yanıtları.....	30
Şekil-17 Fenilefrinin çeşitli konsantrasyonlarında gösterdiği % kontraktıl yanıtları.....	32
Şekil-18 NaNP'nin her üç grupta (papaverin, iloprost ve serum fizyolojik) oluşturduğu gevşeme yanıtı.....	33
Şekil-19 Ach'in her üç grupta (papaverin, iloprost ve serum fizyolojik) oluşturduğu gevşeme yanıtı	34

KISALTMALAR

KAH:	Koroner arter hastalığı
CABG:	Coronary artery bypass grafting
LİMA:	Left internal mamariyen arter
LMCA:	Sol ana koroner arter
LAD:	Sol ön inen koroner arter
İEA:	İnferior epigastirik arter
GEA:	Gastroepiploik arter
NO:	Nitrik oksit
PGI ₂ :	Prostaglandin I ₂
NA:	Noradrenalin
KCl:	Potayum klorür
Ach:	Asetil kolin
VİP:	Vazoaktif intestinal polipeptit
TxA ₂ :	Tromboksan A ₂
5HT:	5- hidroksitriptamin
cAMP:	Siklik adenzin monofosfat
cGMP:	Siklik guanozin monofosfat
EDRF:	Endothelium-derived relaxing factor
EDCF:	Endothelium-derived contracting factor
Ca ⁺⁺ :	Kalsiyum
ACE:	Angiotensin converting enzyme
KOAH:	Kronik obsrütif akciğer hastalığı
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği

FDE:	Fosfodiesteraz enzimi
CO ₂ :	Karbondioksit
HCO ₃ :	Bikarbonat
H ₂ PO ₄ :	Amonyum fosfat
AHA/ACC:	American Heart Association/ American College of Cardiology
NaCl:	Sodyum klorür
NaNP:	Sodyum nitroprussid
pD ₂ :	Ortalama duyarlılık
Phe:	Fenilefrin
HCl:	Hidroklorik asit
MI:	Miyokard enfarktüsü
PTCA:	Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
ETT:	Egzersiz toleran testi
MLC:	Miyozin Hafif Zincir
MLCK:	Miyozin Hafif Zincir Kinazı
SR:	Sarkoplazmik Retikulum

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) batı toplumlarında ölümlerin en sık sebebidir. KAH 'nın tedavisinde koroner arter bypass cerrahisi (CABG) tüm dünyada sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. CABG; koroner arterdeki darlığın distaline arteriyal veya venöz greft eklenmesidir. LİMA (Left internal mammariyan arter), radial arter, inferior epigastirik arter (İEA), gastroepiploik arter (GEA) arteriyal greft olarak, vena safana manga, vena safana parva ve vena sefalika ise venöz greft olarak kullanılabilir. LİMA'nın CABG'de greft olarak kullanımı, safen venden daha önce gündeme gelmiştir. 1961'de Kolesov Rusya'da ilk defa LİMA kullanarak CABG operasyonunu gerçekleştirmiştir (1). LİMA; myokardiyal revaskularizasyonda 15 yılda %90'ın üzerinde açık kalma oranı kanıtlanmış en iyi grefttir (2,3,4).

CABG'de greft olarak LİMA'nın kullanılması altın standarttır (2,5,6,7). LİMA'nın hazırlanış tekniği ile ilgili bugüne kadar pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu erken dönem de LİMA spazmını önleme konusundadır. LİMA; göğüs ön duvarından serbestleştirilmesi sırasında, mekanik ve termal etkiler gibi fiziksel faktörlerle spazma uğrayabilir. LİMA vazospazmı, klinikte görülme sıklığı yüksek olan bir sorundur (8); myokardiyal iskemiye neden olabileceği gibi myokardiyal fonksiyonları bozarak perioperatif morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir (9,10,11,12). LİMA spazmının önlenmesi ve oluşan spazmın giderilmesi amacıyla çeşitli vazodilatör ajanlar intralüminal veya çoğunlukla uygulandığı üzere topikal uygulanır. Bu amaçla kullanılacak uygun ilaç, kolay uygulanabilen, sistemik yan etki göstermeyen, grefte zarar vermeyen ve vazokonstriktör etkilere uzun süre karşı koyabilecek özellikte olmalıdır. Bu açıdan topikal vazodilatörler kolay uygulanabilir ve daha az sistemik yan etki gösterirler. Klinikte en çok kullanılan vazodilatör ajanlar papaverin , diltiazem ve nitrogliserindir (13). Dregelid ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada; intralüminal uygulanan papaverin solusyonunun LİMA kan akımını %20 oranında arttırdığı ve papaverinin daha yüksek konsantrasyonlarında bu oranın artacağını göstermişlerdir. Tezcaner ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmada; papaverin solusyonu kullanılan gurupta, papaverin kullanılmayan guruba göre LİMA kan akımını yaklaşık olarak 3,5 kat arttırdığını

göstermişlerdir. Bu çalışmalar; LİMA kan akımını arttırmak için mutlaka vazodilatör ajan kullanmak gerektiğini göstermişlerdir.

İloprost; güçlü vazodilatör etkili PGI₂ (Prostaglandin I₂) analogudur ve periferik vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır (16). Tüm damar yataklarında vazodilatasyon yapar. İloprostun LİMA üzerinde bilinen vazodilatörlerle karşılaştıran bir araştırmaya literatürde çok rastlanmamıştır. Ozdemir ve ark.nın (17) yaptıkları çalışmada; CABG cerrahisinde greft olarak kullanılan radial arterin vazospazmını engellemek amacıyla papaverine alternatif vazodilatör ajan olarak iloprost kullanılmıştır. Seratonine bağlı olan kasılmada, papaverin ve iloprostun her ikisinde istatistiksel olarak aynı derecede etki göstermesi dışında diğer tüm vazokonstriktif ajanlara karşı iloprost istatistiksel olarak daha iyi yanıt vermiştir. Ozdemir'in bu çalışmasında iloprostun papaverine göre iyi bir alternatif olduğu sonucuna varılmaktadır (17). Wiley ve ark.'nın (18) yapmış olduğu çalışmada; PGI₂ analogu ile LİMA'da belirgin vazodilatasyon gözlemlemişlerdir.

Bizim invitro deneysel çalışmamızda; topikal iloprostun, LİMA hazırlanması sırasında oluşabilecek vazospazm üzerine olan vazodilatör etkinliğinin araştırılması ve bu etkinin papaverinle karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

KAH, ateroskleroz nedeniyle koroner arterlerin progresif oklüzyonu sonucunda oluşur. Koroner arter hastalığı teşhisinin anjiyografi ile kesin olarak konmasından sonra hastaya uygun tedavi planlanır. Bu tedaviler arasında; medikal, PTCA (Perkütan translüminal koroner anjioplasti), stent veya CABG sayılabilir.

AHA/ACC (American Heart Association/ American College of Cardiology)'ya göre CABG endikasyonları; Önemli (%50 veya üzeri) LMCA (Sol ana koroner arter) darlığı, LMCA tutulumuna eşdeğer kabul edilen önemli proksimal LAD (Sol ön inen koroner arter) ve sirkümfleks arter darlıkları, önemli üç damar hastalığı ile birlikte sol ventrikül disfonksiyonu (EF %50'nin altında), trombolitik tedavi ve PTCA (Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti) uygulanmasına rağmen devam etmekte olan iskemi, başarısız PTCA girişimleri, önemli LMCA lezyonu ile birlikte yaşamı tehdit eden ventriküler aritmi, koroner arterin konjenital anomalileridir (19,20).

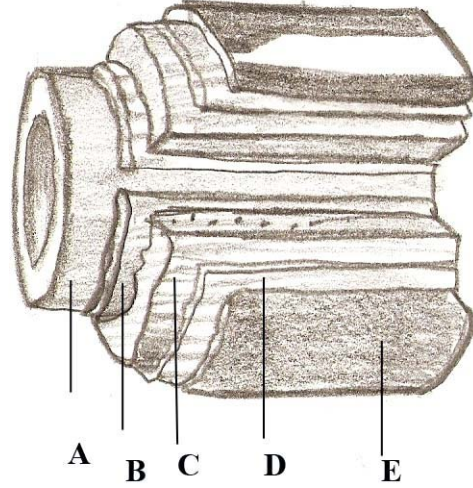
CABG operasyonlarında kullanılmak üzere değişik arteriyal veya venöz otojen greftler kullanılmaktadır. CABG operasyonlarında, venöz greft olarak en sık vena safena magna kullanılmaktadır. Uzun dönem sonuçları açısından 5 yıllık açık kalma oranları, LAD (Sol ön inen koroner arter) pozisyonunda %80, diğer damarlarda %60 düzeyindedir (21). Arteriyal greftler arasında ise en sık LİMA grefti kullanılmaktadır. Uzun dönem açık kalma oranları ve semptomların kontrol altına alınması bakımından LİMA greftinin safen ven greftine üstün olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. (3,22). Tatoulis ve ark. (4) LİMA greftinin; 15 yılda %90 üzerinde açık kalma oranı sağladığını göstermişlerdir. LİMA dışında; radial arter, gastroepiploik arter, inferior epigastirik arter, splenik arter, subskapular arter, inferior mezenterik arter, ulnar arter de kullanılabilir (5,6,8).

CABG operasyonunda, kullanılacak greftin seçimi ve greftin çıkarılması sırasında uygulanacak teknik, uzun dönem greft açık kalma oranını etkileyen diğer etkenlerdir.

ARTERİYAL GREFTLERİN YAPISAL SINIFLAMASI

Arter Duvarının Hücresel Yapısı

Çap ve fonksiyon olarak sınıflandırıldığında arterler üç gruba ayrılır (23). Aorta ve common iliak arterler gibi büyük elastik arterler; diyastol sırasında kasılarak diyastolik kan basıncının devamının sağlanmasına yardımcı olurlar. Koroner ve süperfisiyal femoral arterler gibi orta musküler arterler; kan akım dağılımını regüle ederler. Küçük arteriyoller ise; vasküler tonusu düzenlemektedirler. Hangi çapta olursa olsun tüm arterler üç farklı tabakadan oluşur. Bunlar sırasıyla lümeden dışa doğru 1. tunica intima, 2. tunica media, 3. tunica adventisyadır (**Şekil- 1**) (24).



(**Şekil-1**): Arteriyal duvar tabakaları (Medical Dictionary for Healthcare Consumers ‘dan yararlanılarak modifiye edilmiştir.)

- A) Tunika intima B) İnternal elastik lamina
C) Tunika media D) Eksternal elastik lamina E) Tunika eksterna

Tunica İntima

Bazal membran üzerine yerleşmiş tek sıra endotelial hücreler bulunur. Bu iki katmanın altında subendotelial bağ dokusu ve internal elastik lamina bulunur. Normalde intima çok incedir. Ancak yaş, ateroskleroz ve damarı tutan sistemik hastalıklara sekonder olarak kalınlaşabilmektedir. Endotelial hücreler mezenşimal orjinlidir. Endoteliumun anjiogenezis, hemostazis, inflamasyon ve vasküler tonus ayarlanması ile ilgili kritik görevleri bulunmaktadır (25).

Tunica Media

Bağ dokusu matriksi ile çevrelenmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Bu katman musküler arterlerde, normalde intima ve adventisya tabakalarından daha kalındır. Düz kas hücreleri aktin ve miyozin filamentleri içermektedir. Bu aktin ve miyozin filamentlerinin kontraksiyon ve relaksasyonu damar çapının ayarlanmasını sağlar. Düz kas hücreleri ayrıca damar duvarı yapısındaki bağ dokusunun önemli bir bölümünü üretirler. Media tabakasındaki düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonu, intimal proliferasyon ve ateroskleroz patogenezinde çok önemli rol oynar.

Tunica Adventisya

Adventisya tabakası eksternal laminanın dışını saran tabakadır. Adventisya tabakası içerisinde gevşek bağ dokusu, elastik fibriller, sinirler, lenfatik kanallar ve vaso vasorum olarak bilinen besleyici damarlar bulunmaktadır (26).

ARTERİYAL GREFTLERİN FONKSİYONEL SINIFLANDIRILMASI

Arteriyal greftler; embriyolojik, anatomik ve fonksiyonel olarak 3 ana grupta incelenebilir (8). Somatik (Tip I) arterler; Daha çok vücut duvarlarında bulunan arterlerdir. Embriyolojik olarak vücut duvarından köken alırlar. LİMA, İnfierior epigastirik arter (İEA), interkostal arterler ve subskapular arterler bu guruba örnek olarak verilebilir. Splanknik (Tip II) arterle; Visseral organlara giderler, Embriyolojik olarak primitif dorsal aortadan köken alırlar. Gastroepiploik arter (GEA) ve splenik arter bu gruptadır. Ekstremit (Tip III) arterler; Radial arter, unlar arter femoral sircumfleks arterler örnek olarak verilebilir. TipII ve Tip III arterler Tip I arterlere göre daha kontraktildir. Bu nedenle yapılarında daha fazla elastik lamina içeren Tip I arterler greft olarak kullanıma daha uygun görünmektedirler.

Arteriyal greftler kendi yapıları içinde de segmenter farklılıklar içerir. LİMA'nın proksimal kısmı en fazla elastik lamina içerirken, distal kısmı muskuler tabaka ağırlık kazanır. Bundan dolayı LİMA'nın en fazla spazmojenik bölgelerinin

de distal segmentler olduğu bilinmektedir (5,8). LİMA endoteli diğer arteriyal greftlerden daha fazla nitrik oksit (NO) ve prostaglandin (PGI2) salgılar ve böylece endotel kaynaklı vazodilatasyonun daha güçlü olmasına yol açar (8). LİMA'yı diğer arteriyal greftlerden ayıran en büyük özelliği oldukça kalın olan elastik laminasıdır.

VENÖZ GREFTLER

CABG cerrahisinde en çok kullanılan venöz greft Vena Safena Magna'dır. Beş yıllık açık kalma oranı ortalama %70'dir. Venöz greftler, histolojik yapılarından dolayı arterlerden farklı özelliklere sahiptirler. Bu farklılıklar ven duvarının, sistemik basınca arter duvarı kadar dayanıklı olmaması, kandan venlere lipid geri alınımı ve venlerde lipid sentezinin daha aktif olması şeklinde özetlenebilir. Bu özellikler venlerde intimal hiperplazi ve aterosklerozun daha hızlı gelişimine yol açar.

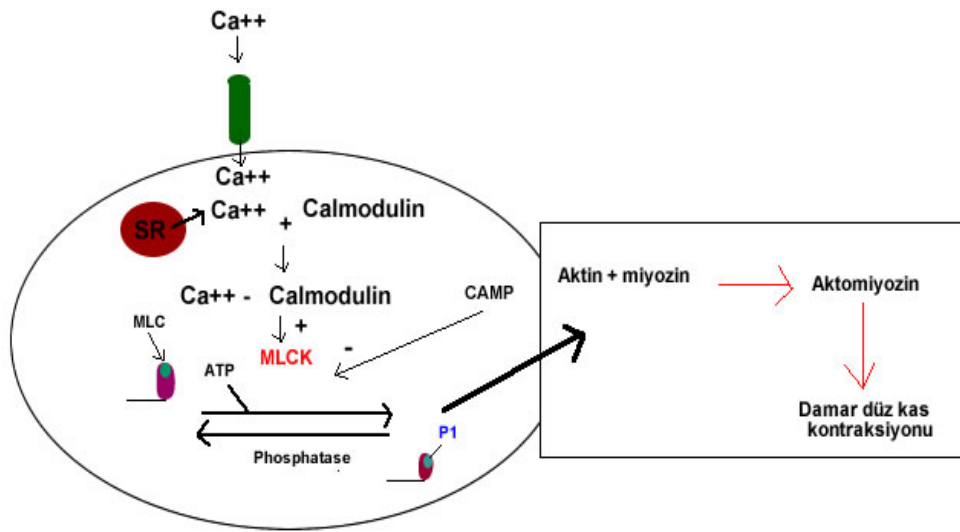
Safen ven greftlerle LİMA greftler karşılaştırıldığında ise safen ven greftlerde sıklıkla görülen hızlanmış ateroskleroz LİMA da çok nadir olarak görülmektedir. LİMA vazo vazorumdan olduğu gibi lümeden de beslenebilmektedir. Pediküllü bir greft olarak LİMA perivasküler lenfatik drenaja sahiptir. Bunun zararlı mediatörleri uzaklaştırdığı düşünülmektedir (27). Safen venlerde ise böyle bir özellik yoktur.

VAZOSPAZM MEKANİZMASI

Arterlerde kasılmayı sağlayan yapılar; media tabakası içerisinde yer alan aktin ve miyozin filamentleridir. Düz kas hücrelerinde kasılma uyarısı reseptör bağımlı ve voltaj bağımlı kanallar olmak üzere iki çeşit kanalın uyarılmasıyla oluşur. Noradrenalin(NA) ile oluşan kasılma reseptör bağımlı olan kasılmaya, "K"(potasyum) ile oluşan kasılma ise depolarizasyona bağlı kasılmaya örnektir. Her greft türünün her vazospastik ajana aynı yanıtı vermesi beklenmemelidir. Bunun yanında greftlerin segmental olarak vazospastik ajana yanıtları bile farklı olabilmektedir. Bunun nedeni; reseptör dağılımındaki farklılıklar, histolojik karekterdeki segmenter değişiklikler ve distale doğru damar çapının daralması olabilmekdir. Sonuçta bir greftin akımı en dar yerinden geçebilen akımın miktarı kadardır.

Asetilkolin (Ach) ve Noradrenalin (NA) damar düz kaslarını uyaran, otonom sinirlerden salgılanan norotransmitterlerdir. Hücre düzeyinde birbirlerine ters etki yaratmaktadırlar. Birinin uyardığını diğeri inhibe etmektedir. Perivasküler sempatik adrenerjik stimülasyon ile açığa çıkan nöradrenalin; düz kas hücre membranındaki alfa adrenerjik reseptörü uyararak vazokontraksiyona neden olur (28).

Damar düz kaslardaki hücre membranlarında çok sayıda kalsiyum kanalları bulunmaktadır. Aksiyon potansiyellerinin oluşumunda; bu hücre membranı üzerinden hücre içine geçen Ca^{++} iyonları sorumlu tutulmaktadır (Şekil-2).



(Şekil - 2): Ca^{++} 'un damar düz kas içinde aksiyon potansiyeli oluşturması ve damar düz kasın kasılma mekanizması

SR; Sarkoplazmik retikulum, MLCK; Miyozin hafif zincir kinazı, MLC; Miyozin hafif zincir

Aksiyon potansiyelleri sırasında hücre içine giren kalsiyumun başka bir önemi de düz kaslardaki aktin ve miyozin mekanizmasını doğrudan etkileyerek kasılma oluşturmasıdır. Kalsiyumun hücre içi konsantrasyonunun artması çeşitli mekanizmalarla oluşmaktadır. Hormonların (adrenalin, anjiotensin, vazopressin, serotonin, histamin vs), membrandaki özgün reseptör proteinine bağlanması ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması dışında, kalsiyum kanallarının açılmasını sağlayarak veya düz kas membranını depolarize ederek kontraksiyonu başlatmaktadırlar. Aksiyon potansiyeli yaratmayan bu depolarizasyonla kalsiyum iyonları hücre içine akarak kontraksiyona neden olmaktadır. Bazende düz kas

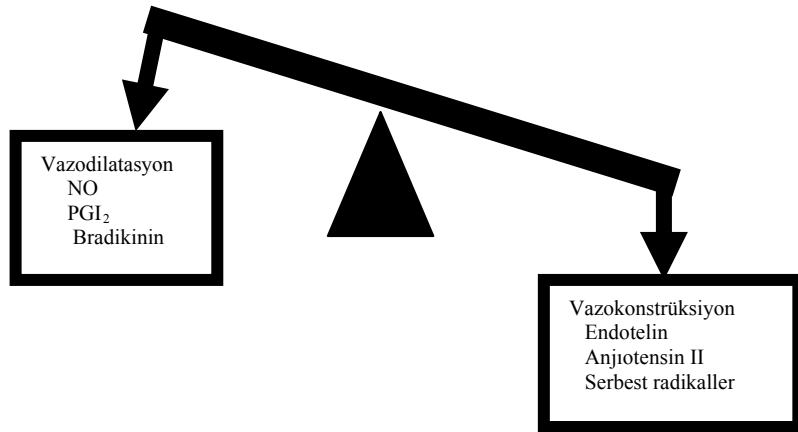
kontraksiyonu, membran potansiyeli hiç değişmeden de başlayabilmektedir. Bu durumda hormonlar hücre membranındaki adenilat siklaz enzimini aktive eder ve cAMP (Siklik adenozin mono fosfat) oluşur. cAMP'de hücre içi organellerden kalsiyum salınmasına neden olmaktadır. Buna ek olarak cAMP'nin kendisinde miyozin başlarındaki ATP'az aktivitesini arttırarak düz kas kontraksiyonuna katkıda bulunmaktadır. İster sempatik uyarı ister endotel kaynaklı başka bir uyararla olsun vazokonstrüksiyonda son mekanizma kalsiyumun hücre içine girişidir (8,29) (Şekil-2).

LİMA düz kası üzerinde α -1 adreno reseptör hakimiyeti bulunmaktadır. Bu reseptörler dışında LİMA düz kasında daha az olmak üzere vazopressin, VIP (vazoaktif intestinal polipeptit), TXA2(tromboksan A2) ve 5HT(5-hidroksitriptamin) reseptörleride bulunmaktadır (8).

ENDOTEL NİTRİK OKSİT VE VAZODİLATASYON

Damar tonusu, endotel kaynaklı vazoaktif maddeler tarafından kontrol edilir (30). Endotelial hücrelerden; EDRF(endotelial derived relaxing faktör) ve EDCF(endotelial derived contracting faktör) denilen vazoaktif maddeler salınmaktadır (31,32).

EDCF; bu gurup içinde en önemlileri endotelin ve TxA2 'dir. EDRF; gurubu içinde en önemlileri nitrik oksit (NO) ve PGI₂'dir. Bu faktörlerin uyum içinde salınması damar sağlığının korunmasında önemli rol oynamaktadır (Şekil - 3).



(Şekil - 3): Endotel disfonksiyonunda dengeler bozulur.

Nitrik Oksit

Nitrik oksit, L-Argininden nitrik oksit sentetaz enzimi ile oluşan bir EDRF'dir. Güçlü bir vazodilatördür ve trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibitör rolü bulunmaktadır. NO endotel hücresinde sentezlendikten sonra damar düz kas hücresine difüzyon ile girer. Burada sitozolik enzimlerden solubl guanilat siklazı stimüle eder. Siklik guanozin monofosfat (cGMP) atar. Artan cGMP fosphatidyl inositol mekanizması indirek olarak Ca kanallarının inhibisyonu yaparak hücre içi Ca miktarını düşürür ve vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon oluşturur (33). LİMA'ya ait endotel daha fazla miktarlarda NO ve PGI2 ürettiğinden endotel aracılı gevşeme diğer greftlere göre daha belirgindir ve akım bağımlı otoregülasyona izin verebilir (8,34,35).

Normal endoteldeki NO'nun bazal salınımı, koroner arterlerin NA, endotelin ve anjiotensinle kasılmasına karşı koruyucudur. LİMA-LAD bypassında LİMA'dan aşağıya yayılan NO koroner vazodilatasyona yol açmaktadır. NO'nun mitogenez ve proliferasyonu inhibe edebilmesi nedeniyle ateroskleroza karşı koruyuculuğu da bulunmaktadır.

Endotel hücresi NO'yu sadece damar düz kaslarına doğru salgılamaz, damar lümenine doğru da salgılayabilmektedir. Böylece NO trombosit ve lökositlerin endotel üzerine adezyonunu da inhibe eder. Prostosiklinle sinerjik çalışarak trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Bunların yanında, birçok kardiyak risk faktörü endoteli etkileyebilmektedir. Bu riskler arasında, hipertansiyon, oksidatif LDL yüksekliği, diyabet ve ateroskleroz endotel bağımlı düz kas gevşemesini zorlaştırabilmektedir (8,29).

GREFT SEÇİMİ VE AÇIK KALIM

Koroner cerrahisinde hedef; hastalara uzun süre açık kalacak greftlerin seçilmesidir. CABG operasyonlarında greft seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, operasyon tipi, klinik durumu, hedef damarlar, aciliyeti ve cerrahın deneyimi göz önüne alınır (5,8,19). Tüm hastalara olabildiğince LİMA kullanımı yaygın olmakla

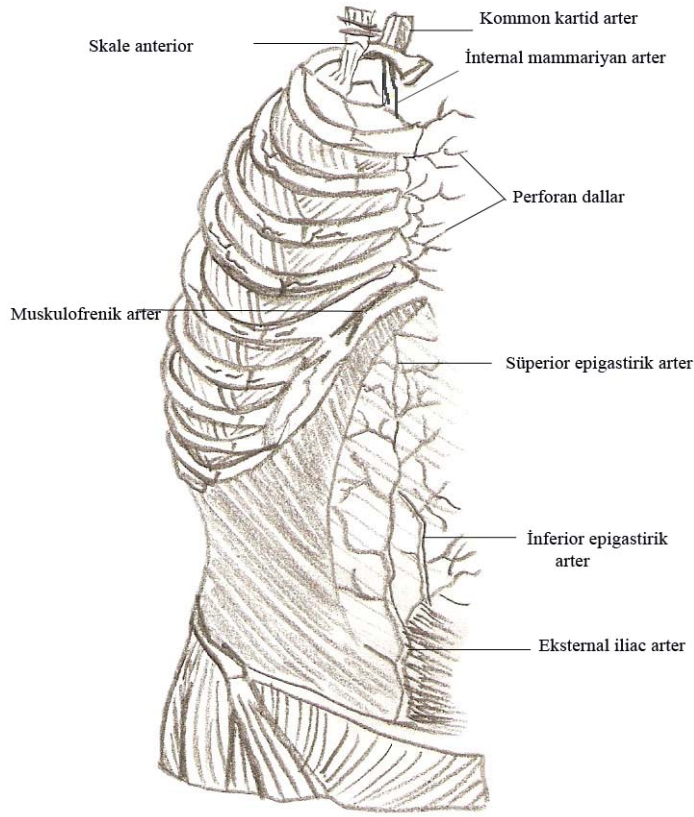
beraber; özellikle diabetik ve obez hastalarda LİMA kullanımı sternum kanlanması bozarak infeksiyon riskini arttıracığından, bu hastalarda LİMA kullanılmasını önermeyen yayınlar bulunmaktadır (5,8). LİMA kullanımının riskli olduğu diğer durumlar arasında kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) sayılabilmektedir. Bunların dışında anjiyografik olarak LİMA ve brakiosefalik trunk patolojileri saptanması, bazı toraks duvarı patolojileri ve toraksa radyoterapi verilen durumlarda LİMA kullanılması önerilmemektedir. Greft seçiminde greftin boyuda önemlidir. Greftin, anastomoz bölgesine gerginlik yaratmayacak şekilde ulaşması gerekmektedir.

Greftlerin on yıllık açık kalma oranlarına bakıldığında; venöz greftlerin açık kalma oranı yaklaşık %50-60 kadarken, bu oran LİMA greftlerinde %90'ın üzerindedir (2,5,6,35,36), greft seçiminde LİMA'nın altın standart olduğu bir çok çalışmada gösterilmektedir (2,5,6,7).

Doğru endikasyon ve cerrahi teknik dışında greft açık kalmasını belirleyen unsurlar arasında; sigara, kolesterol yüksekliği, hipertansiyon, aspirin kullanımı, diabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkların varlığı sayılabilir (5,8,29,37,38).

SOL İTERNAL MAMMARIYAN ARTER ANATOMİSİ

LİMA, sol subklaviyen arterin ikinci dalıdır. Sternal kenardan 1-2 cm içeride sternum boyunca uzanır. Klavikula ve 1.kostal kıkırdağın arkasından toraksa iner. Posteriyorda plevranın üzerindedir ve frenik sinir tarafından çaprazlanır. 6. interkostal aralıkta muskulofrenik ve superior epigastirik arterlere ayrılarak sonlanır. LİMA'nın yan dalları ise; Perikardiyofrenik arter, mediastinal arterler, perikardiyal dallar, sternal dallar, anterior interkostal dallar, perforatör dallardır (39,40). Superior epigastrik arter göbek seviyesinde iliaca eksternal arterin dalı olan inferior epigastrik arter ile anastomoz yapar. Winslow yolu denilen bu anastomoz, özellikle koroner arter hastalığı ile birlikte tıkalı abdominal aort veya iliak arter hastalığı olanlarda alt ekstremitelerin beslenmesini sağlayan önemli bir kollateral dolaşımdır (**Şekil - 4**) (41).



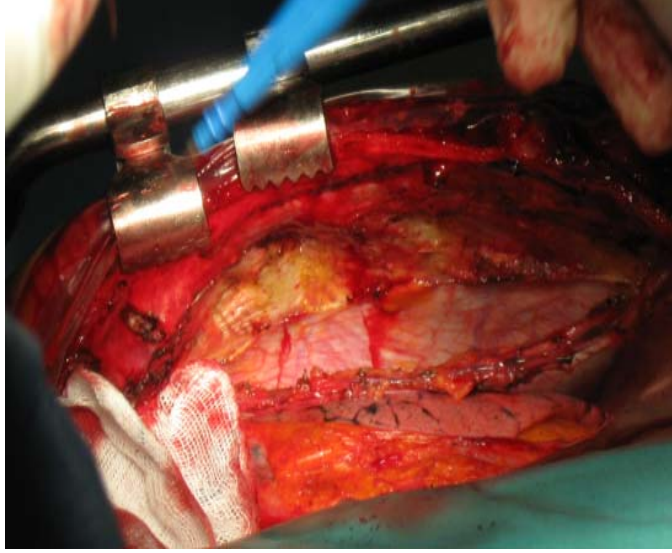
(Şekil - 4): LİMA'nın anatomik yerleşimi ve Winslow yolu (Kalp ve Damar Cerrahisi 2004'den yararlanılarak modifiye edilmiştir.)

LİMA'nın media tabakası, radial arter, GEA (gastro epiploik arter) gibi diğer arteriyal greftlere göre az sayıda düz kas hücresi ve çok miktarda elastik lamina içermektedir. LİMA'nın media tabakası; distal bölümde musküler yapı özelliği göstermeye başlar ve musküler özelliği daha fazla olan muskulofrenik ve süperior epigastirik arter olarak devam eder. Elastik segmentte; intima, musküler segmente göre daha incedir ve intimal hiperplaziye daha çok direnç göstermektedir (5,8,42,43). LİMA'nın diğer greftlere olan bir başka üstünlüğüde, endotelinden NO ve PGI2 gibi potent vazodilatatör salgılamasıdır ki bu da damarın açık kalmasında önemli rol oynamaktadır (42,43,44).

SOL İNTERNAL MAMMARIYAN ARTER'İN HAZIRLANMASI

LİMA disseksiyonu standart olarak mediyan sternotomiye takiben yapılır. Sternal kanatlar özel olarak tasarlanmış LİMA ekartörü ile asimetric olarak açılır ve

yeterli görüş mesafesi sağlayıncaya kadar operasyon masası kaldırılır. Sternum kenarında LİMA'nın orta 1/3 'lük segmenti boyunca endotorasik fasia kesilir. Bu seviyede LİMA ve yandaş veni görülebilir ve insizyon venin hemen medialinden yapılır. LİMA yaklaşık 1-1.5cm'lik bir pedikül bırakılarak elektrokoter yardımı ile çıkartılır (Şekil - 5).



(Şekil- 5): Göğüs duvarından serbestleştirilmiş pediküllü LİMA görünümü

Koter hasarını (termal injury) önlemek amacıyla koterin gücü düşük seviyede tutulmalı veya ultrasonik koter kullanılmalıdır. LİMA üstte 1.interkostal dalından ayrıldıktan sonra subklaviyen arterden çıktığı noktaya kadar, alt uçta ise bifirkasyon öncesine kadar disseke edilmelidir (45). Özellikle alt ucun bifirkasyon öncesinde kesilmesi, kollateral dolaşım ile sternum alt bölgesinin ve ksifoidin beslenmesine önemli katkı sağlamaktadır (5). Ayrıca LİMA bifirkasyonun hemen distalindeki segmentin spazma en yatkın bölge olduğu bilinmektedir (46,47). Superior epigastirik arter çapı çoğu zaman bypass yapılacak koroner arter çapından daha küçük olduğundan bu segmentin kullanımı greft açık kalma oranını olumsuz etkiler (5,34). Hem göğüs duvarı kanlanmasının bozulmaması için, hem de distalde çok yoğun vasküler düz kas bulunmasından dolayı LİMA bifürkasyonunun distal 2-3cm'lik bölümünün kullanılmaması gerektiği öne sürülmektedir (5,37,48). LİMA disseke edildikten sonra sistemik heparinizasyonu takiben pedikül alt uçtan kesilir

ve akım kontrol edilir (49). LİMA vazospazmına karşı topikal olarak vazodilatör ajanlar uygulanmaktadır.

LİMA VAZOSPAZMININ GİDERİLMESİ

LİMA vazospazmını engellemek için sistemik perfüzyonlar yada bizim çalışmamızda olduğu gibi topikal vazodilatör ajanlar uygulanabilmektedir

SİSTEMİK PERFÜZYONLAR

Nitrogliserin

IV verildiğinde yarı ömrü yaklaşık 1-4dk'dır. Aktif metaboliti dinitrattır. Minimal teropatik plazma konsantrasyonu 4-6ngr/ml'dir ve genelde 5-10 mikrogram/dk infüzyon dozu kullanılır (29). Perfüzyonları sıklıkla 20ngr/ml hazırlanır. Karaciğerde metabolize edilir ve böbrekten atılır. Denitrifikasyon sonrası NO veya nitrit oluşur. Etkisini vasküler düz kas üzerinden gösterir. Nitratlar koroner endotelde PGI₂ yapımını stimüle ederler (50,51,52).

Nitrit ve NO etkisiyle guanilat siklaz miktarının artması sonucu hücre içi kalsiyum seviyesi azalır ve düz kaslarda gevşeme olur. Guanilat siklazın trombositlerdeki aktivasyonu sonucu trombosit içi kalsiyum seviyesini düşürerek antiagregan ve antitrombosit etki gösterir. Nitratlar düşük dozlarda venodilatasyon yaparken yüksek dozlarda arteriyal vazodilatasyona yol açar.

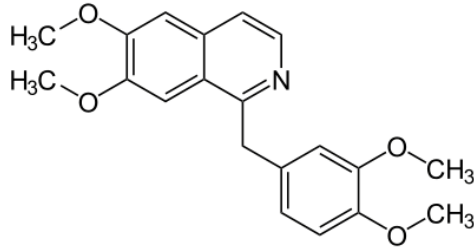
Diltiazem

Benzodiazepin türevi bir kalsiyum kanal antagonistidir (53). Negatif inotropik etkinliği vardır. Stoplazma membranındaki voltaj bağımlı kanallara yüksek affinite ile bağlanarak kalsiyum girişini azaltırlar. Daha çok damar düz kası ve kalp kası hücrelerini etkilemesi sonucunda damarları gevşetirler. Kalsiyum kanal blokörlerinin vazodilatasyon etkisi arteriyollerde belirgindir venüller üzerindeki etkisi önemsiz derecededir. CABG sonrası 2-2,5 mg/kg dk'lık infüzyonla vazodilatör veya antiaritmik amaçlı kullanılabilir (54).

TOPIKAL OLARAK KULLANILAN AJANLAR

Papaverin

Afyon içinde yaklaşık %1 oranında bulunan veya haşhaş kapsülünden elde edilen bir alkaloiddir. İzokinolon türevidir (**Şekil - 6**).



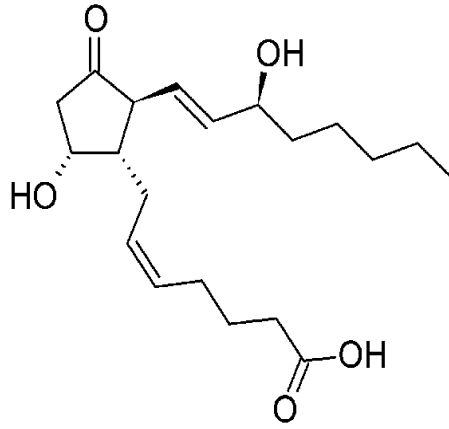
(**Şekil - 6**): Papaverinin moleküler yapısı (63)

Mide, bağırsak, uterus, üreter, bronşlar, gözün silier kasları dahil tüm düz kasları gevşetir. Bunlara müskülotrop vazodilatörler de denilebilmektedir. Papaverin, damar düz kas hücrelerinde fosfodiesteraz (FDE) enzimini bloke ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır. cAMP artışı kalsiyum kanal blokojı yaparak gevşemeye neden olur. Ayrıca adenozin uptake'ini önleyip vazdilatör etkisini güçlendirir. Papaverinin bu etkinliğinin 37⁰C vücut ısısında en etkili olduğu saptanmıştır (55). Papaverin ayrıca penis korpus kavernozumuna direkt enjeksiyon ile erektil impotans tedavisinde de kullanılmaktadır (56). Yapılan bir çalışmada (57); LİMA vazospazmını engellemek için kullanılan papaverinin asidik yapısı nedeniyle endotel hasarına yol açabileceği vurgulanmaktadır. Papaverinin intralüminal uygulanması sonrası yüksek oranda damar duvar hasarı gözlenir. Bununla beraber papaverinin eksternal uygulanmasına ek olarak intra lüminal kullanılması LİMA'da daha etkili dilatasyona neden olur (58).

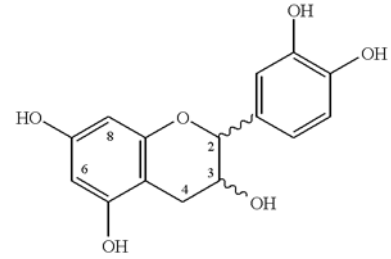
Bazı çalışmalar, papaverinin safen ven endotelinde hücrelerin yaşamsal fonksiyonlarını etkilediğini (59) ya da asetilkoline endotel kaynaklı gevsemeyi bozduğunu (60) göstermiş ve papaverinin endotel üzerine kötü etkilerini tanımlamıştır. Hücre içinde cAMP'nin artması vasküler düz kas hücrelerinde apoptozu tetikleyebilir (61,62).

Prostaglandinler ve İloprost

İloprost güçlü bir vazodilatör olan prostasiklin (PGI_2)'in analogudur. Prostanoidler gurubunda yer alır. Prostosiklinler yapıca prostoglandinlere çok benzerler. Prostoglandinlerden kimyaca farkları, siklopentan halkasına ilave olarak C6 ve C9 arasında yerleşen oksijen köprüsü nedeniyle ikinci bir halka daha içermeleri yani monosiklik değil bisiklik olmalarıdır (Şekil-7) (74). Diğer prostaglandinlerin aksine prostasiklinler bütün hücrelerde değil esas olarak damar endotel ve az miktarda damar düz kas hücrelerinde üretilirler (65).



(Şekil -7a): Prostaglandin



(Şekil -7 b): Prostasiklin

Araşidonik asitten oluşmaları, alerjik ve inflamatuvar etkilerle aktive olmaları, güçlü ve kısa süreli etkinlik (plazma yarı ömürleri bir dakikanın altında) göstermeleri prostanoidlerin temel ortak özellikleridir. Prostanoidler hücrede depo edilmezler. Bunların salgılanmasını sağlayan uyarılar üretimini arttırlar. Kalsiyum antagonistleri, kaptopril, dipiridamol, furosemid ve tiazid diüretikler, nitroglicerin ve diğer nitratlar, streptokinaz ve trombin endotelde prostosiklin sentezini arttırlar (64). Prostosiklin etkisini G proteini içeren reseptörler üzerinden hücre içi cAMP formasyonunu aktive ederek yapar. Temel etkileri; vazodilatasyon, trombosit agregasyon inhibisyonu ve hücre koruyucudur. Tüm damar yataklarında vazodilatasyon yaparlar (70).

İloprostun kardiyoprotektif olduğu ve antiaritmik etkisinin bulunduğu savunulmaktadır (16). Trombosit aktivasyonunun tüm yollarını inhibe ederler. Özellikle LİMA'da, NO gibi PGI₂ üretimide , diğer arteriyal greftlerden yüksektir (42,43,44).

İloprost'un kullanım endikasyonları arasında periferik arter hastalıkları başta gelmektedir. Özellikle burger veya diabetik arter hastalığında, istirahat ağrısı veya yarası mevcut kritik bacak iskemisi olan inoperatif hastalarda intravenöz perfüzyon olarak 1ng/kg/dk kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmaktadır (16). Bunların dışında; pulmoner hipertansiyonda (66), Reynaud fenomeninde, klaudikasyo intermittant'ta sistemik sklerozun damarsal komplikasyonlarında kullanım endikasyonu vardır (67).

Prostosiklinin sürekli düşük ısılı ortamda tutulması ve ışıktan korunması gerekirken iloprost oda sıcaklığında ve normal ışıpta stabildir. Prostosiklinin yarılanma ömrü 1-3 dk iken iloprostun yarılanma ömrü yaklaşık 30 dk'dır. Bu sebeplerle iloprostun klinikte kullanımı prostosikline kıyasla daha avantajlıdır (68,69). İloprost en önemli etkisini arteriol ve venüller üzerinde gösterir. Tüm damar yataklarında vazodilatasyon yaparlar (70). İloprostun kardiyovasküler sistem üzerine önemli etkileri vardır. Sağlıklı erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada 2.5 ve 5 ng/kg/dak dozda verilen iloprost infüzyonunun kalp hızını ve dinlenme sırasında kardiyak outputu hafifçe arttırdığını, daha yüksek dozun ise arteriyal basıncı etkilemeksizin total periferik vasküler direnci düşürdüğü saptanmıştır (71). Hutton ve ark.da (72) stabil anjına pektorisli hastalarda iloprost kullanımı ile sistemik vasküler direnci düşürdüğünü, kalp hızını ve kardiyak outputu arttırdığını bildirmişlerdir. Pulmoner arter basıncını düşürdüğünden, sağ ventrikül yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır (73). İntermitant klodikasyolu hastalarda yapılan bir çalışmada 1,2 ve 3 ng/kg/dk dozda 4 saat verilen iloprostun plaseboya göre belirgin antiagregan etkisi de saptanmıştır.

Verapamil

Ca kanal blokeridir. Etkilerini voltaj bağımlı kanallar üzerinden gösterir. Kalpteki ileti yollarına olan etkileri nedeniyle supraventriküler taşikardilerde sık

kullanılır. CABG operasyonlarında LİMA'ya topikal olarak 0.5mg/ml kullanılmaktadır (34).

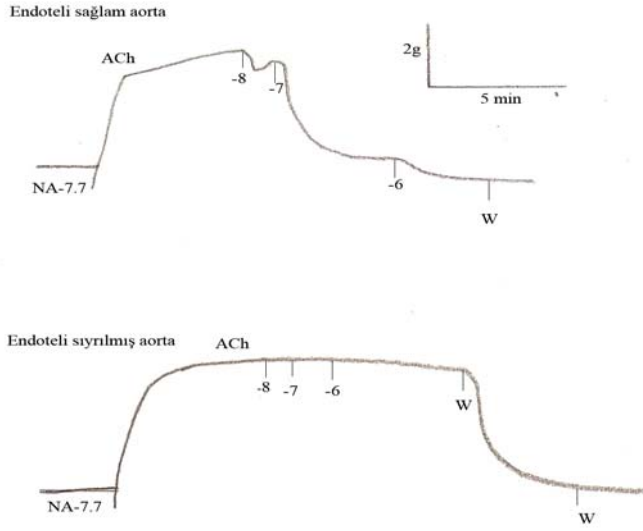
KULLANILAN VAZOAKTİF MADDELER

Fenilefrin

Sistemik vasküler resistansı arttıran ve kalp hızında refleks düşüğe neden olan saf α mimetik ajandır. Yapıca adrenaline benzer. Farmakolojik etki bakımından noradrenaline benzer. Etkilerini $\alpha 1$ adrenerjik reseptörleri üzerinden gösterirler. Daha düşük derecelerde β reseptörlerini de etkiler. Yeterli kardiyak output olduğu halde hipotansiyonun devam ettiği olgularda kullanımı endikedir. Kalp üzerine beligin stimulan etki yapmaz. Koroner kan akımını artırır, diğer damar yataklarına ise kan akımını azaltır. Bu yüzden yeterli perfüzyon basıncı sağlaması açısından ameliyat öncesi iskemi kontrolünde kullanılır. Eliminasyonu yavaş olduğu için etkisi uzun sürer (75). Bağırsak mukozası ve karaciğerde inaktive olur.

Asetilkolin (Ach)

Ach kolinerjik sinir uçlarından kolinin enzimatik asetilasyonu ile sentez edilir. Bu olayı katalize eden enzim kolin asetiltansferaz enzimidir. Asetil kaynağı sinir ucundaki mitokondirilerde sentez edilen asetilkoenzim A'dır. Kolinin kaynağı, kas sinir aralığında asetilkolinin yıkılması ile oluşan kolin, vücutta fosfolipidlerin yıkılması ile oluşan kolin ve diyetle alınan eksojen kolindir. Sinir ucunun depolarizasyonu, Ach'nin kavşak aralığına salıverilmesine neden olur. Ach in vivo olarak tüm damarları gevşetir. 1980 yılında Furchgott ve Zawadski yaptıkları çalışmada endotelyumu intakt olan damarlara Ach uygulandığında damarlarda dilatasyon yanıtı olduğunu ortaya koymuşlardır (76). Endotelial hücreler Ach stimülasyonuna bir veya daha fazla endotel kaynaklı relaksasyon faktörü salgılayarak cevap verir (77). Endotel hasarlı ise damarda vazokonstriksiyon oluşmaktadır (**Şekil-8**) (78).



(Şekil - 8): Tavşan aortasında endotel hücrelerinin intimal yüzünün sıyrılmasından sonra Ach (asetil kolin)'e karşı oluşan gevşemenin kaybı.

NA: Noradrenalin, W: washout (Endotel ikici baskı 2007'den yararlanılarak midifiye edilmiştir.)

Sodyum Nitroprussid (NaNP)

Arteriol ve venüllerin düz kaslarına etki ile direkt periferik vazodilatasyona neden olur. Arteriyel vazodilatör etkisi venler üzerine olan dilatör etkilerinden daha fazladır. Güçlü ve hızlı etkilidir. Ciddi kalp yetmezliğinde ve malign hipertansiyonda kullanılır. Direkt venöz dilatasyon sağ ve sol ventrikül doluşunu azaltır. Dolayısıyla pulmoner konjesyonu azaltır ve sol ventrikül volüm ve basıncı azalır. Hipovolemi varlığında nitroprussid, refleks taşikardi ile kan basıncının daha fazla düşmesine neden olur. Bulantı, kusma, taşikardi, retrosternal ağrı yapabilir. Yüksek dozda uzun süre alındığında siyanür zehirlenmesi yapabilir. 0.1-5 mcg/kg/dk dozunda kullanılır.

İZOLE ORGAN BANYOSU

Vücut dışına çıkarılan dokunun uygun bir ortamda canlılığını sürdürmesi gerekmektedir. Bunun için ortamın kimyasal yapısı düzenlenmekte, ortam sıcaklığı ayarlanmakta ve optimum oksijenasyon sağlanmaktadır. Bu koşulların sağlanması için izole organ banyosu sistemi kullanılmaktadır. Organ banyosu sisteminde 3

temel öge; invitro şartları sağlayan biyolojik sistem, ölçüm sistemi ve bu iki sistemi mekanik olarak birbirine bağlayan aktarım (transmisyon) sistemi bulunmaktadır (Şekil - 9).



(Şekil-9): Organ banyosu odası

Biyolojik Sistem

Organ, organ banyosu, fizyolojik çözelti, termostatik kontrol, havalandırma, test maddesi, stimulus biyolojik sistemi oluşturur.

Ölçüm Sistemi

Amplifikatör ve kayıt cihazı ölçüm sistemini oluşturur (79). Vücut dışına çıkarılmış bir organın canlı kalmasındaki koşullardan en önemlisi organın bulunduğu ortamdır. En iyi ortam kandır. Gerekli gazları taşıma özelliği açısından temel bileşimi çok uygundur. Doku banyosu modelinde yaklaşık olarak 2-2,5 lt sıvıya ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak kanın istenilen miktarda sağlanması zor ve pahalıdır. Ayrıca içerdiği aktif maddeler spontan aktivitelere neden olabilir. Bunlarda istenmeyen özelliklerdir. Bu nedenlerle, kanın bileşimine yakın olan krebs gibi solusyonlar uygulama alanına girmiştir (79).

Fizyolojik çözelti; Bileşimine Na^+ , K^+ , Mg^+ ve Cl^- iyonlarının bulunması gerekir. Bu iyonlar proteinlerin (enzim, reseptör...) işlevleri için gereklidir. Çözeltinin pH'ı nötral (pH:7.4) düzeyde olmalıdır. Bu pH değerini elde edebilmek

için bazı kimyasal maddeler(H_2PO_4 , HCO_3 , albümin ve aminoasitler...) fizyolojik tuz çözeltilerinin tamponlanmasında kullanılır.

Dokuya gerekli oksijen iletimi; fizyolojik tuz çözeltilerinin kullanılması durumunda oldukça güçtür. Bu yüzden deney boyunca fizyolojik tuz çözeltisi %95 O_2 + %5 CO_2 gaz karışımı ile havalandırılır. Ortam ısısının; dokuların fizyolojik yanıtlarının alınabilmesi için $37^{\circ}C$ civarında tutulmalıdır.

İzole organ preparatına taze fizyolojik çözelti sağlamak ve çalışma sırasında eklenen test bileşiklerini uzaklaştırmak için preparatlar belirli aralıklarla yıkanır. İzole organ preparatının organ banyosuna asılabilmesi için organ askısına gereksinim vardır. Önce organ bu askıya asılır sonra organ banyosuna yerleştirilir. Preparat ve transducer arasındaki bağlantı ipele sağlanır. Dokuya ait cevaplar transducer (FDT10-A ; force-displacement transducer, Polwin97 Software, Commat 2002) aracılığı ile MP35 bilgisayar programına aktarılarak değerlendirilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak başlanan çalışma, koroner arter hastalığı nedeniyle koroner arter bypass cerrahisi planlanan hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmamız Ocak 2008- Ocak 2009 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde elektif olarak ameliyat edilen hastalarda yapıldı. Tüm hastalara, detaylı bilgi verilerek kendilerinden izin alındı ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

CABG operasyonu uygulanan 7'si kadın 15'i erkek, toplam 22 hasta çalışmamıza dahil edildi. AHA/ACC(American Heart Association / American College of Cardiology) kriterleri göz önüne alınarak operasyon endikasyonları konulan hastalar; papaverin grubu: grup I (n=8), iloprost grubu: grup II (n=8) ve kontrol (serum fizyolojik) grubu: grup III (n=6) olmak üzere toplam 3 gruba ayrıldı.

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş ortalaması $62.7 \pm 7,42$ (52-74)'idi. Daha önceden kalsiyum kanal blokörü, β blokör, α blokör ajan kullanan hastalar çalışmayı olumsuz etkileyeceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi yada bu ajanlar operasyondan en az bir hafta önce kesildi. Risk faktörlerinin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Risk faktörlerinin dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo-1). Hasta özellikleri (Tablo-1)'de gösterilmektedir.

Tablo-1: Hasta Özellikleri

	Grup I(papaverin) n:8	GrupII (iloprost) n:8	Grup III (SF) n:6	p
Yaş	62,3 ± 8,3	60,5 ± 6,8	65,5 ± 8,1	p>0,05
Cinsiyet(E/K)	5/3	7/1	3/3	p>0,05
Sigara %	4 (%50)	4 (%50)	2 (%33,3)	p>0,05
Hipertansiyon %	3 (%37,5)	3 (%37,5)	2 (%33,3)	p>0,05
Hiperkolestrolemi %	3 (%37,5)	3 (%37,5)	2 (%33,3)	p>0,05
Diabetes mellitus %	2 (%25)	2 (%25)	2 (%33,3)	p>0,05
Myokard Enfarktusu %	3 (%37,5)	1 (%12,5)	2 (%33,3)	p>0,05
Periferik Arter Hastalığı %	1 (%12,5)	2 (%25)	2 (%33,3)	p>0,05
Preop Akciğer Hastalığı %	4 (%50)	3 (%37,5)	1 (%16,6)	p>0,05
Preop Böbrek Hastalığı %	1 (%12,5)	1 (%12,5)	2 (%33,3)	p>0,05
Obesite %	3 (%37,5)	3 (%37,5)	2 (%33,3)	p>0,05
Ortalama anastomoz sayısı	3,3 ± 1,1	3,5 ± 1,1	3,3 ± 0,5	p>0,05

Çalışmaya Dahil Edilmeyen Hastalar

- 1) 1 paket/gün veya daha fazla sigara kullananlar.
- 2) Toraksa travma öyküsü olan hastalar.
- 3) Herhangi bir sebeple toraksa radyoterapi alma öyküsü olan hastalar.
- 4) Sol subklaviyen arterde darlık saptanan olgular.
- 5) Daha önceden açık kalp ameliyatı geçiren (Redo) hastalar.
- 6) Sistemik veya otoimmün hastalık hikayesi olanlar.

DOKU ALINMA İŞLEMİ

Tüm hastalar genel anestezi altında opere edildi. Premedikasyonda; parenteral 3-5mg/kg dozunda tiopental, 5-10mcg/kg dozunda IV fentanil, 1-2 mg dozunda IV midazolam, 0.1 mg/kg dozunda IV vekuronyum verildi. Anestezi idamesinde; 0.1 µg/kg/dak dozda remifentanil HCl ve % 1.5-2 MAC değerinde inhaler sevoflurane

uygulandı. Hastalar indüksiyon sonrası entübe edildiler. İnternal jugüler venden santral venöz kateter takıldı. Standart median sternotomi yapıldı ve LİMA'nın disseksiyonuna geçildi. Disseksiyon sırasında LİMA yaklaşık 1-1.5cm'lik pedikülü ile beraber 15 joul'luk elektrokoter kullanılarak ve yan dalları hemoklip kullanılarak proksimalde subklaviyen arterden, distalde muskulofrenik- süperior epigastirik arter bifurkasyonuna kadar serbestleştirildi (Şekil-5). LİMA disseksiyonu tamamlanması ardından;

1.grup hastalara (n=8): 1mg/ml yoğunlukta hazırlanmış papaverin

2.grup hastalara (n=8): 1mikrogram/ml yoğunlukta hazırlanmış iloprost

3.grup hastalara (n=6): %0.9'luk serum fizyolojik solusyonu

ile emdirilmiş gaz sarılarak 30 dk beklendi.(LİMA kan akımı devam etti) Hastaya 300ü/kg (3-4mg/kg) dozunda IV heparin yapıldı. 30dk sonra LİMA'nın anastomoz bölgesine olan mesafesi gerilim yaratmayacak şekilde ayarlandı. Eğer bifirkasyon öncesi 2cm'lik segment alınabiliyorsa vakalar çalışmaya dahil edildi. LİMA'nın distal kısmı klemlenerek kesildi. LİMA akımı değerlendirildi. Yeterli akım olduğu gözlemlendikten sonra her hastada LİMA uç kısmından yaklaşık 2cm uzunluğunda çevre yağ ve bağ dokusuyla birlikte alındı. Elde edilen LİMA preparatı daha önce farmakoloji laboratuvarında hazırlanmış olan krebs solusyonu içine konuldu. 3. grup hastalara; uç kısmından 2cm'lik parça alınması ardından geriye kalan LİMA'ya konvansiyonel uygulanan topikal papaverin solusyonu uygulandı.

KREBS – HENSELEİT SOLUSYONUNUN HAZIRLANMASI

Hastanın ameliyata alınacağı günün sabahında farmakoloji laboratuvarında hazırlandı. Krebs solusyonunun içeriği Tablo-2'de gösterilmektedir.

Tablo - 2 : Krebs solusyonunun içeriği

	mM (Mmol)
NaHCO₃	25
KH₂PO₄	1.22
NaCl	118.3
CaCl₂	2.5
MgSO₄	1.2
KCl	4.7
Glukoz	11.1

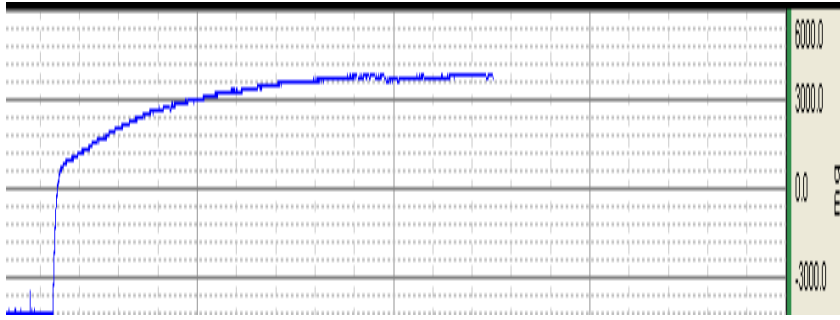
Farmakoloji laboratuvarında hazırlanan, +4°C'de, pH değeri 7.35-7.45 olan oksijenlenmiş (karbogen ile) krebs solosyonun 10ml'si baker kabına konularak ameliyathaneye getirildi. Krebs solusyonu, LİMA hazırlanincaya kadar; 37°C'ye ayarlanmış olan ısıtıcıda karbogen (%95 O₂ ve %5 CO₂) ile muamele edilerek bekletildi. LİMA'nın hazırlanması ardından distal 2cm'lik parçası alındı ve hipoksiden etkilenmemesi için +4°C'de 10 ml krebs bulunan baker kabına konularak zaman kaybetmeden ısı yalıtımlı mantar kutu içerisinde organ banyosu laboratuvarına götürüldü.

LİMA'NIN DOKU BANYOSUNA ASILMASI

Pamukkale Üniversitesi Farmakoloji laboratuara getirilen LİMA örneği, petri kabı içerisindeki oksijenize krebs solusyonuna konuldu. Petri kabı içerisindeki krebs solusyonu oksijenize edildi, böylece doku canlılığı korundu. LİMA segmenti; makas ve penset yardımı ile dikkatlice endotele zarar vermeden çevre dokularından temizlenerek her biri 3-4mm'lik halkalar şeklinde en az 3 eşit parçaya ayrıldı. Hazırlanan LİMA segmentlerinin içinden 2 adet paslanmaz çelik kanca endotele hasar vermemeye özen gösterilerek 4 bölümlü organ banyolarına ayrı ayrı asıldı. Bu parçalar; karbogen ile gazlandırılmış, Krebs solusyonuyla dolu, 37°C'de, alt ucu sabit, üst ucu ise Blopac systems. inc. Mp35 sistemine bağlı 20 ml'lik may IOBS99(isolated tissue bath stand set) izole organ banyosuna asıldı. Isı, May WBC 3044-PR heating circulator ile 36.5-37.5 arasında tutuldu. Doku banyosuna asılan her bir LİMA segmentine 2gr izometrik gerilim uygulanarak 120dk dinlenmesi için beklenildi. Bu süre içerisinde preparatlar 15dk'da bir krebs solusyonu ile yıkandı. İzometrik gerilim değişiklikleri FDT10-A transducer aracılığıyla May amplifer (Polygraphy Commat) kullanılarak MP35 programı yardımı ile kaydedildi. FDT10-A (force –displacement transducer) dokuda olan gerilim değişikliklerini kayıt ederek oluşan sinyali amplifiere aktardı. Algılanan sinyal MP35 (veri aktarma programı) programına aktarıldı. Bu program ile, bilgisayarda gevşeme veya kasılma yanıtlarını mg cinsinden hesapladı. 120 dk'lık dinlenme periyodu ardından preparatlar bazal gerilimlerine ulaştı. Her bir preparata uygulanan gerilim ve indiği bazal gerilim ayrı bir deftere kaydedildi.

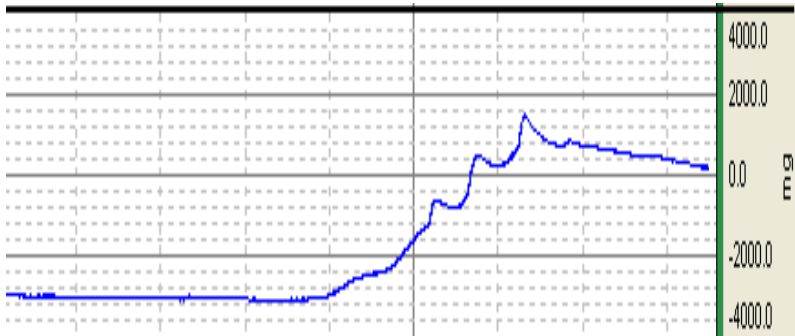
PREPARATLARIN KASILMA-GEVŞEME CEVAPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dinlenme periyodu ardından bazal gerilime ulaşmış olan preparatlara daha önceden hazırlanmış olan 120 mM KCl eklendi. KCl ile depolarizasyon kasılmaları ölçüldü. KCl ile kasılma en üst seviyeye ulaşıp plato yanıtı elde edildikten sonra, grafinin ekranda belirli bir süre düz devam etmesi beklendi. Elde edilen bu grafi MP 35 programına kaydedildi (Şekil-10).



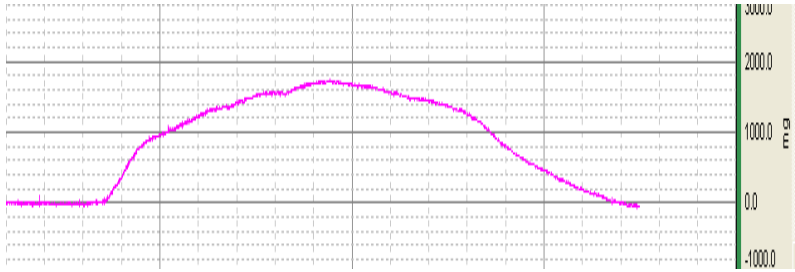
(Şekil-10): 120M KCl'ye bağlı oluşan tipik kasılma şekli

Banyolar krebs solusyonu ile yıkanarak preparatların bazal gerilime inmesi beklendi. Bazal gerilime ulaşmış preparatlara, pipettörler yardımıyla banyolara artan konsantrasyonlarda fenilefrin kümülatif olarak eklendi. Fenilefrin dozu 1×10^{-9} - 3×10^{-5} M kümülatif olarak artan konsantrasyonlarda uygulandı. Ancak yanıtlar 3×10^{-7} M dozunda alınmaya başlandığı için doz aralığımız 3×10^{-7} - 3×10^{-5} M arasında oldu (Şekil-11).



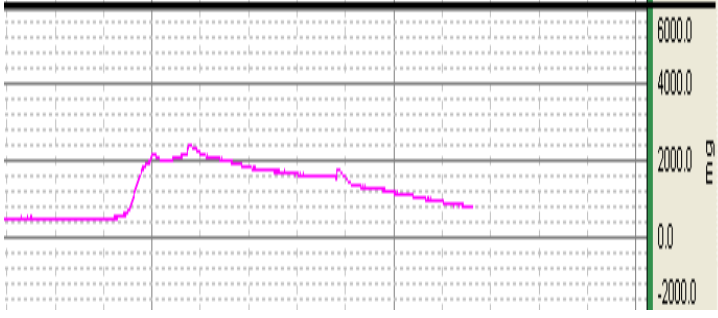
(Şekil-11): Fenilefrinin 1×10^{-9} - 3×10^{-5} artan konsantrasyonlarda oluşan tipik kasılma şekli

İşlem bitiminde banyolar 15dk aralıklarla yıkanarak preparatların bazal gerim dinlenme durumuna ulaşması beklendi. Bazal gerilime ulaşmış olan preparatların bulunduğu banyolara submaximal (en etkin kasılma dozun bir altındaki doz) fenilefrin eklendi. Kasılma en üst seviyeye ulaşip plato yanıtı elde edildikten sonra dokuların sodyum nitroprusid (NaNP) ile olan gevşeme yanıtı değerlendirildi. Bunun için daha önceden hazırlanmış olan NaNP 0.0001microM-3 microM artan konsantrasyonlarında kümülatif olarak banyolara eklendi. NaNP en düşük doz olan 1×10^{-10} 'dan başlandı ve en yüksek doz olan 3×10^{-6} 'a kadar artan dozlarda banyolara eklendi. Böylece fenilefrinin etkisiyle kasılmış olan preparatlar NaNP etkisi ile gevşemiş oldu. Grafide elde edilen gevşeme yanıtları kaydedildi (Şekil-12).



(Şekil-12): Fenilefrine bağlı oluşan kasılma yanıtı sonrası NaNP ile elde edilen gevşeme yanıtı (NaNP'nin doz aralığı 1×10^{-10} - 3×10^{-6})

Organ banyosu içindeki solusyon boşaltıldı ve yerine krebs solusyonu koyuldu. Bu işlem 30dk boyunca 15dk'da bir tekrarlandı. Preparatlar bazal gerilimine ulaştı. Ardından fenilefrin submaximal dozda organ banyosuna eklendi. Kasılma en üst seviyeye ulaşip plato yanıtı elde edildikten sonra dokuların Ach (asetil kolin) ile olan gevşeme yanıtı değerlendirildi. Bunun için daha önceden hazırlanmış olan Ach artan konsantrasyonlarda kümülatif olarak banyolara eklendi. Ach en düşük doz olan 1×10^{-8} 'dan başlandı ve en yüksek doz olan 3×10^{-5} 'e kadar artan dozlarda banyolara eklendi. Böylece fenilefrin etkisiyle kasılmış olan preparatlar Ach etkisiyle gevşemiş oldu. Grafide Ach ile elde edilen gevşeme yanıtı kaydedildi (Şekil-13).



(Şekil-13): Fenilefrine bağlı oluşan kasılma yanıtı sonrası asetilkolin ile elde edilen gevşeme yanıtı (Ach'in doz aralığı $1 \times 10^{-8} - 3 \times 10^{-5}$)

KONSANTRASYON YANIT EĞRİSİ

Bir maddenin doku banyosundaki konsantrasyonu ile onun preparat üzerinde oluşturduğu etki şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren eğriye konsantrasyon yanıt eğrisi denir. Konsantrasyon yanıt eğrisi; bir maddenin farmakolojik aktivitesini tanımlar. Konsantrasyon yanıt eğrisinde, x eksenini; banyodaki ilaç konsantrasyonunu, y eksenini; maksimum cevabın yüzdesi'ni belirtmektedir.

Konsantrasyon cevap eğrisi çizilirken; kural olarak konsantrasyonun logaritması alınır. Böylece elde edilen eğri sigmoid şeklinde olur. Bunun başlıca iki yararı vardır; grafiğin yatay eksenini daralır ve eğrinin lineer duruma gelmesi sağlanır (80).

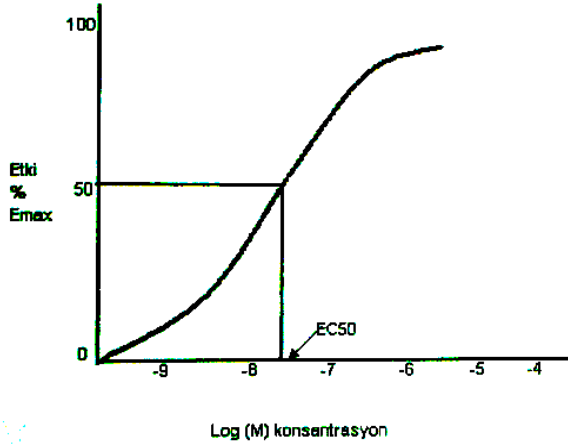
Maksimum Konsantrasyon (Emax)

İzole organ banyosu içindeki preparatın verebileceği maksimum cevabı oluşturan konsantrasyondur. Maksimum doz; artan konsantrasyonda uygulanan ajana maksimum yanıt alındıktan sonra konsantrasyonun artırılmasına karşın doku cevabının azalmaya başladığı konsantrasyondur.

Medyan Efektif Konsantrasyon (EC50=ED50)

Maksimum etkinin %50'sine eşit bir etki oluşturan ilaç konsantrasyonudur.

(Şekil - 14) İlaçların aktivitelerinin karşılaştırılmasında kullanılan bir parametredir.



(Şekil -14): EC50 değeri

pD2(-LogEC50)

Maksimum etkinin %50'ne eşit bir etki (yarı maksimum etki) oluşturan ilaç konsantrasyonunun negatif logaritmasıdır. Yani; $pD2 = (-\log EC50)$ 'dir. pD2 ilacın potensinin göstergesidir. Aynı etkiyi daha düşük konsantrasyonda yapan ilacın potensi (ilacın etki gücü) daha büyüktür. Potensi büyük olan ilacın, belli bir konsantrasyonundan sonra dozunu arttırmakla o ilacın yapacağı etki değişmez sabit kalır ve yapacağı maksimum etki (Emax) daha düşüktür.

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

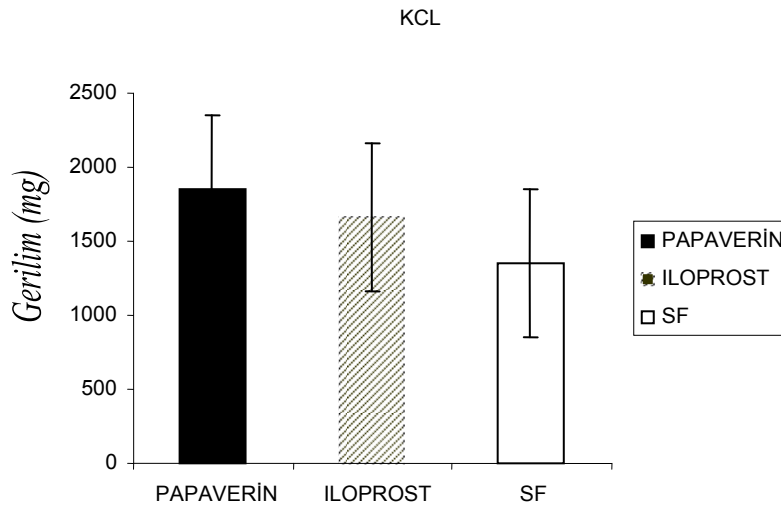
Tek yönlü ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney-U ve T-testi numerik (ölçümlü) verilerde kullanıldı. Non-numerik (sayımla) verilerde ise Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız üçlü grupların ortalamalarını karşılaştırmak için; parametrik olanlarda ANOVA, non-parametrik olanlarda Kruskal-Wallis kullanıldı. Bağımsız ikili grupların ortalamalarını karşılaştırmak için; parametrik olanlarda T-testi, non-parametrik olanlarda ise Mann-Whitney-U kullanıldı. Ortalama değer ve \pm standart sapmalar kaydedildi. $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Kasılma duyarlılık değeri (pD2) Schild adı verilen yöntemle hesaplandı. Bu yöntemde Manual of pharmacologic calculate with computer program (Talloride R.J of Murvey R.B 1986- Spring- Verlog -NY) 'dan faydalanıldı.

BULGULAR

KONTRAKTİL YANITLAR

KCl (120mM) ve Fenilefrin (1×10^{-9} – 3×10^{-5}) her üç grupta kontraktıl yanıtı oluşturdular.

LİMA'nın KCL ile Kontraktıl Yanıtları



(Şekil -15): LİMA'nın 120mM KCL'ye gösterdikleri kontraktıl yanıtları

Değerler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

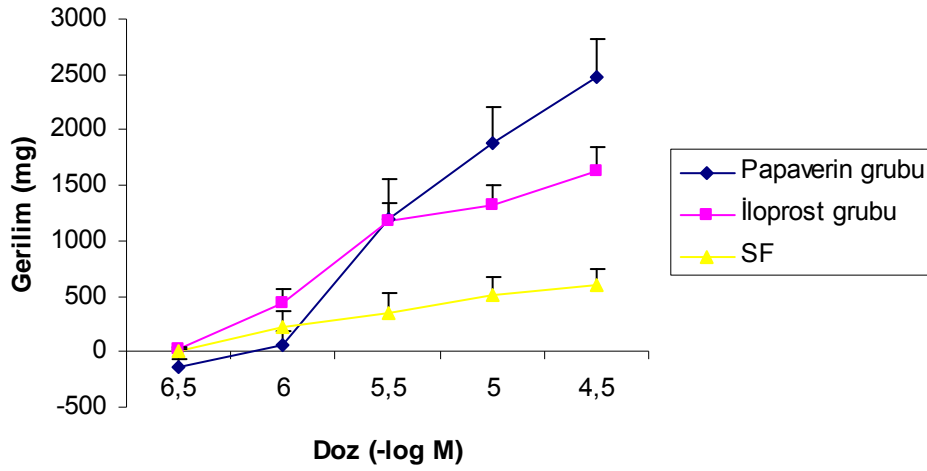
(Şekil-15)'da görüldüğü gibi KCl yanıtlarında gruplar arasında istatıksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Papaverin ve iloprost grubunun, KCl ile kasılmaya verdiği yanıt SF grubuna göre istatıksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

KCl kasılma yanıtları Emax verileri değerlendirildiğinde, gruplar arası istatıksel anlamlı fark bulunmama ile birlikte, topikal papaverin uygulanan grup diğerlerine göre en yüksek kasılma yanıtına ulaşmıştır. Grupların Emax değerleri büyükten küçüğe doğru sıralandığında; Papaverin grubu > İloprost grubu > Kontrol grubu olduğu görülmektedir (Tablo-3).

Tablo-3: KCl ile maksimum kasılma yanıtları

Grup	Emax (mg)
Papaverin	1854 ± 628
İloprost	1661 ± 744
Kontrol (SF)	1357 ± 568

LİMA'nın Fenilefrin ile Kontraktıl Yanıtları



(Şekil-16): Fenilefrinin çeşitli konsantrasyonlarında gösterdiği ham kontraktıl yanıtları. Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Kasılmanın ham değerleri dikkate alındığında; papaverin grubunda fenilefrine olan maksimal kasılma yanıtı $2469,3 \pm 352,6$ mg, İloprost grubunda fenilefrine olan maksimal kasılma yanıtı $1636,76 \pm 203,4$ mg ve SF grubunda fenilefrine olan maksimal kasılma yanıtı; $595,42 \pm 147,5$ mg olarak ölçülmüştür (Tablo-4).

Son iki dozda üç grup arasında kasılma yanıtı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Kruskal-Wallis; $p=0.004$). İkili karşılaştırmalarda SF ile Papaverin arasında (Mann-Whitney-U; $p=0.002$) ve SF ile İloprost arasında (Mann-Whitney-U; $p=0.013$) anlamlı farklılık saptanmıştır. Papaverin ve iloprost SF'e göre daha fazla kasılmıştır. İloprost ile papaverin arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo- 4: Fenilefrin ile maksimum kasılma yanıtları (Emax)

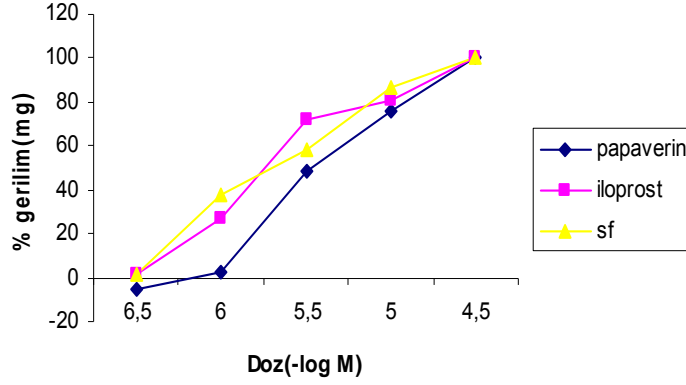
Gruplar	Emax (mg)
Papaverin	2469 ± 352,6
İloprost	1636 ± 203,4
Kontrol (SF)	595 ± 147,5

Schild analizi kullanılarak pD2 (-logEC50) değeri hesaplandı. Bu yöntemde; papaverin grubunun fenilefrine verdiği ortalama kasılma cevabı ile iloprost grubunun verdiği kasılma cevabı kontrol grubuyla karşılaştırıldı ve pD2 değerleri elde edildi. Papaverin ve iloprost gruplarının kasılma yanıtları duyarlılıkları karşılaştırıldığında; topikal iloprost verilen grupta topikal papaverin verilen guruba göre daha büyük olduğu görüldü (Tablo-5).

Tablo-5: Fenilefrinin kasılma duyarlılık değerleri (pD2= -logEC50)

Gruplar	pD2
Papaverin	6,468 ± 0,707 (3,423-9,512)
İloprost	7,268 ± 1,745 (1,716-12,821)

LİMA'nın Fenilefrin ile Kontraktıl Yanıtları



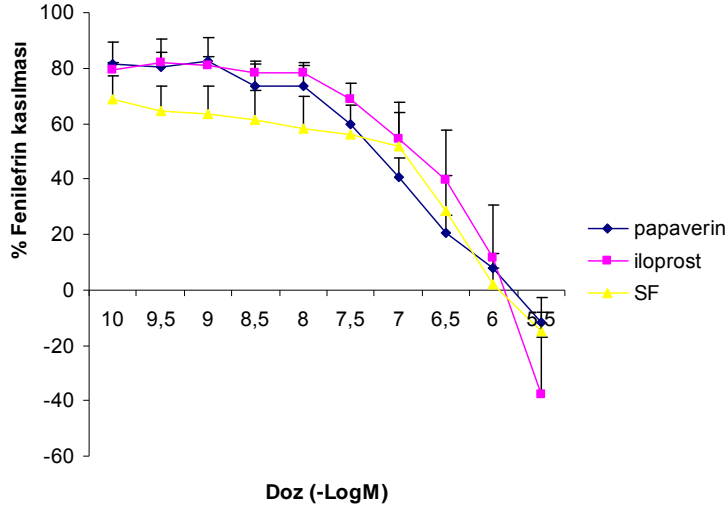
(Şekil-17): Fenilefrinin çeşitli konsantrasyonlarında gösterdiği % kontraktıl yanıtları. Değerler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Fenilefrinin çeşitli konsantrasyonlarında gösterdiği % kontraksiyon yanıtları karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

GEVŞETİCİ YANITLAR

Submaksimal dozda uygulanan fenilefrinin oluşturduğu kontraktıl cevabına karşılık Sodyum Nitro Prussid (NaNP) ve Asetilkolin (Ach) her üç grupta gevşetici yanıt oluşturdular.

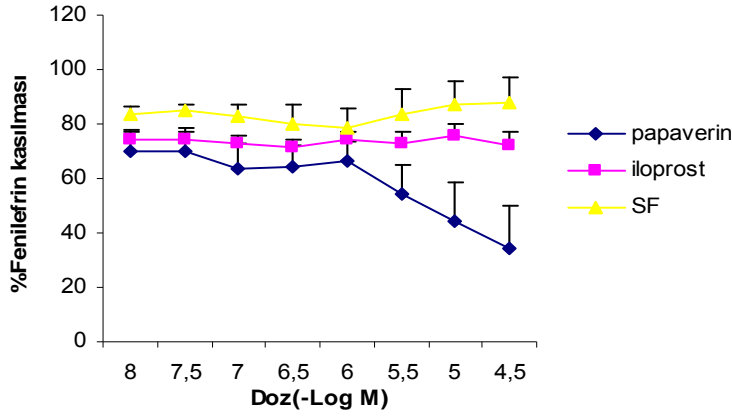
LİMA'nın NaNP'ye Verdiği Gevşeme Yanıtı



(Şekil-18): Submaksimal fenilefrin tatbiki sonrası oluşan kontraksiyon sonrası NaNP'nin her üç grupta (papaverin, iloprost ve serum fizyolojik) oluşturduğu gevşeme yanıtı. Değerler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

NaNP'nin 1×10^{-7} dozunda; papaverin iloprostta göre gevşeme yanıtı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$).

LİMA'nın Ach'a Verdiği Gevşeme Yanıtı



(Şekil-19): Submaksimal Phe tatbiki sonrası oluşan kontraksiyon sonrası Ach'ın her üç grupta (papaverin, iloprost ve serum fizyolojik) oluşturduğu gevşeme yanıtı Değerler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.

Ach'ın 3×10^{-6} ($p < 0,05$) ve 3×10^{-5} ($p < 0,01$) dozlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Ach'ın 3×10^{-6} dozunda; Papaverin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ve daha çok gevşeme yanıtı oluşturmuştur ($p < 0,05$). Ach'ın 3×10^{-5} dozunda; Papaverin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ve daha çok gevşeme yanıtı oluşturmuştur ($p < 0,01$). Ach'ın 3×10^{-5} dozunda; Papaverin iloprostta göre istatistiksel olarak anlamlıdır ve daha çok gevşeme yanıtı oluşturmuştur ($p < 0,01$).

Preparatların, fenilefrin ile kasılma cevabı oluşturulduktan sonra, asetilkolin ile oluşturdukları maksimum gevşeme yanıtları (Emax) karşılaştırıldığında; topikal papaverin verilen grup > topikal iloprost verilen grup > kontrol grubu şeklinde olmuştur (Tablo-6).

Tablo-6: Asetil kolin ile maksimum gevşeme yanıtları (Emax)

Gruplar	Emax (mg)
Papaverin	$66,02 \pm 9,2$
İloprost	$27,74 \pm 4,6$
Kontrol (SF)	$12 \pm 3,1$

TARTIŞMA

LİMA; koroner arter bypass operasyonlarında en sık kullanılan (81,82) ve altın standart olarak kabul edilen (13) arteriyel grefttir. Açık kalma oranı 10 yılda %90'nın üzerinde olup kullanımı ile hastaların yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir (4). LİMA'nın; media tabakası, radial arter, GEA (gastro epiploik arter) gibi diğer arteriyel greftlere göre az sayıda düz kas hücresi ve çok miktarda elastik lamina içermektedir. LİMA grefti, He ve ark.'nın (8,29) yaptığı fonksiyonel sınıflamaya göre tip I (somatik) arter yapısındadır. Tip I arterler yapılarında daha fazla elastik lamina içerirler, TipII (splanknik) ve Tip III(ekstremte arterleri) arterlere göre daha az kontraktildir (5). Bu nedenle Tip I arterler greft olarak kullanıma daha uygundur. Özellikle bifurkasyon öncesinde diğer arteriyel greftlere oranla daha az bir vazoreaktivite oluşturmaktadır (5,8,42,43). Ancak yapılan bir çok çalışmalara göre (8,29,83,84) LİMA greftinin özellikle distal 1/3 kısmının vazokonstrüktör ajanlara yanıtının diğer segmentlere nazaran daha güçlü olduğunu göstermişlerdir. Bunun nedeni; LİMA'nın lümeninin distale doğru daralmasına, musküler tabakanın distalde daha fazla olmasına reseptör dağılımındaki farklılıklara ve azalan elastik laminaya bağlıdır (8,29,83,84).

Loop ve ark.(85) ven grefti kullanılan hastaların, LİMA grefti kullanılan hastalardan 10 yıllık ölüm riskinin 1,62 kat daha fazla olduğunu söylemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada (86), safen ven greftinin 10 yılda %50'sinin tıkanıldığını göstermişlerdir buna karşılık LİMA greftinin 10 yıllık açık kalma oranı %90'nın üzerindedir. LİMA düz kası ile safen ven düz kası karşılaştırıldığında; safen ven platelet- kaynaklı büyüme faktörüne çok daha belirgin bir proliferasyon yanıtı vermektedir (87). Ayrıca pulstatil mekanik gerilme, safen ven için güçlü bir mitojenik etki oluştururken, LİMA düz kaslarında böyle bir etki görülmemektedir (88). LİMA safen vene oranla vazodilatör ve platelet inhibitörü olan prostasiklini çok daha fazla üretmektedir (89). Pediküllü bir greft olarak LİMA perivasküler lenfatik drenaja sahiptir. Bunun zararlı mediatörleri uzaklaştırdığı düşünülmektedir (27). Safen venlerde ise böyle bir özellik yoktur. Domuzlarda yapılan deneysel bir çalışmada (90); LİMA greftlerindeki ateroskleroz görülme oranının düşük olması, vasa vasorum yoğunluğunun az olmasına bağlanmıştır. Bu durum, vasa vasorumun

aterosklerotik süreçte rol oynadığını gösterir (90). LİMA; vasa vasorum dışında kendi lümeninden de beslenebilmektedir. Buda diğer greftlere olan bir başka üstünlüğüdür (35).

LİMA intiması; EDRF(endotelle ilişkili gevşetici faktör), NO gibi vazodilatör ajanlar üretir. Bundan dolayı LİMA greftinin uzun dönem açık kalma oranı; radial arter, GEA, safen ven gibi diğer greftlere oranla daha yüksektir (91). LİMA'ya ait endotel daha fazla miktarlarda NO ve PGI₂ ürettiğinden endotel aracılı gevşeme safen vene göre daha belirgindir ve akım bağımlı otonöregülasyona izin verilmektedir (8,34,35). LİMA endotelinden güçlü bir vazodilatör olan NO'nun üretimi, ateroskleroza karşı benzersiz bir direnç ve çok yüksek uzun dönem açık kalma oranlarına katkıda bulunmaktadır (42,43,44,88,92). Yine LİMA çapının alıcı koroner artere mükemmel uyum sağlaması, uzun dönem açık kalma oranını olumlu yönde etkilemektedir (93). LİMA greftinin tonusunun NO ile ayarlanmasından dolayı, NO düzeyinin artması koroner perfüzyon oranının artmasına neden olur (91).

Operasyon anında uygulanan cerrahi teknik ve medikasyon, greftin kalitesini anastomoz öncesi düşürebilmektedir. LİMA'nın hazırlanışı sırasında kullanılan elektrokoter intimada termal hasara yol açabileceği gibi dalların ligasyonu sırasında mekanik hasar oluşturabilir. Elektrokoter'in aşırı dozda kullanılmasına bağlı elektrik hasarlanması başlangıçta problem olmasada, geç dönem tıkanıklıklarına neden olabilmektedir (94). Bu nedenle, elektrokoterin yapmış olduğu termal etkiyi engellemek gerekmektedir. Higami ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada; ultrasonik koter ile çıkartılan LİMA'nın daha az invaziv, daha güvenli ve erken dönem bypass sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermişlerdir.

CABG operasyonunda greft olarak kullanılan LİMA'nın spazmı postop ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir (82). LİMA'nın vazospazmı arteriyal kan akımında azalmaya neden olur (82,96). Peroperatif LİMA'nın vazospazmı çeşitli nedenlerle oluşabilmektedir. Sinir stimülasyonu, mekanik travma, diatermi (elektrokoterin dokularda oluşturduğu ısı etkisi), endotelin ve TxA₂ gibi endojen vazokonstriktör maddeler gibi bir çok mekanizmayla ortaya çıkabilmektedir (97,98).

Endotel bağımlı kasıcı faktörlerden endotelin ve TxA_2 oldukça potent kasıcı faktörlerdendir. Arteriyal greftlerde vazospazma neden olurlar. Bunların dışında $PGF_{2\alpha}$, serotonin, anjiotensin, norepinefrin, epinefrin, KCl ve fenilefrin diğer kasıcı ajanlardır (8,99).

LİMA greftinde vazospazma neden olan mekanizmalar uzun zamandan beri araştırma konusu olmuştur. Bunlardan Lin ve ark.'nın (100) yaptıkları çalışmada; doku banyosuna astıkları endotelli ve endotelsiz LİMA segmentine kısa bir süre hipoksi uyguladıktan sonra endotelli LİMA'da kasılma saptamışlardır. Buna karşın endotelsiz LİMA'da kasılmanın olmadığı görülmüştür (100). LİMA'da kasılmayı, sağlam endotelden salgılanan TxB_2 (TxA_2 'nin aktif metaboliti) tarafından gerçekleştirildiği saptanmıştır (100). Bu çalışma LİMA endotelinin, hipoksik olaylarda TxA_2 salınımını arttırdığı ve bununda vazospazma neden olduğunu ispatlamaktadır (100). Bizim bu çalışmamızda; LİMA preparatlarının kasılmasını sağlamak için KCl (kalsiyum kanallarını açar) ve fenilefrin kullanıldı. Çalışmamızda; LİMA'nın KCl ile kasılma yanıtları karşılaştırıldığında gruplar arasında (papaverin, iloprost, kontrol) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil-15).

Operasyon sırasında LİMA kullanımında, spazmdan korunmak ve akım oranını artırmak amacıyla birçok vazodilatör ajanlar kullanılmaktadır. CABG cerrahisinde en çok kullanılan greft olan LİMA'nın spazmdan korunmasının açık kalma oranını arttırdığı bilinmektedir (101,102). Bu amaçla günümüzde en çok kullanılan vazodilatör ajan papaverindir (81,82). Papaverin fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ile hücre içi cAMP ve cGMP düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (103). Papaverin; hücre içinde kalsiyum salınımını azaltarak veya dışarıdan hücreye kalsiyum geçişini önleyerek de gevşemeye neden olmaktadır (104).

Mills ve ark.'nın (105) yaptıkları çalışmada; herhangi bir farmakolojik ajan kullanılmayan grupta LİMA kan akımı ortalama 18ml/dk iken ekstralüminal papaverin kullanılan grupta bu oran ortalama 51ml/dk, aynı oranda intralüminal papaverin kullanılan grupta ise LİMA kan akımı ortalama 229ml/dk olarak hesaplanmıştır. Dregelid ve ark.'nın (14) yaptığı başka bir çalışmada; intralüminal

uygulanan papaverin solusyonunun LİMA kan akımını %20 oranında arttırdığı ve papaverinin daha yüksek konsantrasyonlarında bu oranın artacağını göstermişlerdir. LİMA vazospazmını engellemek amacıyla diltiazem, nitroprussid gibi ajanlar da kullanılabilir (13). Birçok çalışmada LİMA’da vazodilatör kullanımıyla greftin kalitesinin arttığı gösterilmiştir (106,107,108). Bu çalışmalar; LİMA kan akımını arttırmak için mutlaka vazodilatör ajan kullanmak gerektiğini göstermişlerdir. Biz bu çalışmamızda, izole organ banyosu kullanarak prostoglandin I₂ analogu olan iloprostun, vazodilatör etkisini papaverinle karşılaştırdık. İloprostunda LİMA vazospazmını azaltıcı etkisinin olduğunu, ancak papaverinin etkinliğinin iloprostan daha fazla olduğu sonucuna vardık.

Çalışmamızda, doku banyosuna kümülatif fenilefrin uygulanarak kasılma yanıtı elde edilmiştir. Kasılmanın ardından kümülatif Ach (asetil kolin) ve NaNP ile gevşeme yanıtı değerlendirilmiştir. Ach ile gevşeme yanıtı ancak sağlam endotel varlığında meydana gelmiştir. Bu konuyla ilgili Dr. Furchgott ve ark.’nın (76) yaptıkları bir çalışmada; Tavşan aortasından aldıkları örnekleri 2 gruba ayırmışlardır. Birinci grupta endoteli sağlam, ikinci grupta ise endotel hasarı olacak şekilde organ banyosuna asmışlardır. Her iki guruba, damar kastırıcı ajan uygulanması ardından gevşeme yanıtını değerlendirmek amacıyla Ach uygulanmıştır. Endoteli sağlam olan grupta Ach ile gevşeme saptanırken, endotel hasarı olan grupta Ach ile gevşeme yanıtı olmamış tam tersine kasılma elde edilmiştir. Bu çalışma sonucunda Dr. Furchgott damar endotelinin, Ach gevşemesi için zorunlu olduğunu bildirmiştir (76). Bizim yaptığımız çalışmada, endotel hasarının göstergesi olan Ach ile gevşeme yanıtı elde edilmeyen dokular çalışma dışında bırakıldı. Çalışmamızda; LİMA’nın fenilefrin submaksimal dozda kasılması ardından her üç grubun Ach ile gevşeme yanıtları karşılaştırıldığında, papaverinin, iloprost ve kontrol grubuna göre belirgin üstünlüğü olduğu görüldü ($p<0.01$) (**Şekil-19**). Papaverinin vazodilatasyon etkisini spazm varlığında daha iyi göstermektedir. Papaverin ve iloprost gurupları Ach ile gevşeme yanıtı oluştururken, kontrol gurubunun asetil koline karşı gevşeme yanıtı oluşturmadığı görüldü (**Şekil-19**). Bunun sebebi; papaverin ve iloprost, LİMA’nın çıkarılması sırasında meydana gelen vazospazmı çözerek preparatların gevşetici ajanlara olan cevabını artırır, ancak kontrol gurubunda vazospazm çözülemediğinden preparatlar kasılı kalır ve NO aracılı gevşeme yapan asetil koline

olan cevabı azaltır. Bu konuyla ilgili Orbay ve ark.'nın (109) yaptıkları çalışmada; beyin cerrehisinde oldukça sık başvuru alan mikrovasküler geçici klip uygulaması sonrasında görülen vazokonstriksiyonda da EDRF salınımındaki azalmanın rolü olabileceği gösterilmiştir. Bu makaleye göre, bizim yaptığımız çalışmada, kontrol gurubunun asetil koline olan gevşeme yanıtının engellendiğini söyleyebiliriz. Her üç gurubun asetil kolinle oluşturdukları maksimum gevşeme yanıtları (Emax) karşılaştırıldığında; topikal papaverin verilen gurup> topikal iloprost verilen gurup> kontrol (SF) gurubu şeklinde olmuştur (Tablo-6). Bu değerlere göre papaverin LİMA üzerinde en iyi maksimum gevşemeyi sağlayan ajan olmuştur.

Çalışmamızda, LİMA'nın fenilefrin submaksimal dozda kasılması ardından her üç grubun NaNP ile gevşeme yanıtları karşılaştırıldığında, son dozlarda papaverinin iloprostla istatistiksel olarak anlamlı farkı saptanmış ve daha iyi gevşediği görülmüştür ($p<0,01$) (**Şekil-18**).

Doku banyosu modelinde LİMA segmenti kullanılarak yapılan çalışmalarda bir takım faktörlerin çalışmanın güvenilirliğinin olumsuz etkilediğini düşünen görüşler mevcuttur. LİMA'nın distal (bifürkasyon sonrası) segmenti, operasyonlarında kullanımına gerek olmadığından veya kolay temin edilebilir olmasından dolayı, çalışma amacıyla kullanılabilir. Ancak Yang C-Q ve ark.'nın (84) yaptıkları çalışmada; distal LİMA segmentinin kullanımının sakıncalı olduğu görüşünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada; LİMA'nın yapısal farklılığı nedeniyle, distal parçasının LİMA'nın tümü hakkında fikir veremeyeceği savunulmuştur. Ancak distal LAD lezyonlarında ise LİMA distaline ihtiyaç olmakta ve kullanılmaktadır. Bu durumda daha yüksek dozlarda vazodilatör ajanlar uygulanabilmektedir. Biz de bu çalışmamızda, doku banyosundaki farmakolojik yanıtları değerlendirmek amacıyla bifürkasyondan önceki LİMA segmentini kullandık. Çalışmanın güvenilirliğini sınırlayan bir diğer faktörde, cerrahın her hastada aynı kalitede LİMA'yı çıkarması ve aynı şartlarda LİMA'yı doku banyosuna asması oldukça zordur (110).

Diğer önemli faktör de, çalışmaya alınacak hastaların homojen dağılımlarıdır. İleri yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, hiperkolestrolomi, gibi yandaş hastalıklar LİMA kalitesini önemli derecede bozmaktadır. Vasküler endotelin

bu denli hassas yapısı göz önüne alınırsa homojen hasta seçiminin çalışmalarda ne kadar önemli olduğu görülebilmektedir. Bizim çalışmaya, 50-70 yaş arası , postmenapozal kadın hastalar, 1pkt/günden fazla sigara içmeyen, kan şekeri ve kolesterol düzeyi regüle olan hasta gurupları dahil edilmiştir. Risk faktörlerinin dağılımı açısından guruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo-1).

Doku banyosu modelinde kullanılan LİMA'nın kalitesinin iyi olması son derece önemlidir. Transtorasik renkli doppler ultrasonografi ve anjiografi gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri LİMA akımı ve kalitesi hakkında bilgi verir (111). Ancak bu radyolojik yöntemleri çalışmamızda rutin olarak kullanmadık. LİMA'yı belirli bir süre ölçülü kabın içine kanatarak LİMA flowu ölçülebilmektedir (48). Çalışmamızda rutin olarak kullandığımız bu testte birim zamanda biriken kan miktarı değerlendirilmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada; serbest kan akım miktarı 50ml/dk altında olan LİMA'ları çalışmaya dahil etmedik. Cooper ve ark.'nın (112) yaptığı klinik bir çalışmada; papaverin ve nitroprussidin vazodilatör etkinlikleri LİMA kan akımına bakılarak değerlendirilmiştir.

Aynı etkiyi daha düşük konsantrasyonda yapan ilacın potensi daha büyüktür. Potensi (ilacın etki gücü) daha büyük olan ilacın yapacağı maksimum etki daha düşüktür. pD2 potensin göstergesidir. Jett ve ark.'nın (113) yaptıkları çalışmada; KCl ve noradrenalin ile kasılan LİMA preparatını nifedipin, nitroprussid ve papaverin gibi vazodilatörlerle gevşemeyi değerlendirmişlerdir. Aynı çalışmada; potasyumun meydana getirdiği kasılmayı inhibe etme gücüne göre vazodilatörler şöyle sıralanmıştır: Nifedipin>Verapamil>Nitroprussid>Papaverin (113). Noradrenalin ile oluşan kasılmayı inhibe etme gücüne göre ise; Nifedipin>Nitroprussid>Verapamil>Papaverin Nifedipin en potent vazodilatör olmasına rağmen LİMA'da potasyum ve noradrenalinin oluşturduğu kasılmaya karşı en iyi maksimal gevşemeyi papaverin sağlamıştır (113). Wiley ve arkadaşlarının (18) yaptıkları başka bir çalışmada; insan LİMA'sında vazodilatör peptid olan Ghrelin'i vazodilatör olduğu bilinen atriyal natriüretik peptid (ANP) ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CRGP) ile kıyaslamışlardır. Maksimum gevşetici etki ve potensi, elde edilen Emax ve pD2 (-logEC50) değerlerine göre belirlenmiştir. Yapılan hesaplamalarda; Emax (maksimum gevşetici etki) değerleri; ANP>CRGP>Ghrelin olarak

sıralanmıştır. İlaçların potensi açısından ise tam tersi yani Ghrelin>CRGP> ANP olarak sıralanmaktadır (18). Bizim yaptığımız çalışmada; papaverin iloprost ve kontrol gurubunu maksimum gevşetici etkiler ve potensleri, sırasıyla Emax ve pD₂'ye göre karşılaştırıldı. Fenilefrinin uyardığı kasılmayı önlemede İloprost'un potensi yani vazodilatör gücü papaverinden daha fazla olarak hesaplandı (Tablo-5). Asetil kolinin oluşturduğu maksimum gevşetici etkiye (Emax) göre ilaçlar; papaverin>iloprost>kontrol gurubu olarak sıralandı (Tablo-6). Bizim çalışmamızda da en potent vazodilatör ajan iloprost olmasına rağmen, en iyi maksimal gevşemeyi gerçekleştiren ajan papaverin olarak bulundu.

LİMA preparatını kasıcı ajan olarak potasyum dışında fenilefrinde kullanılmıştır. Fenilefrin sistemik vasküler resistansı arttıran ve kalp hızında refleks düşüşe neden olan saf α mimetik ajandır (114). Yapıca adrenaline benzer. Çalışmamızda; LİMA'nın fenilefrin ile oluşturduğu ham (kasılmanın yüzdeye çevrilmemiş değeri) kasılma cevapları karşılaştırıldığında, son iki dozda (1×10^{-5} ve 3×10^{-5}) kontrol gurubunun iloprost ve papaverine göre daha az kasıldığı görülmektedir. ($p < 0,001$) (**Şekil-16**). Papaverin ve iloprost gibi vazodilatör ajanlar, LİMA'nın çıkarılması sırasında oluşan vazospazmı önlemektedir (18,81,82). Vazospazmın engellenmesi, LİMA preparatının gevşemesine ve fenilefrin gibi kasıcı ajanlara olan cevabın artmasına neden olmaktadır. Ancak kontrol gurubunda, LİMA'nın çıkarılması sırasında oluşan vazospazm önlenememektedir. Bu yüzden kontrol gurubunda, gevşeme olmadığından LİMA preparatı kasılı kalacak ve fenilefrin gibi kasıcı ajanlara yanıt çok düşük olacaktır. Fenilefrinin LİMA preparatında göstermiş olduğu yüzde kontraktıl yanıtları karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p > 0,05$) (**Şekil -17**).

Papaverinin meydana getirdiği vazodilatasyon, enzim aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olduğu için çevre ısısından etkilenmektedir. Normal vücut ısısındaki vazodilatasyon gücü 20⁰C'dekinden daha iyi bulunmuştur (115). Papaverin vazodilatasyon etkisini spazm varlığında daha iyi göstermektedir.

Papaverinin LİMA'da endotel fonksiyonunu bozduğunu bildiren yayınlar vardır. Schyvens ve ark. (60) yaptıkları çalışmada; papaverinin, özellikle vasküler

endotel üzerine olan olumsuz etkileri üzerinde durulmaktadır. Aynı çalışmada papaverinin greft olarak kullanılan LİMA'da, endotel kaynaklı gevşemeyi bozduğu gösterilmiştir (60). Yine He ve ark.nın (116) yaptıkları başka bir çalışmada; papaverinin asetilkolin kaynaklı gevşemeyi bozduğu gösterilmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, papaverinin diğer vazodilatörlerin yanında etkinliğinin ve etki süresinin kısa olduğu gösterilmiştir. Cooper ve ark.nın (112) topikal uygulanan vazodilatörlerin greft akımına etkilerini araştırdıkları karşılaştırılmalı çalışmada; LİMA'ya topikal uygulanan papaverinin greft akımını %72 arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada; bu oran nifedipin ve gliseril trinitrat için yaklaşık %200 ve sodyum nitroprussid için yaklaşık %250 oranında bulunmuştur (112). Etki süreleri bakımından Musa ve ark.nın (77) yaptıkları çalışmada; papaverinin etki süresini 1 saat olarak bulmuşlardır.

LİMA vazospazmını engellemek amacıyla, papaverin kullanımında tartışmaya yol açan başka bir konuda papaverin solusyonunun asiditesidir. Papaverinin en çok kullanılan formu papaverin HCl 'dir. Papaverin HCl sadece asit ortamda çözülebilmektedir.(pH: $3,9 \cdot 10^{-2}$ mol/L). Yapılan bir çalışmada (57) asit yapıdaki papaverin solusyonunun vasküler hücrelerde hasara yol açabileceği gösterilmiştir. Ancak yapılan başka bir çalışmada (15) topikal papaverin dışındaki yöntemlerde intimal hasar oluştuğu, erken ve geç LİMA açıklık oranının olumsuz etkilenebileceği bildirilmiştir. Köpek LİMA'sı kullanılarak yapılan başka bir çalışmada (117); papaverinin asidite özelliği dışında, yapısal özelliği sebebiyle endotel hücre hasarı yaptığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada; papaverinin endotel fonksiyonu bozucu etkisinin endotel hücrelerinde papaverinin oluşturduğu apoptozdan kaynaklanabileceği söylenmiştir (117). Papaverin; hücre içi cAMP düzeyini arttırarak (62,118), kalsiyum antagonisti gibi davranarak (119,120) veya mitokondriyal fonksiyonu bozarak apoptoz oluşturduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Yine papaverinin, vasküler endotel hücrelerinde oluşturduğu apoptoz ile ilgili Yu-Jing Gao ve ark.'nın (117) yaptıkları bir çalışmada; papaverinin, tunika adventisya, tunika media ve tunika intimada yaptığı apoptozla köpek ve insan LİMA'da fonksiyonel bozukluklar yaptığı net olarak gösterilmiştir.

Koroner arter bypass cerrahisinde arteriyal greft olarak kullanılan LİMA'nın vazospazmını engellemek amacıyla kullanılan en etkili ajan papaverindir (81). Ancak papaverinin başta vasküler endotele olmak üzere bir takım olumsuz etkilerinin ortaya çıkması (15,57,60,71,112,115,116,117), araştırmacıları papaverine alternatif yeni vazodilatör ajanlar ve yöntemler üzerinde çalışmaya yöneltmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada; iloprostun LİMA üzerindeki vazodilatör etkisini papaverinle karşılaştırmayı amaçladık. Bizim bu çalışmadaki amacımız; daha önceki yıllarda LİMA vazospazmını engellemek için mükemmel ajan gibi görünen papaverinin aslında çok da masum olmadığı ve LİMA üzerinde aynı güçte gevşeme yaratabilen, daha az yan etkiye sahip başka ajanlar araştırmaktır. Çalışmamızda iloprostun iyi bir alternatif olabileceğini düşündük.

İloprost stabil PGI₂ analogudur. PGI₂, esas olarak vasküler sistemin endotel hücrelerinde ve akciğerde arasidonik asit metabolizması üzerinden sentezlenen bir maddedir (121). Prostosiklinler tüm damar yataklarında vazodilatasyon yapar (100). Vazodilatör etkisini, adenilat siklaz enzimini aktive ederek (cAMP artar) veya damar düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonunu sağlayarak gösterir (18,122). Turcato ve ark.nın (123) sıçan aortası üzerinde yaptığı çalışmada; iloprostun vazodilatör etkisinin cAMP'den bağımsız bir yolla olduğunu göstermişlerdir. İloprost, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve izole arter preparatlarında vazodilatasyon yapar (16). Antitrombosit ve antiagregan etkisi bilinen bir ajandır (16,124). Trombositlerden salgılanan TXA₂'yi inhibe ederek vazokonstüksiyonu engeller. Antiagregan etki trombositlerde ADP üzerindedir. İloprost ayrıca nötrofil adezyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir (125). Serbest radikalleri temizleyici etkiler göstererek iskemi reperfüzyon hasarını azaltır ve postoperatif dönemde akciğer fonksiyonlarında düzelme sağlar (126). Yapılan çalışmalarda (16); iloprostun kardiyoprotektif olduğu iddia edilmektedir. Saçar ve ark.'nın (127) yaptıkları çalışmada, iloprostun iskemi reperfüzyonunda uzak organ hasarını engellediğini göstermişlerdir.

İloprostun LİMA spazmını engellemek amacıyla daha önceden kullanıldığına dair pek az çalışma vardır. Ozyazgan ve ark.nın (128) yaptıkları çalışmada; Noradrenalin (NA) ve KCl ile kasılmış LİMA greftine intralüminal olarak iloprost

solusyonu verilerek kasılma yanıtlarını halen bu amaçla kullanılan papaverin ile kıyaslanması amaçlanmıştır. Aynı çalışmada papaverin, NA ile kasılma yanıtlarının duyarlılığını azaltırken, iloprost KCl ile olan kasılma yanıtlarının duyarlılığını azaltmaktadır (128). Bu çalışmanın sonucunda; iloprostun CABG için hazırlanan LİMA'lar da papaverine alternatif olarak kullanılabilceği düşünölmektedir (128).

Yang ve ark. (129) endotelin-1 ile kasılmış LİMA'nın PGI₂ analogu ile gevşediğini gözlemlədiler. Yine PGI₂'nin vazodilatör etkisini araştıran başka bir çalışmada Wiley ve ark. (18) yapmıştır. Wiley'in yapmış olduğu çalışmada PGI₂ analogu ile LİMA'da vazodilatasyon gözlemlədiler.

Ozdemir ve ark.nın (17) yaptığı çalışmada ise; radial arter vazospazmını engellemek amacıyla papaverine alternatif vazodilatör ajan olarak iloprost kullanılmıştır. Bu çalışmada radial arter; serotonin, KCl, fenilefrin, noradrenalin ile kastırılıp asetil kolin ile gevşeme yanıtı elde edilmektedir. Serotonine bağı olan kasılmada, papaverin ve iloprostun her ikisinde istatıksel olarak aynı derecede etki göstermesi dışında diğer tüm vazokonstriktif ajanlara karşı iloprost istatıksel olarak daha iyi yanıt vermiştir. Ozdemir'in bu çalışmasında iloprostun papaverine göre iyi bir alternatif olduğu sonucuna varılmaktadır (17). Bizde bu çalışmadan esinlenerek, iloprostun LİMA vazospazmı üzerine olan etkisini araştırdık.

İloprostun topikal uygulanması venöz ülserler ve iskemik diyabetik ülserler gibi kronik yaralarda kullanılmaktadır (130,131,132). Güçlü vazodilatör etkisinden dolayı periferik oklüziv arteriyel hastalıkların ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde intravenöz yada inhaler olarak giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır(133,134,135,136). Bunların dışında iloprostun güncel kullanımı; fontaine sınıflandırmasına göre evre 3 ve 4 olup operasyonun fayda sağlayamayacağı tıkayıcı periferik damar hastalıklarının tedavisinde, burger ve raynaud hastalıklarında kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda (137); spontan iskemik ataklar ve angina sırasında periferik kan ve koroner sinüsden alınan örneklerde TXA₂'nin metaboliti olan TXB₂ düzeyinin belirgin olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir. PGI₂/TXA₂ oranındaki dengesizliğin aterosklerotik kalp hastalıklarında rol oynadığı düşünölmektedir. Gerçektende aterosklerotik arter dokularında PGI₂ düzeyinin

azaldığı, buna karşılık trombositlerde TXA₂ düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (137). PGI₂ analogu olan iloprost, PGI₂/TXA₂ oranını artırarak aterosklerozu engellemektedir. Buna karşın papaverinin böyle bir özelliği bulunmamaktadır (137). İloprost, CABG yapılan hastalarda vazodilatör etkisi ile myokardiyal kan akımını arttırarak daha iyi metabolik aktivite göstermektedir (121).

Çalışmamıza başlamadan önce, LİMA vazospazmını engellemek için klinik uygulamada en çok tercih edilen ajan olan papaverinin olumsuz etkilerini gösteren yayınlar bulunmaktaydı (57,60,116,117). Aksine pulmoner ve vasküler hastalıklarda sıklıkla kullanılan (130,131,133,134,135,136) ve özellikle son zamanlarda kalp cerrahisindeki olumlu yönleri (98,103,137) ile gündeme gelen iloprostu LİMA vazospazmının engellenmesi açısından papaverine alternatif olabileceğini düşündük. Ancak yaptığımız çalışmada, submaksimal fenilefrin ile kontraksiyon sonrası Ach ve NaNP ile gevşeme yanıtları göz önüne alındığında, papaverin grubundaki LİMA gevşeme yanıtlarının, iloprost ve kontrol gruplarına göre daha iyi olduğu görüldü. İloprostun daha az gevşemesi, ilacın yüksek konsantrasyonlarda vazokonstriksiyon oluşturma özelliğinden kaynaklanabilmektedir (138). Bu konuyla ilgili Pomerantz ve ark.nın (138) yaptıkları çalışmada, iloprostun insan umbilikal arterinde bifazik yanıtı neden olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada; iloprost düşük dozlarda gevşetici etkiye neden olurken yüksek dozlarda kasılma yanıtına neden olmaktadır (138). Bizim yaptığımız çalışmada; iloprost LİMA üzerinde istenilen düzeyde gevşeme sağlayamamıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak; LİMA'nın KCl ile kasılma yanıtları karşılaştırıldığında gruplar arasında (papaverin, iloprost, kontrol) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. LİMA'nın her üç grupta fenilefrin ile ham kasılma cevabı karşılaştırıldığında son iki dozda (1×10^{-5} ve 3×10^{-5}) kontrol grubunun iloprost ve papaverine göre daha az kasıldığı görülmektedir.

LİMA üzerinde fenilefrinin indüklediği kasılmaya karşı en iyi maksimal gevşemeyi sağlayan ilaç papaverin olurken, iloprostun oluşturduğu maksimum gevşetici etki kontrol grubuna göre istatistiksel olarak üstünlük sağlayamamaktadır. Bu durum iloprostun, musküler arterlerin aksine LİMA gibi elastik arterlerde fenilefrinin indüklediği vazospazmında sınırlı bir faydası olabileceğini göstermektedir. Ancak iloprostun antispazm özelliği ve klinikteki diğer önemli kullanım alanları dikkate alınır LİMA vazospazmında iloprostun etkisini belirleyecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Topikal İloprostun Sol İnternal Mammariyan Arter Vazospazmı Üzerine Etkisi

Derviş Verdi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli

CABG (Koroner arter bypass greft) operasyonlarında en çok tercih edilen greft LİMA(Sol İnternal mammariyan arter)'dır. LİMA, hazırlanması sırasında mekanik etkilerden dolayı spazma uğrayabilir. LİMA vazospazmı; myokardiyal iskemiye yol açarak peroperatif mortalite veya morbiditeyi arttırmaktadır. LİMA vazospazmını engellemek amacıyla , hazırlanışı sırasında sistemik, topikal veya intralüminal vazodilatör kullanmaya ihtiyaç vardır. Bu amaçla en çok kullanılan vazodilatör ajan papaverindir. İloprost, güçlü bir vazodilatör olan prostosiklin'in analogudur ve periferik vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan en etkili ajandır. Çalışmamızda CABG cerrahisinde greft olarak kullanılacak LİMA'nın çıkarılması esnasında topikal olarak kullanılan papaverin ve iloprostun antispazmotik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza ; papaverin grubu(n=8), iloprost grubu(n=8) ve kontrol grubu (n=6) olmak üzere toplam 22 hasta dahil edildi. LİMA'nın disseksiyonu sonrası papaverin grubuna; 1mg/ml yoğunlukta hazırlanmış papaverin, iloprost grubuna ise ; 1mikrogram/ml yoğunlukta hazırlanmış iloprost ile emdirilmiş gaz sarılarak 30 dk boyunca bu şekilde bekletildi. Kontrol grubuna ise serum fizyolojik ile emdirilmiş gaz sarıldı. LİMA distal 2cm'lik kısmı her üç grupta alındı ve çalışma amacıyla laboratuara götürüldü. Ancak kontrol grubuna LİMA uç kısmı alındıktan sonra geriye kalan LİMA'ya vazospazmı engellemek amacıyla papaverin uygulandı.

LİMA segmenti isometrik kontraksiyon ölçümü için 37 °C Krebs Henseleit solüsyonu içeren organ banyosuna asıldı ve preparatlar dinlendirildi. Bazal değerler elde edildikten sonra 120mM KCl organ banyosuna eklendi ve LİMA'da oluşan kasılma ölçüldü. Preparatlar dinlendirildikten sonra banyoya fenilefrin 1×10^{-9} - 3×10^{-5} artan konsantrasyonlarda eklendi ve kasılmalar kaydedildi. Preparatlar krebs

solusyonuyla yıkandıktan sonra organ banyosuna submaksimal fenilefrin eklendi ve kasılma sağlandı, ardından kasılı haldeki preparatın bulunduğu organ banyolarına asetilkolin 1×10^{-8} - 3×10^{-5} kümülatif artan dozlarda eklenerek gevşeme yanıtı elde edildi. Aynı şekilde, fenilefrin ile kasılma sonrası organ banyolarına bu sefer sodyum nitroprussid 1×10^{-10} - 3×10^{-6} artan konsantrasyonlarda eklendi ve gevşeme yanıtı elde edildi.

Çalışmamızda KCl yanıtlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. LİMA segmentinin fenilefrin ile kasılma yanıtları değerlendirildiğinde, kontrol grubunun, papaverin ve iloprost grubuna göre daha az kasıldığı, papaverin grubu ile iloprost grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Fenilefrin ile kasılmış LİMA preparatının asetil kolin ve sodyum nitroprussid ile meydana getirdiği gevşeme yanıtı papaverin grubunda en yüksek olarak görülmüştür. Papaverin, fenilefrin ile kasılmış LİMA'da en iyi maksimal gevşemeyi sağladı. ($p < 0,01$)

İloprost, fenilefrinin uyardığı kasılmanın maksimum inhibisyonunda etkisizdir. Bu durum iloprostun LİMA segmentinde fenilefrinin uyardığı kasılmada sınırlı faydası olabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılacak başka çalışmalarda, kalp cerrahisine yeni spazm giderici ajanların kazandırılmasına yardım edebileceği düşüncesini taşımaktayız.

SUMMARY

The Effect of Topical Iloprost on Left Internal Mammary Artery Vasospasm

Dervis Verdi, University of Pamukkale, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Denizli

LIMA is the most-preferred graft in CABG surgery. Vasospasm of LIMA might be seen because of the mechanical effects at the time of its preparation. Vasospasm can increase perioperative morbidity and mortality by causing myocardial ischemia. There is a need to use systemic, topical and intraluminal vasodilators while preparing LIMA graft in order to avoid vasospasm. For this purpose, papaverine is the most-widely-used vasodilator agent. Iloprost is the analogue of a strong vasodilator, prostaglandin, which is the most efficient agent used for peripheral vascular diseases. The purpose of this study is to compare the antispasmodic effects of topical papaverine and iloprost at the extraction time of LIMA graft for CABG Surgery.

With the inclusion of papaverine group (n=8), iloprost group (n=8) and control group (n=6), in the aggregate, 22 patients were included into the study. Papaverine was used in 1mg/ml and iloprost used in 1 microgram/ml concentration by soaking sponges and wrapping the LIMA graft for 30 minutes. SF soaked and wrapped in the control group. After dissection, distal 2cm of LIMA was taken in each group. However, in order to avoid distal LIMA vasospasm, papaverine was applied.

In order to measure isometric contraction, LIMA segments were hung in the organ bath including 37°C Krebs-Henseleit solution. After having the basal values, 120mM KCl was added to the organ bath and contractions of LIMA were measured. After holding the preparation in the bath 1×10^{-9} - 3×10^{-5} increasing doses of phenylephrine were added to the bath and contraction recorded. Preparation was washed with Krebs solutions and submaximal phenylephrine was added to the organ bath and contractions provided. Afterwards, acetylcholine in 1×10^{-8} - 3×10^{-5} concentration increasing doses were added to the organ baths including contracted preparation and relaxing obtained. As the same way after contracting of preparation supplied with

phenylephrine this time sodium-nitroprussid added in 1×10^{-10} - 3×10^{-6} with increasing concentration and relaxing obtained.

In this study, there is no statistically significant difference detected among the groups in the response of KCl. The contraction responses with phenylephrine of LIMA segment evaluated and less contraction observed in control group than papaverine and iloprost groups, and there was not any significant difference between both papaverine and iloprost groups. After phenylephrine contracted LIMA preparation, relaxation response was maximal with acetylcholine and sodium-nitroprussid in the papaverine group. Papaverine obtained maximum relaxation with LIMA contracted by phenylephrine ($p < 0,01$).

Iloprost is not efficient on the maximum inhibition of stimulated contraction by phenylephrine. Iloprost has limited benefit on LIMA under phenylephrine stimulated contraction. In future researches new antispasmodic agents could be detected useful for cardiac surgery.

KAYNAKLAR

- 1) Mario Gaudino, Michele Serricchio, Gianfederico Possati. Letter to the Editor Reply to E.V. Kolesov. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2000; 17: 192.
- 2) Tutun U, Cicekcioglu F, Parlar AI, Tola M, Ulus AT, Katircioglu SF.
A New Technique for the Old Arterial Graft. Internal Thoracic Artery. J Card Surg 2008 Mar-Apr;23(2):159-62.
- 3) Tezcaner T, Karagöz Y, Çatav Z, Tokmakoğlu H, Zorlutuna Y Taşdemir O et al.
Koroner Bypass Cerrahisinde Arteriel Greftler. GKD Cer. Dergisi 1992;1: 80-86.
- 4) Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. Ann Thorac Surg 2004;77: 93-101.
- 5) Brown MW, Jones EL. First operation for myokardiyal revascularization. İn: Mc Graw Hill editor. Edmuns HL: Cardiac Surgery in the Adult. Philedelphia: 1997: 535-72.
- 6) He G-W, Yang C-q. Comparison among arterial grafts and coronary artery. Ann attempt at functional classification. J. Thorac Cardiovasc Surg 1995;109: 13-20.
- 7) Cameron A, Davis KB, Gren G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic –artery grafts –effects on survival over a 15 year period. N Engl J Med 1996;334: 216-219.
- 8) Guo-Wei He. Arterial grafts for coronary artery bypass grafting.
Biological characteristics, functional classification, and clinical choice. Ann Thorac Surg 1999;67: 277-284.
- 9) Tabel Y, Hepağuşlar H, Erdal C, Catalyürek H, Acikel U, Elar Z et al. Diltiazem provides higher internal mammary artery flow than nitroglycerin during coronary artery bypass grafting surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 1999 Nov;16(5): 560-563.

- 10) Fayez E. Shamooun, Jonathan Goldstein, and Jacob I. Restoration of Patency of Left Internal Mammary Artery Graft With Progression of the Underlying Left Anterior Descending Coronary Artery Disease; Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 1997;42: 213–215.
- 11) Harskamp RE, McNeil JD, van Ginkel MW, Bastos RB, Baisden CE, Calhoon JH. Postoperative internal thoracic artery spasm after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2008 Feb;85(2) 647-649.
- 12) Sarabu MR, McClung JA, Fass A, Red GE, Early postoperative spasm in the left internal mammary bypass artery. *Ann Thorac Surg* 1987;44:195-200.
- 13) Francesco Formica, Orazio Ferro, Matteo Brustia, Fabrizio Corti, Luisa Colagrande, Enrica Bosisio. Effects of papaverine and glycerylnitrate-verapamil solution as topical and intraluminal vasodilators for internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jan;81(1): 120-124.
- 14) E. Dregelid, K. Heldal, F. Resch, L. Stangeland, K. Breivik, E. Svendsen. Dilation of the internal mammary artery by external and intraluminal papaverine application. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110: 697-703.
- 15) Tezcaner T, Yorgancıoğlu C, Çatav Z, Moldibi O, Ayvaz T, Süzer K, et al. İnternal torasik arterin topikal vazodilatasyonunda papaverin-nitroprussid karşılaştırması. *GKD Cer. Dergisi* 1997;5: 7-10.
- 16) S Duthois, N Cailleux, B Benosman¹, H Levesque. Tolerance of Iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischaemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. *Diabetes Metab.* 2003 Feb;29(1) 36-43.
- 17) Ozdemir C, İkızler M, Besogul Y, Karakaya A, Sırmagul B. An Alternative Agent For Radial Arterial Graft Spasm: Application of Topical İloprost. *Scand Cardiovasc. J.* 2007 Jun;41(3): 201-206.

18) Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vazodilators .in human internal mammary artery: ghrelin is apotet physiological antagonist of endothelin-1. Br J Pharmacol 2002;136: 1146-1152.

19) Kenneth LF, Greame LH. Surgical indications for coronary revascularization. İn: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. 6 th ed. New Jersey: Prentice- Hall int, 1996:2073-2079.

20) Paç M. Koroner revaskularizasyonda cerrahi endikasyonlar. Editör: Zorlutuna Y, Kalp ve Damar Cerrahisi. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2004: 645-656.

21) Porter KE, Turner NA. Statins for the prevention of vein graft stenosis: a role for inhibition of matrix metalloproteinase-9. Biochem Soc Trans 2002;30(2): 120-126.

22) Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ, Schaff HV. Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. Ann Thorac Surg 1997;64(3): 599-605.

23) Simionescu N, Simionescu M. The Cardiovascular System. In: Weiss L, editor. Hystology: Cell and tissue biology. New York: Elsevier Biomedical, 1983: 372.

24) Powered by Dorland's Medical Dictionary for Healthcare Consumers. Available from: URL:

http://www.mercksource.com/pp/us/cns/cns_hl_dorlands_split.jsp?pg=/ppdocs/us/common/dorlands/dorland/one/000008455.htm. 21 Şubat 2009 tarihinde ulaşılmıştır.

25) Fajardo LF. The complexity of endothelial cells. A review. Am J Clin Pathol 1989 Aug;92(2): 241-250.

26) Strandness DE Jr, van Breda A, editors. Vascular diseases: surgical interventional therapy. New York: Churchill Livingstone; 1994: 3-4.

- 27) Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998;97: 916-931.
- 28) Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev.* 1990;70: 921–961.
- 29) Franklin L. Rosenfeldt, FRACS, Guo-Wei He, Brian F. Buxton, FRACS, James A. Angus, Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann thorac Surg* 1999;67: 878-888.
- 30) Jin X, Satoh-Otonashi Y, Zamami Y, Koyama T, Sun P, Kitamura Y et al. Characterization of the inhibitory effect of vascular endothelium on agonist-induced vasoconstriction in rat mesenteric resistance arteries. *J pharmacol Sci* 2008 Sep;108(1): 95-103. Epub 2008 Sep 11.
- 31) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43: 109–142.
- 32) Vanhoutte PM, Mombouli JV. Vascular endothelium: Vasoactive mediators. *Prog Cardiovasc Dis.* 1996;39: 229–238.
- 33) Özcan A. Hiperlipidemik hastalarda yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein ile diğer lipid parametreleri arasında ilişki ve bu parametrelere fluvastatin tedavisinin etkileri (dissetation). İstanbul: İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2006.
- 34) Grondin CM, Thornton JC. The natural history of saphenous vein grafts. In: Lüscher TF, Turina M, Braunwald E, editors. *Coronary Artery Graft Disease.* Zürich: Springer-Verlag, 1986: 1-25.
- 35) Demirkan B. Safen ven koroner baypas greft tıkanıklığının serum gamma glutamil transferaz düzeyi ile ilişkisi (dissetation). Ankara: Ankara Yüksek İhtisas Kliniği. 2007.

- 36) Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Card.* 2004;44: 2149-2156.
- 37) Giulio Pompilio, Giuseppe Rossoni, Francesco Alamanni, Paolo Tartara, Isabella Barajon, Cristiano Rumio et al. Comparison of endothelium dependent vasoactivity of internal mammary arteries from hypertensive, hypercholesterolemic and diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2001;72: 1290-1297.
- 38) Canham PB, Finlay HM, Boughner DR. Contrasting structure of the saphenous vein and İMA used as coronary bypass vessels. *Cardiovascular Research* 1997;34(3): 557-567.
- 39) Giorgio Gabella. Cardiovascular. In: Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ, editors. *Gray's Anatomy(38th edn)*: London: ELBS With Churchill Livingstone, 1995: 1451-1626.
- 40) Çimen A. Anatomi. Dolaşım Sistemi. Editör: Çimen A, 6.baskı, Bursa Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı: 1996: 188-323.
- 41) Paç M. Kalbin cerrahi anatomisi. Editör: Solak H, *Kalp ve Damar Cerrahisi*. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2004: 1-19
- 42) Erentürk S. Koroner bypass operasyonlarında greft seçimi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1997;5(3): 145-155.
- 43) Toker ME. Diyabetik koroner arter hastalığının tedavisinde perkütan koroner girişim uygulamasına cerrahi bir perspektif. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2008;16(4): 284-285.
- 44) Erentürk S, Bakır D, Aydemir N, Gülbaran M. Koroner bypass operasyonlarında in situ arteriyel greftlerin kullanımı ile tam arteriyel revaskülarizasyon. *T Klin J Cardiovascular Surgery* 2003;4: 7-15.

- 45) He GW, Ryan WH, Acuff TE, Yang CQ, Mack MJ. Greater contractility of internal mammary artery bifurcation: possible cause of low patency rates. *Ann Thorac Surg* 1994;58(2): 529-532.
- 46) De Jesus RA, Acland RD. Anatomic study of the collateral blood supply of the sternum. *Ann Thorac Surg* 1995;59(1): 163-168.
- 47) Cunningham JM, Gharavi MA, Fardin R, Meek RA. Considerations in the skeletonization technique of the internal thoracic artery dissection. *Ann Thorac Surg* 1992;54(5): 947-51.
- 48) Lyte BW, Loop FD. Internal mammary artery to coronary artery bypass grafting. In: Jamieson S editor. *Rob and Smiths Operative Surgery*. Butterworths: 1983: 471-480.
- 49) Woo YJ, Gardner TJ. Myocardial Revascularization with Cardiopulmonary Bypass. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, editors. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2003: 581-607.
- 50) Scohor K, Abland B, Weiss P, König E. Stimulation of coronary vascular PGI₂ by organic nitrates. *Eur Heart J suppl* A1988;9: 25-32.
- 51) Moeller RL, Scheidt. Nitroglycerin In: FH Messerly editor. *Cardiovasc Drug Therapy*. Pennsylvania: WB Saunders Comp, 1996: 865-876.
- 52) He GW. Verapamil plus nitroglycerin solution maximally preserves endothelial function of the radial artery: Comparison with papaverine solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115(6): 1321-1327.
- 53) Quaglia MG, Donati E, Fanali S, Bossù E, Montinaro A, Buiarelli F. Analysis of diltiazem and its related substances by HPLC and HPLC/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2005 Apr 1;37(4): 695-701.

- 54) Pool TE. Diltiazem In: FH Messerly editor. Cardiovasc Drug Therapy. Pennsylvania, Philadelphia: WB Saunders Comp, 1996: 931-949.
- 55) Wei W, Floten HS, Wei He G. Interaction between vasodilators and vasopressin in internal mammary artery and clinical significance. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:516-522.
- 56) Rang HP, Dale MM, Ritter JM. The vascular system. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM editors. *Pharmacology* (4th edn): London: Harcourt Brace and company, 1999: 278-300.
- 57) Cooper GJ, Gillot T, Parry EA, Kennedy A, Wilkinson GA. Papaverine injures the endothelium of the internal mammary artery. *Cardiovascular Surgery* 1995;3(5) : 553–555.
- 58) Dregelid E, Heldal K, Resch F, Stangeland L, Breivik K, Svendsen E. Dilation of the internal mammary artery by external and intraluminal papaverine application
J.Thorac Cardiovasc Surg. 1995;110:697-703.
- 59) Rubens FD, Labow RS, Meek E, Bedard E, Gill IS, Dudani AK et al. Papaverine solutions cause loss of viability of endothelial cells. *The Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)*1998 April;39(2): 193–199.
- 60) Schyvens CG, Owe-Young RA, Spratt PM, Mundy JA, Farnsworth AE, Macdonald PS. Papaverine abolishes endothelium-dependent dilatation of human internal mammary arteries in vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1997;24(2–3): 223–228.
- 61) Leszczynski D, Zhao Y, Luokkamaki M, Foegh ML. Apoptosis of vascular smooth muscle cells. Protein kinase C and oncoprotein Bcl-2 are involved in regulation of apoptosis in non-transformed rat vascular smooth muscle cells.

The American Journal of Pathology 1994;145(6): 1265–1270.

62) Hamet P, Richard L, Dam TV, Teiger E, Orlov SN, Gaboury L, Gossard F.

Tremblay J. Apoptosis in target organs of hypertension. Hypertension 1995;26(4): 642–648.

63) Bustanji Y, Taha MO, Al-Masri IM, Mohammad MK. Docking simulations and in vitro assay unveil potent inhibitory action of papaverine against protein tyrosine phosphatase 1B. Biol Pharm Bull. 2009 Apr;32(4): 640-645

64) Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Editör: Kayaalp SO, 10. baskı, Ankara: Hacettepe- Taş, 2002: 2889-2894.

65) Türkler R.K, Melli M, Kayaalp O. Eikozanoidler ve diğer otakoidler, In: Kayaalp O. Editor. Tıbbi farmakoloji: 10. baskı, Ankara: Hacettepe- Taş Kitapçılık Ltd.Şti, 2002: 669-685.

66) Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R et al. Comparing prostacylin and İloprost administered by either infusion or inhalation. Eur Heart J. 2003;24: 356-365.

67) Janssena MCH, Wollersheim H, Kraus C, Hildebrand M, Watson HR, Thien T. Pharmacokinetics of oral İloprost in patients with Raynoud’s phenomenon secondary to systemic sclerosis. Prostaglandins& Other Lipid Mediators 2000;60: 153-160.

68) Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacylin analogue İloprost in man. Eur J Clin Pharmacol 1986;30(1): 61-68.

69) Olschewski H, Rose F, Schermuly R, Ghofrani HA, Enke B, Olschewski et al. Prostacylin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. Pharmacology & Therapeutics 2004;102(2): 139-153.

- 70) Olschewski H, Olschewski A, Rose F, Schermuly R, Schutte H, Weissmann N et al. Physiologic basis for the treatment of pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med.* 2001;138(5) 287-297.
- 71) Hay CRM, Waller PC, Carter C et al. Lack of effect of a 24 hour infusion of iloprost in intermittent claudication. *Thromb Res* 1987;46: 317-324.
- 72) Hutton I. Haemodynamics in stable coronary heart disease patients following iloprost. In: Paoletti R, editor. *Iloprost (ZK 36374) a novel prostacyclin analogue in cardiovascular disease.* Dusseldorf: Schering AG, 1985: 37-41.
- 73) van Albada ME, Berger RM, Niggebrugge M, van Veghel R, Cromme-Dijkhuis AH, Schoemaker RG. Prostacyclin therapy increases right ventricular capillarisation in a model for flow-associated pulmonary hypertension. *Eur J Pharmacol* 2006 Nov 7;549(1-3): 107-116.
- 74) Burdan F, Chałas A, Szumiło J. Cyclooxygenase and prostanoids biological implications. *Postepy Hig Med Dosw.* 2006;60: 129-141.
- 75) Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* Editör: Kayaalp SO. 10. baskı Ankara: Hacettepe- Taş, 2002: 2287-2288.
- 76) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 Nov 27;288: 373-376.
- 77) Johns RA. EDRF/nitric oxide: The endogenous nitrovasodilator and new cellular Messenger. *Anesthesiology* 1991;75: 927-931.
- 78) Önder R, Barutçuoğlu B. *Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktörler.* İzmir: Endotel, 2. baskı Şekil;9; 2007: 8.

- 79) Üstünces L. Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumları Dizisi: 1. Düz kas preparatları . Ankara: Türk Farmakoloji Derneği Yayınları , 1993: 65-117.
- 80) Kayaalp O. Doz konsantrasyon etki ilişkisi. Editör: KayaalpO, Tıbbi Farmakoloji 10.baskı, Ankara: Hacettepe- Taş Kitapçılık Ltd Şti. 2002: 69-80.
- 81) Girard D, Sutton J, Williams T, Crumbley A, Zellner J, Kratz J at al. Papaverine delivery to the internal mammary artery pedicle effectively treats spasm. Ann Thorac Surg. 2004;78: 1295–1298.
- 82) Yavuz S, Celkan A, Göncü, T, Türk T, Ozdemir I. Effect of papaverine applications on blood flow of the internal mammary artery. Ann Thorac Cardiovasc Surg . 2001;7: 84-88.
- 83) He GW. Contractility of human internal mammary artery at the distal section increases toward the end. Emphasis on not using the end of İMA for grafting. J. Thorac and Cardiovasc Surg 1993;106: 406-411.
- 84) He GW, Acuff TE, Yang C-Q, Ryan WH, Mack MJ. Middle and proximal sections of the human internal mammary artery are not “passive conduit”. J. Thorac Cardiovasc Surg 1994 Oct;108: 741-746.
- 85) Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal mammary graft on 10 year survival and other cardiac events. New Engl J Med 1986;314: 1-6.
- 86) Bezon E, Choplain J, Maguid Y, Aziz A, Barra J. Failure of Internal Thoracic Artery Grafts Conclusions From Coronary Angiography Mid-Term Follow-Up. Ann Thorac Surg 2003;76: 754-759.
- 87) Yang Z, Oemar BS, Carrel T, Kipfer B, Julmy F, Luscher TF. Different proliferative properties of smooth muscle cells of human arterial and venous bypass

vessels: role of PDGF receptors, mitogen-activated protein kinase, and cyclin dependent kinase inhibitors. *Circulation* 1998;97: 181-187.

88) Yang Z, Luscher TF, Basic cellular mechanisms of coronary bypass graft disease. *Eur Heart J* 1993;14: 193-197.

89) 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.

90) Damgaard S, Steinbrüchel D, Kjaergard H. Koroner arter hastalığında internal meme arteri greftlemesi üzerine bir güncelleme. *Current Opinion in Cardiology* 2006;1(1): 7-12.

91) Evora PRB, Pearson PJ, Discigil B, Oeltjen MR, Schaff HV. Pharmacological studies on the internal mammary artery bypass grafts. Action of endogenous and exogenous vasodilators and vasoconstrictors. *J Cardiovasc Surg* 2002;43: 761-771.

92) Martijn A. W. Broeders, Pieter A. Doevendans, Jos G. Maessen, Erik van Gorsel, Mirjam G. A. Oude Egbrink, Mat J. A. P. Daemen, G. J. Tangelder, Robert S. Reneman, Rien van der Zee. The human internal thoracic artery releases more nitric oxide in response to vascular endothelial growth factor than the human saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122: 305-309.

93) Taşdemir O, Bîrîncioğlu C, Babacan K, Zorlutuna Y, Yakut C, Bayazıt K. Koroner arter bypass cerrahisinde internal mammary arterin önemi. *Türkiye Klinikleri* 1987;7(4):319-322.

94) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Konduitler. Available from: URL: http://www.medicine.ankara.edu.tr/cerrahi_tip/kvc//modules/show.php?page=CABG_conduit. 09.03.2009 tarihinde ulaşılmıştır.

- 95) Higami T, Yamashita T, Nohara H, Iwahashi K, Shida T, Ogawa K. Early results of coronary grafting using ultrasonically skeletonized internal thoracic arteries. *Ann Thorac Surg.* 2001 Apr;71(4): 1224-1228.
- 96) Nili M, Stamler A, Sulkes J, Vidne BA. Preparation of the internal thoracic artery by vasodilator drugs: is it really necessary? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16: 560-563.
- 97) Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1999;67: 878-879.
- 98) 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: 141-150.
- 99) Korkmaz A. Damarların fizyolojik özellikleri. Available from: URL: <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/files/kitaplar/70.pdf>. 09.03.2009 tarihinde ulaşılmıştır.
- 100) Lin PJ, Chang CH, Pearson PJ, Tzen KY, Chu JJ, Chang JP. Thromboxane A2: an endothelium- derived contracting factors. *Ann Thorac Surg.* 1993 Jul;56(1): 97 -100
- 101) Blanche C, Chaux A. Spasm in mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1988 May;45(5): 586.
- 102) Wendler O, Tscholl D, Huang Q, Schafers HJ. Free flow capacity of skeletonized versus pedicled internal thoracic artery grafts in coronary artery bypass grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15: 247-250.
- 103) Martin W, Furchgott RF, Villani GM, Jothianandan D. Phosphodiesterase inhibitors induce endothelium-dependent relaxation of rats and rabbit aorta by

potentiating the effects of spontaneously released endothelium-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237: 539-547.

104) Kayaalp O. Periferik Vazodilatörler. Editör: Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji 10.baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 2002: 465-472.

105) Mills NL, Bringaze WL. Preparation of the internal mammary artery graft. Which is the best method? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989 Jul;98(1): 73-87.

106) Hillier C, Watt PA, Spyt TJ, Thurston H. Contraction and relaxation of human internal mammary artery after intraluminal administration of papaverine. *Annals of Thoracic Surgery* 1992;53(6): 1033–1037.

107) 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: 1440–1444.

108) Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, Ezra S, Schachner A, Cohen AJ. Comparison of systemic vasodilators: effects on flow in internal mammary and radial arteries. *Ann Thorac Surg* 2001;71: 138–141.

109) Eren S, Ercan Z. Endotel-kaynaklı gevşetici faktör (EDRF). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 1991;11(6): 258-263.

110) US MH, Pekediz A, Söngün M, İnan K, Çağlı K, Yıldırım Ş. İnternal torasik arterin hazırlanmasında Vazodilatör ilaçlar gerçekten gereklimi? *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11: 5-8.

111) Çağlı K, Emir M, Kunt A, Ergun K, Tola M, Topbas M et al. Evaluation of flow characteristics of the left internal thoracic artery graft. *Tex Heart Inst J* 2004;31: 376-381.

- 112) 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: 465-468.
- 113) Jett GK, Guyton RA, Hatcher CR, Abel PW. Inhibition of human internal mammary artery contractions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104: 977-982.
- 114) Krejci V, Hildebrand L, Sigurdsson H. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 2006;34: 1456-1463.
- 115) Bilgen F, Yapıcı MF, Şerbetçioğlu A, Tahran IA, Çoruh T, Özler A. Effect of normothermic papaverine to relieve intraoperative spasm of the internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg* 1996;62: 769-771.
- 116) He G-W. Verapamil plus nitroglycerin solution maximally preserves endothelial function of the radial artery: comparison with papaverine solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115: 1321-1325.
- 117) Gao Y-J, Yang H, Teoh K, Lee RMKW. Detrimental effect of papaverine on the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(1):179-185.
- 118) Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implication of multiple isoforms. *Physiological Reviews* 1995;75(4): 725-748.
- 119) Kimura M, Kobayashi S, Tadano K, Kimura I. Effects of papaverine on the relative distribution of ⁴⁵Ca ion in subcellular fractions of dog biliary muscles. *Biochemical Pharmacology* 1984;33(2): 281-287.
- 120) Martikainen P, Isaacs J. Role of calcium in the programmed death of rat prostatic glandular cells. *Prostate* 1990;17(3): 175-187.

- 121) Katbrcıoğlu S, Kckaksu D, Saydam G, Bozdayı M, Kuyar A, Sarıtaş A. Prostacyclin'in Koroner By-pass Yapılan Hastalarda Reperfzyon Dneminde Miyokardial Metabolizmaya Olan Etkisi. Turk J Cardiol 1992;5: 147-155.
- 122) Corriu C, Feletou M, Edwards G, Weston AH and Vanhoutte PM. Differential effects of prostacyclin and Iloprost in the isolated carotid artery of the guinea-pig. Eur J Pharmacol 2001;426: 89-94.
- 123) Turcato S, Clapp LH. Effects of the adenylyl cyclase inhibitor SQ22536 on Iloprost –induced vasorelaxation and cyclic AMP elevation in isolated guinea-pig aorta. Br J Pharmacol 1999;126: 845-847.
- 124) Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of radiolabeled Iloprost in elderly Volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1987;32: 597-605.
- 125) Riva CM, Morganroth ML, Ljungman AG, Schoeneich SO, Marks RM, Todd RF 3rd et al. Iloprost inhibits neutrophil induced lung injury and neutrophil adherence to monolayers. Am J Respir Cell Mol Biol 1990;3: 301-309.
- 126) Takeuchi K, Suzuki S, Kako N, Kobayashi M, Takahashi S, Sawada M et al. A prostacyclin analogue reduces free radical generation in heart-lung transplantation. Ann Thorac Surg 1992;54: 327-332.
- 127) Saçar M, zcan V, nem G, Gkřin İ, Verdi D, Baltaralı A et al. Vitamin C and iloprost attenuate skeletal muscle injury caused by ischemia-reperfusion of the lower extremities. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2005;13(4): 374-378
- 128) Ozyazgan S. Diyabetin vaskler etkileri: Sıçan aortu ve internal mammaryan arter ęalıřmalarımızdan rnekler. Available from: URL: <http://www.ctf.edu.tr/farma/tfd/sozyazgan.pdf> 10.03.2009 tarihinde ulaşılmıştır.

- 129) Yang ZH, Buhler FH, Diederich D, Luscher TF. Different effects of endothelin-1 on cAMP and cGMP- mediated vascular relaxation in human arteries and veins: comparison with norepinephrine. *J Cardiovasc. Pharmacol* 1989;13:129-131.
- 130) Werner-Schlenzka H, Lehnert W. Topical treatment of venous leg ulcers with a prostacyclin hydrogel: a double blind trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1994 Sep;51(3): 203-206.
- 131) O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess*. 2000;4(21): 1-237.
- 132) Lazareth I. Local care and medical treatment for ischemic diabetic ulcers. *J Mal Vasc*. 2002 Jun;27(3): 157-163.
- 133) Gomberg-Maitland M, Preston IR. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension: new directions. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005 Aug;26(4): 394-401.
- 134) Di Renzo M, Pieragalli D, Meini S, V. De Franco, G. Pompella, A. Auteri. Iloprost treatment reduces TNF-alpha production and TNF-RII expression in critical limb ischemia patients without affecting IL6. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005 Nov;73(5) 405-410.
- 135) Amendt K. PGE(1) and Other Prostaglandins in the Treatment of Intermittent Claudication: A Meta-analysis. *Angiology* 2005 Jul-Aug;56(4): 409-415.
- 136) Vegh J, Soos G, Csipo I, Nora Demeter, Thomas Ben, Balazs Dezso et al. Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: successful treatment with Iloprost. *Rheumatol Int*. 2006;26: 264–269.

137) Eren S, Ercan Z. Siklooksijenaz metabolitlerinin kardiyovasküler sistemdeki rolleri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1991;11(6): 453-461.

138) Okatani Y, Watanabe K, Sagara Y. Effect of nitric oxide, prostacyclin, and thromboxane on the vasospastic action of hydrogen peroxide on human umbilical artery. Acta Obstet Gynecol Scand 1997 Jul;76(6): 515-520.