

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇEŞİTLİ SAKLAMA SOLÜSYONLARININ
İTERNAL MAMARİYAN ARTER AKIMI ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. BÜLENT ÖZGÜR
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. VEDAT NİSANOĞLU**

MALATYA- 2005

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇEŞİTLİ SAKLAMA SOLÜSYONLARININ
INTERNAL MAMARİYAN ARTER AKIMI ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR.BÜLENT ÖZGÜR
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. VEDAT NİSANOĞLU**

MALATYA- 2005

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Koroner Arter Bypass Greftleme Operasyonu	3
Koroner Arter Cerrahisinde Kullanılan Greftler	4
Venöz Greftler	4
Arteryel Greftler	5
Arteryel Greftlerde Vazospazm ve Vazodilatasyon	9
Çalışmada Kullanılan İlaçlar	13
Papaverin	13
Nitrogliserin	14
Diltiazem	16
Adenozin	18
MATERYEL VE METOD	20
BULGULAR	22
TARTIŞMA	25
SONUÇ	31
ÖZET	32
SUMMARY	34
KAYNAKLAR	35

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların klinik verileri

Tablo 2: Hastaların hemodinamik verileri

Tablo 3: Topikal ilaç banyosu öncesi ve sonrası OAB, KH, SVB ve Kan miktarındaki değişim oranları.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Topikal solüsyon içeren tüp içersinde İMA,

Şekil 2: Gruplara göre ilaç uygulaması öncesi ve sonrası İMA akım miktarları.

KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AT II: Anjiyotensin II

cGMP: Siklik Guanozin monofosfat

DM: Diabetes mellitus

EDRF: Endothelium derived relaxing factor

GEA: Gastroepiploik arter

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

İEA: İnfirior epigastrik arter

İMA: İnternal mammariyan arter

KABG: Koroner arter bypass greftleme

KH: Kalp hızı

KPB: Kardiyopulmoner bypass

LAD: Sol ön inen arter

LV: Sol ventrikül

NO: Nitrik oksit

OAB: Ortalama Arter basıncı

PGF_{2α}: Prostaglandin F_{2α}

PGI₂: Prostaglandin I₂

RA: Radial arter

SF: Serum fizyolojik

SV : Safen ven

SVG: Safen ven grefti

TxA₂: Tromboksan A₂

VİP: Vazointestinal peptid

VYA: Vücut yüzey alanı.

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner Arter Bypass Cerrahisi (KABC) bugün yetişkinlere en sık uygulanan kalp ameliyatıdır. Koroner arter cerrahisinin ilk günlerinde safen ven greftler kullanılmaktaydı. Bu greftlerin hem hazırlanması kolaydı, hem de hidrostatik basınçla veya arteriyel basınçla kolaylıkla genişleyebiliyorlardı. Ancak, 1966'da Rus cerrah Kolessov'un internal mamaryan arter (İMA) ile ilk başarılı anastomozunu takiben İMA greftinin kullanımı yaygınlaştı ve son 30 yılda kullanımı standart hale geldi (1).

Ven greftlere göre ateroskleroza daha dirençli olan İMA, mükemmel uzun dönem açıklık oranları ile günümüz koroner arter cerrahisinin öncelikli olarak tercih edilen grefti konumundadır (2,3). İlk önceleri sol İMA' i sol ön inen koroner artere anastomoz edilmekteydi. Başarılı sonuçlar sayesinde günümüzde her iki İMA' in aynı anda kullanımı da gündeme getirmiştir. Açıklık oranındaki üstünlük, İMA grefti kullanılan hastalarda daha uzun yaşam oranı ve daha az kardiyak olayla sonuçlanmıştır (1,4-7). Ancak bu süreç içerisinde, kalp cerrahları SV greftlerinden arteriyel greftlere geçerken daha önce rastlamadıkları yeni sorunlarla karşılaşmışlardır. Bunların içerisinde en önemlisi, İMA çıkarılırken veya anastomoz sonrası gelişen spazmdır. Daha önceden tahmin edilmesi mümkün olmayan ve oluştuğunda yeni anastomoz edilmiş koroner arter akımında önemli azalmaya yol açabilen bu komplikasyon, perioperatif mortalite ve morbidite artışına neden olabilmektedir (8).

Son yıllarda, İMA'den başka radial arter gibi yeni arteriyel greftlerin giderek artan kullanımı, greft spazmı problemini aşık hale getirmiştir. Bu nedenle, vasküler greft spazm sebeplerini aydınlatmak ve en etkin vazodilatör ajanı en uygun yolla kullanarak bu sorunu giderebilmek, cerrahlar için temel gereksinim haline gelmiştir.

Bu çalışmanın amacı İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde, çeşitli greft saklama solüsyonlarının, koroner arter

bypass greftleme (KABG) operasyonlarında rutin olarak kullanılan İMA akımı üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Koroner arter bypass greftleme operasyonu

Alexis Carrel'in 1910'da köpek descenden aortası ile sol koroner arter arasına karotid arter grefti koyması koroner arter cerrahisindeki ilk ameliyat olarak kabul edilir. Bundan 25 yıl sonra Claude Beck kalbe komşu perikard, perikardiyal yağ, pektoral kas ve omentum gibi komşu dokuları kalbe dikerek klinik fayda sağlayacak kollateral koroner kan akımı oluşturmayı başarmıştır. 1946'da Arthur Wineberg İMA'ı direkt miyokarda anastomoz etmiştir. 1960'larda Wineberg ameliyatlarının çeşitli modifikasyonları sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Aynı yıllarda Longmire ve ark iskemik koroner hastalıkta ilk koroner endarterektomiye gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir. O yıllarda bu operasyonlar çeşitli gruplarca uygulanmış olmakla beraber, mortalitenin yüksek olması nedeniyle daha sonra terkedilmiştir. 1962'de Sones ve Shirey selektif koroner anjiyografiyi geliştirmesinden sonra koroner arter cerrahisi ivme kazanmıştır. Koroner arter cerrahisi öncülerinden biri olan W D Jhonson otojen safen ven grefti ile ilk koroner bypass'ı gerçekleştirmiştir (1,2).

Bununla birlikte Vladimir Demikhov 1950'de bir köpekte İMA'ı sol koroner artere anastomoz etmiştir. 1967'de Vİ Kolessov anjina pektorisli 6 hastada torakotomi ile İMA'yı koroner arterlere anastomoz ettiğini bildirmiştir. 1968'den sonra Green ve ark kardiopulmoner bypass'ı (KPB) kullanarak, Bailey ve Hirose ise çalışan kalpte İMA'ı koroner arterlere anastomoz ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı yıl Rene Favalaro greft olarak safen veni kullandığını bildirmiştir. Başlangıçta İMA'in koroner arterlere direkt anastomozu ven greft teknikleri kadar popüler değildi. Bununla birlikte Green, Loop, Grondin ve diğerlerinin ısrarcı İMA kullanmaları sayesinde uzun dönem açıklık oranlarındaki üstünlüklerine bağlı olarak vazgeçilmez bir greft haline gelmiştir. Günümüzde İMA ile birlikte hem venöz, hem diğer arteryel greftlerin kullanılmasına devam edilmektedir (1).

Koroner arter cerrahisinde kullanılan greftler

A- Venöz greftler

Safen ven greftleri (SVG), 30 yıldan daha fazladır ilk tercih olan konduittir. Büyük safen ven, venöz greftlerin içinde en sık kullanılanıdır. Kolay hazırlanmakta, çapı koroner çapına uygun, genellikle fazlaca elde edilebilir ve akımı İMA'den daha fazladır. Hastanın hemodinamik faktörlerine daha az bağlı, inotroplara bağlı vazokonstrüksiyona daha az yatkındır. Bununla birlikte, zaman geçtikçe ven greftlerinin önemli dezavantajları ortaya çıkmaya başlamıştır. Ven greftlerin arteriyel sisteme konulması sonucu gelişen fibröz intimal hiperplazi lümen çapını daraltabilmektedir. SVG' in %10'u ilk ayda tıkanırken, sonraki 5 yılda tıkanma oranları yıllık % 2-4 arası, ikinci 5 yılda ise yıllık % 4-8 oranında olduğu belirtilmektedir. Çok erken dönemde oluşan tıkanıklara muhtemel sebep olarak safen ven veya koroner arter akım kalitesinin kötü olması veya anastomozun teknik olarak kötü olması gösterilmektedir. Sonraki 3 yılda oluşan tıkanıklıklar için fibröz intimal hiperplazi sebep olarak gösterilirken, üçüncü yıldan sonra bu greftlerde hızlı şekilde ateroskleroz gelişmektedir. Seksenli yılların ortasında SVG yaygın olarak kullanılmaktaydı. Bu ven cerrahi olarak çıkarılmış olabileceği gibi, variköz değişiklikler veya geçirilmiş enfeksiyona bağlı nedenlerle kullanımı uygun olamayabilir. Bu noktada cerrahlar bu greftin dezavantajlarını anlamaya başladılar ve çözüm olarak İMA' e yöneldiler (1,2).

Büyük safen ven kullanımının mümkün olmadığı durumlarda küçük safen ven greft olarak kullanılabilir. Ancak, büyük safen vene göre daha kısadır ve çıkarılması daha güçtür (1).

Bacak venleri herhangi bir sebepten dolayı kullanılamıyorsa, koldaki sefalik ven greft olarak tercih edilebilir. Sefalik ven el bileğinden omuza kadar çıkarılabilir. Kakkar 1969'da periferik bypass için kol venlerini tarif etti. Erken takip sonuçları oldukça umut vericiydi. Takip eden 6 yılda cerrahlar KABC için kullanmaya başladılar 6 yıl sonra açıklık oranı sadece % 10 idi. Bu düşük oran, lokalize ciddi darlıklara bağlıydı ve muhtemelen çıkarılma esnasında travma nedeniyleydi. Kol venlerinin KABC için iyi alternatif olmadığı sonucuna varıldı (1,2).

B- Arteriyel greftler

Koroner arter hastalığı tedavisinde 1980'lerin başından beri yapılan KABC esnasında en çok SVG kullanılmıştır. Ancak, zamanla kalp cerrahları, bu greftin dezavantajlarının farkına vardılar ve İMA' i kullanmaya yöneldiler. Uzun dönem yüksek açıklık oranı ve ateroskleroza dirençli olması, İMA' in cazip olan özellikleridir. Ciddi çalışmalarda 10 yıllık açıklık oranı % 95 olarak bildirilmekle beraber SVG' e oranla ateroskleroz gelişme oranının çok düşük olduğu belirtilmektedir (1,4-7). Venöz ile arteriyel greftler arasında çeşitli farklar gösterilmiştir. Ven greftlerin vazoaktif maddelere daha duyarlı oldukları iddia edilmektedir (9). Ven duvarı vazo vazorum aracılığı ile beslenirken arter duvarı lümeninden beslenebilmektedir (10). Arter endoteli daha yüksek miktarda "endothelium derived relaxing factor" (EDRF) salgılar (11). Venöz damarların yapısı düşük basınca uygun iken arteriyel yapı yüksek basınca uygundur. Bu nedenle, KABC sonrası sistemik arteriyel basınca maruz kalan ven greftlerin yüksek basınca uyum sağlaması gerekirken, arteriyel greftlerin böyle bir ihtiyacı yoktur. Bu farkların tümü, greft açıklık oranlarındaki farklılığı açıklamaktadır.

İMA, histolojik olarak az sayıda düz kas hücresi içerir ve daha çok belirgin elastik arterdir. Subklavian arterin birinci dalı olup koroner cerrahide sıklıkla rutin kullanılanı, sol İMA'dır. A.Subclavia' dan ayrıldıktan sonra perikardiyofrenik ve birinci interkostal dalını verir. Distal kısımda (6 interkostal seviyede) elastik yapı özelliğini kaybedip daha çok mürsküler yapı kazanan, mürskülofrenik ve süperior epigastrik dallarına ayrılarak devam eder. Ortalama 15-16 cm uzunluğundadır (1).

Fenestrasyon gösteren ortalama 10 elastik lamelden oluşan media tabakası distal kısımlarda mürsküler yapı özelliği kazanmaya başlar. Distal kısmın mürsküler yapıda olması ve vazospazma yatkınlığı nedeniyle, İMA anastomoz yeri ve kalbin anatomisi uygun olduğu sürece kısa kullanılmalıdır. Yine hazırlanan İMA'in tamamen veya kısmen iskeletize (pedikülsüz) çıkartılması, internal elastik laminada hasar oluşmasına ve intimal hiperplazinin uyarılmasına neden olacağından mümkün olduğu kadar önerilmemektedir. Ortalama 2 cm genişlikte pedikül ideal olanıdır (1).

İMA greftinin akımı parabolik laminar akım şeklindedir. Greft olarak kullanılmayan İMA'de akım proksimalde dominant olarak sistolik, distalde ise dominant olarak diastoliktir. SVG' de ise bütün uzunluğu boyunca diastolik akım özelliği mevcuttur. İMA' deki akım karakteristiği özelliğinden dolayı duvar "shear stres" düzeyi venlere göre daha yüksektir. Yüksek "shear stres", endotelial cevabı uyarır, nötrofil adezyonuna direnç gösterir ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. "Shear stres" azalır, arteriyel çap küçülür, intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişimine zemin oluşur (1,3).

Sıklıkla LAD artere kullanılan İMA'de, eğer LAD stenozu az ise akım da azalmaktadır. LAD' in % 70'in altındaki darlıklarında İMA akımının 20 ml/dk'a indiği ve sistolik akımın olduğu gösterilmiştir. Teorik olarak İMA akımı, LAD' in %40'ın altındaki lezyonlarında sifira yaklaşmaktadır (12). Oysa ideal endikasyon olan % 70 ve üzeri stenozlarda İMA kullanılmış ise, 5 yıl sonra yapılan kontrollerde İMA greftinde % 15, 10 yıl sonundaki kontrollerde İMA çapında % 31 genişleme tespit edilmiştir (13).

İMA'de diseksiyon veya belirgin hematoma olması durumlarında postoperatif ani ölümler görülebilmektedir. İMA' da nadir de olsa arteritis, küçük anevrizmalar, ateroskleroz, hematoma olması durumlarında hazırlanan İMA kullanılmamalıdır. Yine göğüs deformiteleri, radyasyon tedavisi alan, meme kanseri, asbestozis, subklavian arter darlığı olan hastalarda İMA kullanılmamalıdır. Yaş, İMA kullanımı için kontrendikasyon değildir. 70 yaş üstü olgularda İMA kullanımı mortalite ve morbiditeyi artırmamaktadır (14). İMA' in kullanılmadığı diğer önemli durum ise hemodinamik bozukluk olması halidir. Eğer acil şartlarda operasyona alınmış ise İMA akımının gerekli olan ihtiyacı sağlayamama ihtimali nedeniyle kullanılmayabilir.

İMA' in erken dönemde tıkanması daha çok teknik yetersizliğe bağlıdır. İMA greftinin çıkartılması sırasında yapılan zedelenme, anastomoz sırasında İMA'den geniş-kalın alınması, oklüzyon klemplerinin yaptığı travma, anastomoz yapılacak damarlardaki aşırı çap uyumsuzluğu, anastomoz sırasında intimal flep kalkması bunların arasında sayılabilir. Daha geç dönemdeki tıkanma nedenleri arasında ise; koroner arterdeki lezyonun az olması sonucu gelişen kompetisyon, koroner arterde anastomoz distalinde aterosklerozun ilerlemesi

veya anastomoz yapılırkenki dönemde koroner damar yapısının kötü olmasına bağlı distal akımın iyi olmaması sayılabilir. Ateroskleroz gelişimi 15-21 yıl boyunca görülmemiştir (1,15).

Bütün bunların ışığı altında İMA'in koroner cerrahideki avantajları şöyle sıralanabilir: 1- Greftlenebileceği koroner artere yakındır (sıklıkla LAD), 2- Çapı koroner arter çapına uygundur, 3- Arter-arter anastomozdur, 4- Safen ven greftine, hatta diğer arteriyel greftlere iyi bir alternatiftir, 5- Proksimal anastomoz gerektirmez, 6- Diğer greftlere oranla uzun ömürlüdür, 7- Safen grefte göre daha fazla NO ve PGI₂ salgılamaktadır (1-3).

Koroner reoperasyon insidansı arttıkça yetersiz konduit problemi yaygınlaşmaktadır. İlave arteriyel greft ihtiyacı özellikle hiperlipidemisi olanlar için önemlidir ki, bunlar uzun dönem SVG patensisi için iyi aday değildirler. Bu nedenle ilave arteriyel konduitle ilgili ciddi ilgi vardır. İMA greftlerindeki mükemmel uzun dönem sonuçlarına dayanarak, başka bazı arterler de KABC'de kullanılmaya başlanmıştır (16-24). Radial arter (RA), gastroepiploik arter (GEA), inferior epigastrik arter (İEA), dalak arteri, ulnar arter, inferior mesenterik arter, subskapüler arter ve interkostal arterler greft olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, İMA ve RA dışındakilerin uzun dönem sonuçlarını ortaya koyan çalışma olmadığı gibi, tüm arteriyel greftlerin aynı biyolojik özellikleri göstermesi beklenemez (25-27). Histolojik ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki, bu arterlerin düz kas ve lamina elastika yapıları birbirlerinden farklıdır (28). Kontraktilite, gevşeme dinamikleri ve endotel fonksiyonları da farklıdır (29-33).

GEA, ümit verici bir alternatif olarak kullanılmaya başlandı İlk kez 1973'de Edwards tarafından kullanıldı. GEA' in çapının koroner çapına yakın olduğu ve miyokard inferior duvarına erişilebileceği bilinmektedir. Kısa dönem sonuçları İMA ile eşit, çıkarılması İMA'dan daha kolay ve yeterli akıma sahiptir. GEA ve İMA karşılaştırıldığında, İMA'in mediasında daha fazla elastik doku vardır. GEA' da minor ihtimal kalınlaşma vardır, ancak bunun prematür aterosklerozda önemli rol aldığı düşünülmemektedir. GEA' in duvarı daha kalındır ve anastomozu daha kolaydır. Potansiyel dezavantajları ise; Laparotomi insizyonuna bağlı morbidite, insizyonel herni riski, önceki gastrik operasyon nedeniyle greftin kullanılmaması, obez hastalarda teknik problemler, sonraki

abdominal operasyonlarda greftin zarar görmesi, çölyak trunkus ve abdominal aortada bilinmeyen ateroskleroz riski gibi dezavantajları vardır (2,3).

RA, konduit olarak ilk kez 1973'te önerildi. İMA ile kıyaslandığında boy ve çap olarak benzer, yüksek sistemik kan basıncına alışık, daha kolay hazırlanabilir, kalın duvarlı, kolay dikiş konabilen bir grefttir. Maalesef, çok kısa sürede oklüzyon ve yetmezlik geliştiğinden sonradan terkedilmiştir. Takip eden 15 yılda cerrahi tekniklerin iyileşmesiyle, uzun dönem takip çalışmaları arteriyel revaskülarizasyonun avantajlarını göstermiş ve RA, alternatif konduit olarak tekrar çalışmaya başlanmıştır (1-3).

RA, mediası yoğun olarak vasküler düz kas içerdiğinden hazırlanması esnasında vazospazma yatkın olur. Bu vazospazm yoğun ve vazodilatasyona dirençlidir (2,34). Çalışmalar, RA'in kontraktıl cevabının İMA'den daha büyük olduğunu göstermektedir (30). Ancak buna rağmen RA kullanımı ile iyi uzun dönem açıklık ve yaşam sağlanmaktadır (35).

KABC' de RA' in alternatif greft olarak tekrar kullanıma girmesiyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Acar ve ark. tarafından mükemmel sonuçların alınması, dikkatli hazırlanması, mekanik travmadan kaçınılması ve vazospazmı önlemek için KABC'den sonra Ca^{+2} kanal blokörlerin kullanılmasına bağlanmıştır. Artan cerrahi tecrübeye rağmen RA spazmı % 4 olarak bildirilmektedir. Histolojik çalışmalar, RA' in klas 3 müküler arter ve daha önce kullanılmış greftlere oranla spazma daha yatkın olduğunu göstermektedir (2,34,35).

Hasar, cerrahi hazırlama esnasında oluşmakta, endotel fonksiyonu etkilenmekte, bu da vazokonstrüksiyon ve intimal hiperplazi sonucu erken greft yetmezliğine neden olmaktadır. Safen venleri saklamak için kullanılan solüsyonların tipi düz kas kontraksiyonlarını ve relaksasyonlarını etkilediği daha önce gösterilmişti. Yine de RA' i saklamak için kullanılan solüsyonlar merkezden merkeze değişmektedir. RA'in optimal saklama solüsyonu konusu hala tartışmalıdır (2,3).

İEA, geleneksel greftlerin yerine kullanılabilen çekici bir alternatif olarak düşünülmüştür. Çapı koronerlerle uyumlu ve abdominal boşluğa girmeden çıkarılabilir. Ancak ortaya çıkan dezavantajlar kullanımı komplike etmiştir (2,3).

Dalak arteri, 1973' ten beri sporadik olarak kullanılmıştır. Tortiyoz yapısı, postoperatif ateroskleroz insidansının yüksek ve operasyon esnasında splenektomi ihtiyacının sık olması kullanımı engellemiştir (1-3).

Arteriyel greftlerde vazospazm ve vazodilatasyon

Vazospazm gelişimi ile ilgili bilgiler hala yetersizdir. Vazospazm ile damarın vazokonstrüktör ajanlara yanıtı arasındaki korelasyon da açık değildir. Bununla birlikte, damarın çeşitli uyarılara karşı aşırı vazokonstrüksiyonu, vazospazm olarak kabul edilir. Bu uyarılar ısı veya mekanik temas gibi fiziksel olabileceği gibi, vazoaaktif maddeler veya sinirsel uyarı gibi farmakolojik uyarılar da olabilir (3). Kan damarlarında vazokonstrüksiyon yapan önemli ajanlar şunlardır: endotel kökenli olan endotelin, tromboksan A₂ (TxA₂) ve prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) gibi prostanoidler, epinefrin ve norepinefrin gibi dolaşımdaki sempatomimetik maddeler (α-reseptör agonistleri), asetilkolin gibi muskarinik reseptör antagonistleri, anjiyotensin II (ATII), mast hücre ve bazofillerden salınan histamin gibi maddeler, trombositlerden açığa çıkan maddeler (TxA₂, 5-hidroksitriptamin (5-HT)) ve K⁺ iyonu gibi depolarizan ajanlar (32).

He ve arkadaşları, arteriyel greftlerde vazospazma yol açan iki tip vazokonstrüktör olduğunu belirtmişlerdir (3,32). Tip I vazokonstrüktörler olarak bilinen endotelin, TxA₂, PGF_{2α} ve α-reseptör agonistleri, damar endoteli sağlam ise çok etkili ve güçlü vazospazm yaparlar. Tip II ajanlar ise endotel sağlam ise zayıf vazokonstrüksiyon yaparlar. Bununla birlikte, cerrahi manipülasyon ile damar endoteli hasarlanmış olsa bile, bu vazokonstrüktörlerin oluşan vazospazmda önemli rol oynaması muhtemeldir. Arteriyel greftlerin bu vazokonstrüktörlere farklı yanıtlar vermeleri, damarda oluşan vazospazmın boyutunu belirler. Tüm arterler bu uyarılara eşit düzeyde reaksiyon vermez, bazılarında oluşan vazokonstrüksiyon diğerlerinden çok daha fazla

olabilmektedir. Tip I ajanlara en kuvvetli vazokonstrüktör yanıtı veren damar GEA' dir (31). Norepinefrin, 5-HT, ATII ve endoteline karşı oluşan vazospazmın İMA' e göre RA' lerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (30,36). Tüm arteriyel greftlerde klinik olarak vazospazm gözlenebilse de, GEA ve RA' de daha sık oluşmaktadır (37,38).

Düz kas hücrelerinde kontraksiyon uyarısı reseptör ve voltaj bağımlı kanallar olmak üzere iki çeşit kanalın uyarılmasıyla oluşabilir. Sodyum ile olan kasılma reseptör bağımlı kasılmaya, K^+ ile olan ise depolarizasyon kasılmasına örnektir. Vazospazm, herhangi bir nedenle damarda oluşan vazokonstrüksiyonun varabileceği en uç noktadır. Her greft türünün, her vazospastik ajana aynı yanıtı vermesi beklenmemelidir. Ayrıca greftlerin segmental olarak spazmojene yanıtları da farklı olabilir. Bunun nedeni, reseptör dağılımı, histolojik karakterdeki segmental değişiklikler ve distale doğru damar çapının daralması olabilir. Sonuçta bir greftin akımı, en dar yerinden geçebilen akım miktarı kadardır (2,3,34).

Az miktarda α_2 ve β fonksiyonu olmasına rağmen İMA genel olarak α_1 adreno reseptör hakimiyetindedir. Bunun dışında İMA'de vazopressin, VIP, TX, 5-HT reseptörleri de mevcuttur (3). İster sempatik uyarı, ister endotel kaynaklı başka bir uyarı ile olsun, vazokonstrüksiyonda tetiklenecek son mekanizma kalsiyumun hücre içine girişidir (3,34). Reseptör bağımlı ya da voltaj bağımlı her iki mekanizma da sonuçta hücre içine Ca^{+2} girişini sağlayarak düz kas kontraksiyonuna yol açar.

Vasküler tonus endotel kaynaklı vazodilatör maddeler tarafından kontrol edilir. Bunlardan en önemlisi EDRF' dir. EDRF salınımı arteriyel ve venöz greftler arasında belirgin fark gösterse de arteriyel greftlerin kendi aralarında bu fark okadar belirgin değildir. EDRF' e bağlı gevşemenin derecesi aynı zamanda ateroskleroz gelişimi açısından da belirleyicidir (3-39).

Endotelial L-Argininden oluşan nitrik oksid (NO) bir EDRF' dir. Güçlü bir vazodilatör ve trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibitör rolü vardır. Nitrik oksit damar düz kasında ve trombositlerde guanilat siklazı aktive eder, bu da cGMP miktarını artırır. Artan cGMP, indirekt olarak Ca^{+2} kanallarının inhibisyonu

ve plazma membran Ca^{+2} pompası aktivasyonu yollarını kullanarak hücre içi Ca^{+2} miktarını düşürür ve bu etki damar düz kasını gevşetir (3,34). Aynı zamanda prostasiklin de salgılayan İMA endoteli, NO aracılı vazodilatasyonu safen venden daha güçlü yapar (3,39). Ayrıca asetilkolin, bradikinin veya substance P de endotel kaynaklı vazodilatasyona yol açan maddelerdir (3,34).

Bradikinin, endotelial ACE'yi inaktive ederek vazodilatasyona ve akımda artışa yol açar. Bu mekanizmayla koroner kanlanmada önemli rolü olduğu bilinmektedir. Uzun dönem ACE inhibitör tedavisi ile koroner kan akımında artış sağlanması bu mekanizma ile açıklanabilir (34). Normal endoteldeki NO'nin bazal salınımı insan koroner arterlerinin noradrenalin, endotelin ve anjiotensinle kasılmasına karşı koruyucudur. Bypass yapılan İMA' den kan akımına karışan NO, koroner vazodilatasyona yol açar. NO' in mitogenez ve proliferasyonu inhibe etmesi nedeniyle ateroskleroza karşı koruyuculuğu da vardır.

Bunların yanında her kardiyak risk faktörü endoteli etkileyebilir. Hipertansiyon, DM ve ateroskleroz endotel bağımlı düz kas gevşemesini zorlaştırır (3,34,40).

Öncelikle klinik gözlemler göstermiştir ki, koroner damarlarda aşırı ateroskleroz olsa dahi, arteryel greft olarak kullanılan damarlarda ateroskleroz oldukça nadir görülmektedir. Arteryel greftlerde aterosklerozun olmaması venöz greftlere belirgin üstünlük sağlamalarına neden olmuştur. Arteryel yapıdaki endotel'in varlığı aterosklerozun engellenmesinde en önemli faktördür. Endoteli günümüzde adeta bir organ olarak kabul eden otörler de vardır. Lümen içinde olabilecek zararlı faktörlere karşı koruyuculuk yapması yanı sıra, sentezleme yeteneğinin de bulunması, endotelin ne kadar önemli olduğunun anlaşılmasına yol açmıştır. Damar endotelinden sentezlenen vazoaktif maddeler şunlardır: Potent bir vazodilatör ve trombosit agregasyon ve adezyonunu engelleyen NO, trombosit aktivasyonunu inhibe edip adezyon ve agregasyonu engelleyen prostasiklin (PGI_2), endotelin, endojen vazoaktif veya inaktif ajanlar olan Anjiotensin 1, Bradikinin ve Heparin sülfat (3,34).

Bu ajanlardan özellikle NO ve Prostrasiklin, aterosklerozun engellenmesinde en çok etkili olanlardır. NO, potent vazodilatör etkisi yanı sıra,

trombosit adezyonunu ve agregasyonunu önler, ayrıca mediadaki düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonuna da engel olur. PGI₂ ise trombositlerin aktivasyonunu inhibe eder (3,34).

İMA greftinin endoteli bu fonksiyonları en iyi şekilde yerine getirebilmekte ve bu özelliği ile kaliteli bir greft konumunu almaktadır. Anatomik uygunluğunun da sayesinde, salınan NO koroner artere ulaşmakta ve vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır. GEA ve İEA greftlerinde de endotel fonksiyonları benzer özelliktedir. Vazoaktif ürünler olan NE ve 5-HT gibi kontraksiyon yapıcı ajanlar İMA kanında daha az bulunmuştur (2,3,34).

KABC' de kullanılan greftlerin fonksiyon ve uzun dönem açıklık oranları ateroskleroz, diabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin postoperatif dönemde de devam etmesinden olumsuz olarak etkilenir. Koroner bypass operasyonlarında kullanılan arteriyel greftler, sistemik dolaşımdaki vazoaktif ajanlar nedeniyle vazospazma uğrarlar. Bu durum postoperatif inotrop ihtiyacı olan veya ekstrakorporeal dolaşım nedeniyle dolaşıma salınan vazoaktif maddeler söz konusu olduğunda daha da önem kazanır. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında oluşan ve postoperatif dönemde de devam eden enflamatuvar yanıt sonucunda, lökositlerin aracılık ettiği mekanizma ile endotel hasarı oluşabilir. Uzun dönem açıklık için tercih edilen arteriyel greftlerin en önemli özelliği fonksiyonel bir endotele sahip olmalarıdır. Uzun dönem açıklık için tam fonksiyon gösteren endotel yapısının yanında risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, uygun farmakolojik ajanların spazm koruyucu etkisinden faydalanılması ve uygun hastada uygun greftin seçilmesi gerekmektedir.

Greftlere, hazırlanışları esnasında dokunmamaya özen gösterilmelidir. Diseksiyon veya hematoma gibi çıplak gözle fark edilebilecek hasarların yanında endotel ve lamina elastika interna tabakasına yönelik gözle görülemeyecek hasarlar da uzun dönem açıklık oranlarının etkilenmesine yol açabilir. Bu yüzden "no-touch" tekniği ile greftler çıkarılmalıdır. Greftler, lamina elastika interna tabakasına hasar verebilecek şekilde basınçla şişirilmemelidir. Greftlere zarar verebilecek bir diğer faktör de kardiyopleji solüsyonlarıdır. Kan kardiyoplejisinin, kalbi diğer yöntemlerden daha iyi korumasının yanında,

endotel fonksiyonlarını koruma açısından da üstünlüğü vardır. Kan kardiyoplejisinin miyokardiyal iskemi sonrasında sağlanan revaskülarizasyonu takiben salınan oksijen kaynaklı serbest radikal hasarına karşı koruyucu özelliği vardır. Ozmotik ve reolojik faktörlerin endotel fonksiyonu üzerine olumsuz etkilerini ortadan kaldırır. Yüksek potasyum içeren kardiyopleji solüsyonlarının endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır (1,3).

Çalışmada kullanılan ilaçlar

Papaverin

Bu çalışmada kullandığımız ticari ismi Papaverin HCl olan ilacın 2 ml' lik bir ampülde 60 mg papaverin HCl bulunur. Papaverin ampül ruhsat sahibi ve üretim yeri Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş' dir (İstanbul, Türkiye). İlaç, 16.06.1998 tarihli ve 187/57 ruhsat numarası ile imal edilmiştir. İlaç bilgisi Papaverin HCl adlı ilacın prospektüsünden alınmıştır.

Etki Mekanizması: Papaverin Hidroklorür benzilisokinolin grubu ihtiva eden bir afyon alkaloididir. Papaverin Hidroklorür'ün merkezi sinir sistemi üzerine etkisi yoktur. Sedatif ve analjezik etkiye sahip değildir ve periferik tesirlidir.

Düz adalelerin tonusunu azaltır, gevşemeyi sağlar. Damar sistemi düz adalelerini, bronş düz adalelerini, mide, barsak düz adalelerini ve idrar yolları düz adalelerini gevşetir, spastik ağrıları ortadan kaldırır. Damar sistemi düz adalelerini gevşetici tesiri vazodilatasyon şeklinde belli olur. Dolayısıyla fonksiyonel ve organik olarak damarların daralmasına sebep olan hastalıklarda kullanılır. Papaverin Hidroklorür'ün adale gevşetici etkisi direkt olarak adale hücreleri üzerindedir, sinirle alakası yoktur.

Kalp adaleleri üzerine direkt tesirle refrakter periyodu uzatır. Tembih intikalini yavaşlatır. Bradikardiye sebep olur.

Endikasyonları: Akut vasküler tıkanmada (emboli ve tromboz), kollateral sirkülasyondaki refleks vazospazmı çözmeye, akut vazospastik hastalıklarda (hipertansif ensefalopati, preeklampsi, gebelik toksemisi), Raynaud hastalığında ve Burger hastalığında kullanılır. Mide-barsak kanalı, safra, idrar yolu ve bronş spazmlarını çözmeye kullanılır.

Kontrendikasyonları: Glokomda, atriyoventriküler blokta kullanılmamalıdır.

Yan etkiler: Enjeksiyonu takiben ciltte, özellikle yüzde kızarıklık husule gelebilir. Nefes alma hızlanır, aşırı uyku hali, terleme, ağız kuruluğu, kaşıntı, hipotansiyon, baş dönmesi, bulantı, iştahsızlık, kabızlık, baş ağrısı görülebilir.

Nitrogliserin

Bu çalışmada kullandığımız ticari ismi Perlinganit olan ilacın 10 ml'lik bir ampülde 10 mg gliserol trinitrat (nitrogliserin), 105 mg propilon glikol, 504 mg glikoz bulunur. Perlinganit ampül ruhsat sahibi Schwarz Pharma AG (Manheim, Almanya) lisansı ile MELUSİN İlaç ve Sağlık Maddeleri Pazarlama ve Ticaret Limited Şirketi (İstanbul, Türkiye). Bu ilaç, ADEKA İlaç ve Kimyasal Ürünler Sanayi ve Ticaret AŞ (Samsun, Türkiye) tarafından 24.05.1993 tarihli ve 164/47 ruhsat numarası ile imal edilmiştir. İlaç bilgisi Perlinganit adlı ilacın prospektüsünden alınmıştır.

Farmakolojik özellikleri: Perlinganit ampul infüzyon çözeltisi şeklinde kullanılmak için hazırlanmış olup başlıca farmakolojik etkisi düz vasküler kasları gevşetmektir. Venler üzerinde etkisi baskın ise de, verilen dozla ilgili (doz artışı ile orantılı) olarak hem arterleri, hem de venleri genişletir. Postkapiller damarların genişlemesi, büyük venlerle birlikte sol ventrikülün yükselmiş olan diyastol sonu basıncını düşürerek kanın periferik dolaşıma girişini ve böylece kalbe ven yolu ile kan dönüşünü azaltır. Ek olarak, arterlerin de gevşemesi, sistemik vasküler direnci ve arter basıncını daha da düşürür. Miyokardın oksijen tüketimi ve oksijen gereksinimi Nitrogliserin'in etkisi ile vende ve arterde azalır ve daha uygun bir kaynak-istem oranına erişir. İntravenöz yolla alınan

Nitrogliserin'in tedavi edici dozları sistolik, diastolik ve ortalama arter kan basıncını azaltır. Kan basıncında aşırı bir düşme olmadıkça etkin koroner perfüzyon basıncında genellikle değişiklik olmaz.

Yükselmiş olan santral venöz ve pulmoner kapiller wedge basınçları, pulmoner vasküler ve sistemik dirençler Nitrogliserin tedavisi ile düşürülebilir. Kan basıncı düşüşünün refleks sonucu olarak kalp hızı genellikle biraz yükselebilir. Kardiak indeks düşebilir, yükselebilir veya sabit kalabilir.

Sol ventriküler dolum basıncındaki artışa ve düşen kardiak indekse bağlı olarak sistemik vasküler dirençleri yükselmiş hastalarda kardiak indekste düzelme gözlenir. Diğer taraftan dolum basınçları ve kardiak indeksleri normal olanlarda intravenöz Nitrogliserin uygulandığı zaman kardiak indeks hafifçe düşer.

Yetişkin erkeklerde yaklaşık 200 litrelik bir zahiri dağılım hacmi ile Nitrogliserin vücutta geniş ölçüde dağılır ve 1 ile 4 dakikalık bir yarılanma ömrü ile dinitrat ve mononitrat haline metabolize olur. Bu sonuçlar intravenöz infüzyondan sonraki düşük bir plazma konsantrasyonundaki değerlerdir. Gliserol-1,2-dinitrat ve Gliserol-1,3-dinitrat değerleri sıra ile % 60 ve % 30 olduğu halde, 50 ile 500 mg/ml'lik plazma konsantrasyonlarında Nitrogliserin'in plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 60'dır. Gliserol dinitrat'ların yarılanma ömürleri ve aktiviteleri tam karakterize edilmiş değildir.

Endikasyonları: Ameliyat öncesi ve sonrası hipertansiyonda, cerrahi işlemler sonucu oluşan hipertansiyonda (özellikle kardiyovasküler işlemlerde, intratrakeal intubasyon sırasında ortaya çıkan hipertansiyonda, sternotomide, KABC ve ameliyat sonrası dönemde, deri insizyonu sırasında), akut miyokard infarktüsü ile birlikte olan konjestif kalp yetmezliğinde, organik nitratlar veya beta-blokerler ile önerilen dozlarda yanıt alınamayan angina pektorisli hastaların tedavisinde, cerrahi işlemler sırasında kontrollü hipotansiyon sağlamak için Perlinganit ampul kullanılır.

Kontrendikasyonları: Organik nitratlara karşı idiyosenkratik reaksiyonu veya Nitrogliserin'e karşı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

Hipotansiyonlu kişilerde veya düzeltilemeyen hipovolemide (bu durumda Perlinganit Ampul kullanılması ciddi hipotansiyona veya şoka neden olabilir), kafa içi basıncının artmış olduğu durumlarda (kafa travması veya serebral hemorajide), yetersiz serebral dolaşımda, konstrüktif perikardit ve kap tamponatı geliştiğinde Perlinganit ampul kullanılmamalıdır.

Yan etkiler: Perlinganit ampul ile tedavi edilen hastalarda en sık rastlanan yan etki baş ağrısıdır, hastaların yaklaşık % 2'sinde ortaya çıkar. Daha az karşılaşılan yan etkiler şunlardır: taşikardi, bulantı, kusma, korku, huzursuzluk, kaslarda seğirme, retrosternal rahatsızlık, baş dönmesi, palpasyon, karın bölgesinde ağrı. Paradoksal taşikardi ve artmış olan bir anjina pektoris, nitrogliserin'in oluşturduğu hipotansiyona eşlik edebilir.

Yoğun bakımda Perlinganit ampul'ün kullanım özellikleri: Perlinganit ampul damarların düz kaslarının ve bronş kaslarının tonusunda azalma sağlar. Bu tonus azaltıcı etki venöz damar direncinde daha fazla gözlenir. Arteryel basınçta hafif düşüş ve kalbe venöz dönüş azalması sonucunda, artmış diyastol sonu basıncı düşer. Sonuçta kalbin iş yükü, dolayısıyla miyokardın oksijen gereksinimi de azalır ve bunu kalbin daha iyi kanlanması izler.

Diltiazem

Bu çalışmada kullandığımız, ticari ismi Diltizem-L olan ilacın kuru madde ampulünde liyofilize halde 25 mg diltiazem hidroklorür ve 50 mg mannitol bulunur. Her eritici ampulde 5 ml enjeksiyonluk distile su bulunur. Diltizem-L' in kuru madde imalcisi ve ruhsat sahibi Mustafa Nevzat İlaç Sanayi AŞ (İstanbul, Türkiye). Ruhsat tarihi 17.11.1992 ve numarası 162/55' dir. İlaç bilgisi Diltizem-L adlı ilacın prospektüsünden alınmıştır.

Farmakolojik özellikleri: Diltiazem'in kalp miyokard hücreleri ve damar düz adale hücre membranlarının depolarizasyon süresinde kalsiyum iyonlarının "yavaş kanal"dan hücre içine geçmelerini önleyerek etki yaptığı öne sürülmektedir. Kalsiyum akımı düz adale liflerinin uyarılabilme ve kontraksiyonu için önemlidir; bunun önlenmesi ile vazodilatasyon ve adalelerde bir gevşeme

oluşur. Hayvanlarda yapılan deneylerde diltiazem'in koroner damar düz adalelerinde bir gevşeme ve buna bağlı olarak da bir dilatasyon oluşturduğu ve bu düzeyde herhangi bir negatif inotropik etki meydana getirmediği kanıtlanmıştır. Miyokardiyal iskemiye yol açan koroner dolaşım bozukluklarının nedeni olan koroner arter spazmı, koroner arteriyoler yapı uygunsuzluğu ve trombosit agregasyonu göz önüne alınarak istirahat halinde (rest, varyant, prinzmetal) anjina pektoris ve efor sonucu oluşan anjina pektoris tedavisinde çeşitli kliniklerde diltiazem ile çok olumlu sonuçlar alınmıştır. İntravenöz yoldan uygulanan diltiazemin kalp hızını artırmadan ve oksijen kaybına neden olmadan sistemik ve koroner vasküler direnci ve kan basıncını azalttığı ve de atriyo-ventriküler nodal kondüksiyonu yavaşlattığı saptanmıştır. Diltiazem'in enjektabl kullanımı ile taşiaritmilerin kolaylıkla kontrol altına alındığını kanıtlayan çeşitli klinik çalışmalar bulunmaktadır. İntravenöz diltiazem ile bilhassa vagal klinik yöntemlere cevap vermeyen nodal re-entri supraventriküler taşikardilerin normal sinüs ritmine dönüştürülmesinde çok olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Diltiazemin parenteral kullanımı ile ilgili farmakokinetik veriler çeşitli merkezlerde sağlam gönüllüler üzerinde araştırılmıştır. 20 mg'lık tek doz diltiazem enjektabl ile 10 dk. gibi kısa bir sürede yaklaşık 312 ng/ml'lik bir kan konsantrasyonu elde edilmiş ve 24 saat sonra dolaşımda ölçülmemiştir. Diltiazemin kanda yarılanma süresi ortalama 4,5 saattir. Diltiazem karaciğerde metabolize edilerek hızla feçesle atılır; az bir miktar ise idrarla itrah edilmektedir. Diltiazemin kan proteinlerine bağlanma oranı ortalama % 90'dır.

Endikasyonları: Diltiazem enjektabl aşağıda belirtilen endikasyonlarda kullanılır. Supraventriküler taşiaritmiler, vazospastik anjina pektoris ve anstabil anjina pektoris, anjiyoplastik postoperatif iskemi ve vazospazm.

Kontrendikasyonları: Diltiazem enjektabl içerdiği maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı bulunanlarda, sistolik kan basıncı 90 mmHg altında bulunan hipotansif hastalarda, konjestif kalp yetmezliği ve hasta sinüs sendromu bulunan hastalarda, 2. veya 3. derecede atriyo-ventriküler blok bulunan hastalarda, nabız atımı dakikada 55' in altında olan bradikardik hastalarda kullanılmamalıdır.

Yan etkiler: Diltiazem ile izlenen ve yayınlanan yan etkilerden bulantı, ödem, aritmi, baş ağrısı gibi % 2-3 oranında görülen şikayetlerin yanı sıra oldukça seyrek görülebilen kardiyovasküler sistem (yüz kızarması, çarpıntı, bradikardi, hipotansiyon, senkop, kalp yetmezliği), merkezi sinir sistemi (baş dönmesi, sersemlik, sinirlilik, halsizlik, depresyon, uykusuzluk, konfüzyon, halüsinasyon), gastrointestinal sistem (dispepsi, kusma, diyare ya da kabızlık, pirozis), dermatolojik (ürtiker, prurit) yan etkilerle beraber fotosensitivite, poliüri, noktüri, parestezi ve osteoartiküler ağrılar da görülebilir. SGOT, SGPT, LDH ve CPK yükselmeleri çok az olup geçicidir.

Adenozin

Bu çalışmada kullandığımız ticari ismi Adenoscan olan ilacın ampulünde 10 ml NaCl içinde 30 mg Adenozin bulunur. Adenoscan'ın imalat ve ruhsat sahibi Sanofi-Synthelabo GmbH' dir (Berlin, Almanya). İlaç bilgisi Adenoscan adlı ilacın prospektüsünden alınmıştır.

Tanım: Adenozin vücuttaki tüm hücrelerde oluşan bir endojen nükleosiddir. Kimyasal formülü 6-amino-9-beta-D-ribofuranosil-9-H-pürin'dir. Adenozin beyaz kristal tozu halindedir ve suda erir. Adenoscan ampül içeriği steril ve non-pirojenik 3 mg/ml adenozin ve 9 mg/ml NaCl solüsyonudur. Solüsyon 4.5-7.5 pH arasındadır.

Etki Mekanizması: Adenozin, çoğu damar yatağında etkili bir vazodilatasyon yaparken, renal ve hepatik arterde vazokonstrüksiyon oluşturur. Adenozin, farmakolojik etkisini pürin reseptörlerini (hücre yüzeyindeki A₁ ve A₂ adenozin reseptörleri) aktive ederek gösterdiği sanılmaktadır. Hangi adenozin reseptörünün damar düz kasını gevşettiği kesin olarak bilinmemesine rağmen, yavaş kanallarından kalsiyum akımını inhibe ederek ve A₂-reseptörleri ile düz kas hücresinde adenilat siklazı aktive ederek vazodilatasyon yaptığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Aynı zamanda, sempatik nörotransmisyon sürecini de modüle ederek vasküler tonusda azalma sağlamaktadır. Adenozinin hücre içine girişine spesifik transmembran

nükleozid transport sistemi aracılık eder. Hücre içine girdikten sonra, adenozin hızla inozine dönüştürülür, ki bu metabolit inaktiftir. Adenozin normal koroner arterlerde kan akımını arttırırken, stenotik arterlerde çok az artış sağlamaktadır.

Adenozin, kalpte direkt negatif kronotrop, dromotrop ve inotrop etki gösterir, ki bu durumun A₁ reseptör aracılığı ile olduğu sanılmaktadır. Periferik vazodilatasyon ise α₂ reseptör uyarılması ile olmaktadır. Sistemik uygulamada insanda oluşturduğu toplam etkiye bakıldığında, sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncında hafif veya orta derecede azalma, kalp hızında refleks artış. Çok nadir olmakla beraber ciddi hipotansiyon ve taşikardi yapabilir.

Farmakokinetik: Damar içi uygulamalarında, eritrositler ve damar endotel hücrelerince hızla emildikleri için dolaşımdan çok hızlı temizlenir. Bu süreç, spesifik transmembran nükleozid taşıma sistemince kalıcı ve konsantrasyondan bağımsız biçimde gerçekleştirilir. Hücre içindeki adenozin fosforilasyon veya deaminasyon yolu ile metabolize edilir. Açığa çıkan adenozin monofosfat yüksek enerjili fosfat havuzuna katılırken, diğer metabolit inozin ise hipoksantin, ksantin ve nihayet ürik aside parçalanır.

Endikasyonlar: Talyum-201 miyokard sintigrafisinde egzersiz yapamayan hastalarda damar içi adenozin uygulaması endikedir.

Kontrendikasyonlar: İkinci ve üçüncü derece AV blok, sinüs nod hastalığı, bradikardi, bilinen bronkospastik akciğer hastalığı ve aşırı duyarlılık.

Yan Etkiler: Halsizlik, sırt ve bacaklarda huzursuzluk, ölümcül olmayan MI, ciddi ventriküler aritmi, AV blok, bradikardi, çarpıntı, terleme, ST değişikliği, hipertansiyon, tremor, uyuşukluk, duygusal dengesizlik, idrara sıkışma hissi, öksürük, görme bozukluğu, kuru ağız, metalik tad, nazal konjesyon, göğüste rahatsızlık hissi, kızarıklık, ateş basması, nefes darlığı, baş ağrısı, boğaz, boyun ve ensede rahatsızlık hissi, gastrointestinal huzursuzluk, parestezi, hipotansiyon ve sinirlilik.

Adenozin ile ilgili yukarıdaki bilgi üretici firma prospektüsünden alınmıştır. Bu çalışmada adenozinin topikal olarak kullanıldığından bahsi geçen yan etkiler hastalarımızda oluşmamıştır.

MATERYEL VE METOD

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Temmuz 2004-Ağustos 2005 tarihleri arasında koroner bypass ameliyatında kullanılan 100 İMA grefti çalışmaya alındı. Her grupta 20 hasta olacak biçimde hastalar rasgele 5'e ayrıldı.

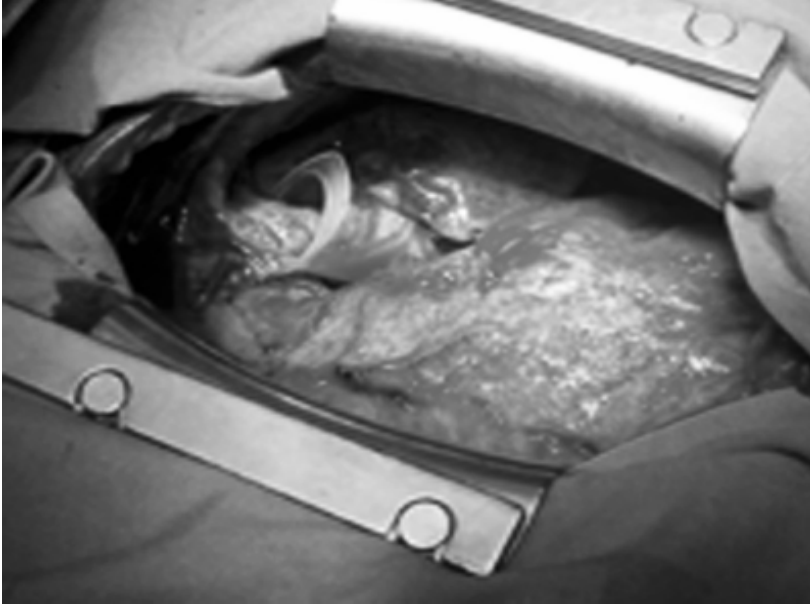
Hastaların 88' i erkek, 12' si kadın olup yaş ortalaması $59,8 \pm 10,7$ idi. İleri derecede LV disfonksiyonu olanlar ($EF < \%40$), acil operasyon, reoperasyonlar, renal ve diğer organ yetersizliği olanlar çalışmaya alınmaz iken İMA grefti kullanıma uygun olmayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara standart anestezi protokolü uygulandı ve ameliyatlar median sternotomi ile gerçekleştirildi.

İMA greftleri standart olarak subklavian arterden süperior epigastrik arter ve muskulofrenik arter olarak ikiye ayrıldığı yere kadar, pediküllü olarak dokunulmadan bipolar elektrokoter kullanılarak hazırlandı. Yan dallar hemoklip ile bağlandı. Sistemik intravenöz heparinizasyondan (300 IU/kg) 3-5 dakika sonra İMA bifürkasyon seviyesinden kesildi ve akım ölçümü yapıldı. Daha sonra İMA ucu kliplenerek içerisinde 50 ml topikal çalışma solüsyonu bulunan tüplere konuldu (Şekil 1). Tüp içerisinde tam 5 dakika bekletildikten sonra, İMA ucundan kesilerek kan akımı tekrar ölçüldü. Tüm ölçümler esnasındaki ortalama arter basıncı, kalp hızı ve santral venöz basınç değerleri kaydedildi. Bekleme döneminde İMA yatağı kanama kontrolü yapılarak çalışmanın ameliyat süresini etkilememesine çalışıldı. Kliniğimizdeki standart uygulama gereği hastaların tümüne 0.5 µgr/kg/dk nitrogliserin infüzyonu uygulandı.

Topikal solüsyonlar, 37 °C sıcaklıktaki 50 ml izotonik solüsyon içerisine sabit dozda çalışma ilaçları konularak hazırlandı. Buna göre topikal solüsyonlarda ilaç dozu şöyle idi: nitrogliserin 0.01 mg/ml, diltiazem 0.25 mg/ml, papaverin 0.6 mg/ml, adenozin 0.03 mg/ml.

Hastalara ait veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analizler SPSS programı (SPSS for Windows130, SPSS Inc, Chicago, Il, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Topikal solüsyon öncesi ve sonrası değişkenlerin grup içi kıyaslamasında “paired t test”, gruplar arası karşılaştırılmasında “one-way ANOVA” kullanıldı. Cinsiyet kıyaslaması “ χ^2 ” testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05’den küçük olması yeterli kabul edildi.

Şekil 1: Topikal solüsyon içeren tüp içerisinde İMA



BULGULAR

İMA ile yapılan çalışmadaki tüm gruplar yaş, cinsiyet ve BSA açısından benzer idi (Tablo1). Topikal ilaç banyosundan önceki ve sonrasındaki ölçümlerde, grup içi ve gruplar arası ortalama arter basıncı, kalp hızı ve santral venöz basınç açısından farklılık tespit edilmedi (Tablo 2).

Tablo 1:Hastaların klinik verileri

	Grup 1 (SF)	Grup 2 (NTG)	Grup 3 (DİL)	Grup 4 (PPV)	Grup 5 (ADE)	p
Yaş (yıl)	56.5±10.3	63.5±10.8	59.5±10.8	60±11.3	60±10.4	0.38
Cinsiyet (E/K)	16/4	15/5	16/4	14/6	17/3	0.82
VYA (kg/m ²)	1.82±0.13	1.83±0.13	1.79±0.15	1.75±0.13	1.84±0.13	0.28

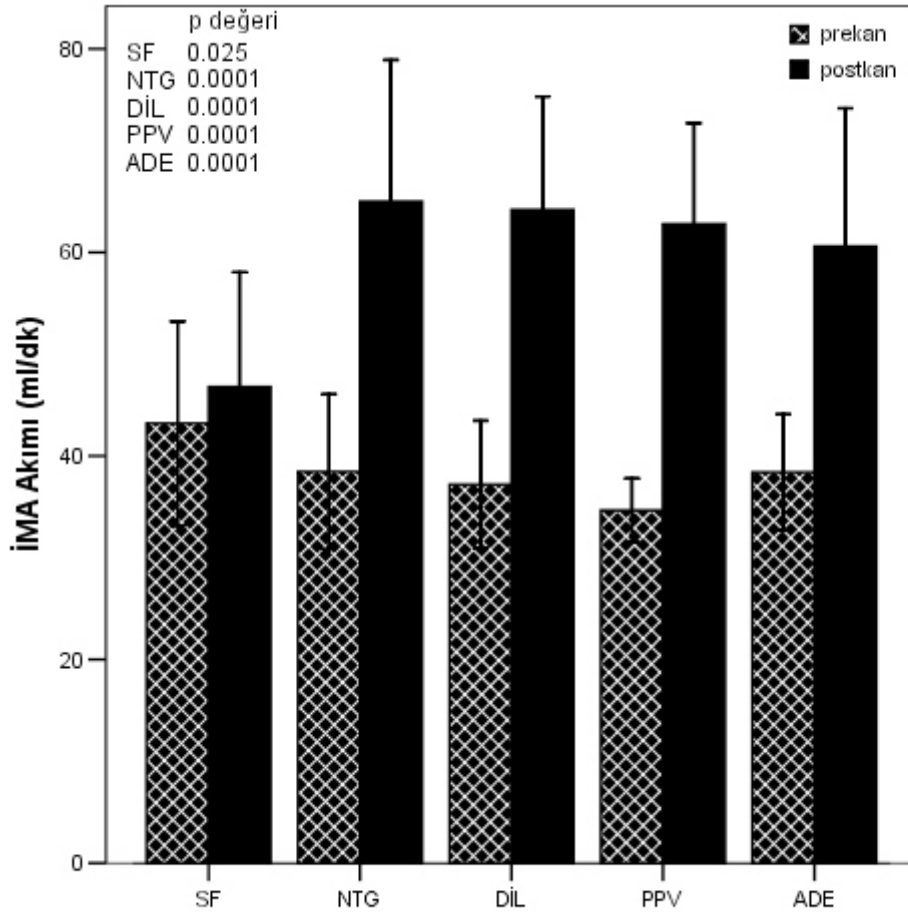
Gruplar arası kıyaslamalar p değerleri, sürekli değişkenlerde “one-way ANOVA” ve cinsiyet ise “ χ^2 ” kullanılarak bulunmuştur. E=erkek, K=kadın, VYA=vücut yüzey alanı

Tablo 2:Hastaların hemodinamik verileri

	Grup 1 (SF)	Grup 2 (NTG)	Grup 3 (DİL)	Grup 4 (PV)	Grup 5 (ADE)	p
Önce-OAB (mmHg)	69.3±9.6	66.6±7.9	67.8±7.2	67±8.9	68.1±7.5	0.86
Sonra_OAB(mmHg)	68.7±9.1	64±8.8	69±8.6	66.4±8	68.1±10.3	0.38
p	0.59	0.12	0.48	0.68	0.98	
Önce-Kalp Hızı	76.2±11.4	69.2±12.7	68.3±14.1	65.6±16.5	69.8±11.8	0.16
Sonra- Kalp Hızı	78.8±14.5	70.6±11.9	70.4±14.5	66.7±14.7	70±11.2	0.08
p	0.13	0.14	0.1	0.54	0.58	
Önce-SVB	8.1±3.4	9.6±2.9	7.7±3.8	8.4±3.1	6.9±2.7	0.1
Sonra-SVB	8±3.4	9.4±2.7	7.5±3.6	8.7±2.8	7.3±2.8	0.19
p	0.86	0.42	0.72	0.25	0.13	

Gruplar arası kıyaslamalar p değerleri, sürekli değişkenlerde “one-way ANOVA”; Topikal solüsyon uygulama öncesi ve sonrası ölçüm değerleri için ise “paired t test” kullanılarak bulunmuştur. OAB=ortalama arter basıncı; SVB=santral venöz basınç.

Grupların tümünde, topikal ilaç uygulaması sonrası İMA kan akımı istatistiksel anlamlılık gösterecek kadar artmıştı. SF grubunda topikal solüsyon öncesi kan akım miktarı 43.2 ± 22.4 ml/dk, sonrası 46.8 ± 25.2 ml/dk ($p:0.025$) idi. Diğer gruplardaki kan akımındaki artış miktarları hem istatistiksel hem de klinik olarak daha anlamlı idi: Grup 2'de 38.5 ± 16.9 ml/dk iken 65 ± 31.1 ml/dk'ya ($p=0.0001$); Grup 3'de 37.2 ± 14.1 ml/dk'dan 64.2 ± 24.8 ml/dk'ya ($p=0.0001$); Grup 4'de 34.6 ± 7 ml/dk'dan 62.8 ± 22.2 ml/dk'ya ($p=0.0001$); Grup 5'de 38.4 ± 12.7 ml/dk'dan 60.6 ± 30.3 ml/dk'ya ($p=0.0001$) yükseldi (Şekil 2).



Şekil 2: Gruplara göre topikal ilaç uygulaması öncesi ve sonrası İMA akım miktarları. Pre- ve post- ölçüm çiftleri için ise "paired t test" kullanılarak bulunmuştur.

SF=serum fizyolojik, NTG=nitrogliserin, DİL= diltiazem, PPV=papaverin, ADE=adenozin.

Gruplar arasında, topikal solüsyon öncesi ve sonrası ortalama arter basıncı, kalp hızı, santral venöz basınç değişme oranı açısından farklılık yoktu. Kan akımını artırma oranlarına bakıldığında topikal ilaçların tümü SF grubuna göre üstündü ($p=0.0001$)(Tablo 3).

Tablo 3: Topikal ilaç banyosu öncesi ve sonrası OAB, KH, SVB ve Kan miktarındaki değişim oranları

Değişim oranı	Grup 1 (SF)	Grup 2 (NTG)	Grup 3 (DİL)	Grup 4 (PV)	Grup 5 (ADE)	p
DO-OAB	0.99±0.08	0.97±0.11	1.06±0.2	1±0.11	1.01±0.17	0.41
DO-KH	1.04±0.09	1.03±0.06	1.03±0.08	1.03±0.12	1.03±0.13	0.99
DO-SVB	1.01±0.14	0.99±0.15	1.13±0.3	1.07±0.17	1.09±0.2	0.16
DO-KM	1.08±0.17	1.74±0.17	1.77±0.49	1.82±0.59	1.57±0.54	0.0001

Gruplar arası kıyaslamalar p değerleri, sürekli değişkenlerde “one-way ANOVA” ile hesaplanmıştır.

DO=değişim oranı, (topikal solüsyon uygulaması sonrası ölçülen değer in önceki değere bölünmesi ile hesaplandı); OAB=ortalama arter basıncı (mmHg), KH=kalp hızı (atım/dk), SVB=santral venöz basınç (mmHg), KM=kan miktarı (ml/dk).

TARTIŞMA

KABC'nin amacı, iskemik miyokard alanlarına uzun süreli ve yeterli kan akımını sağlamaktır. İMA greftlerinin 20 yıl gibi uzun dönem sonuçlarının üstün olmasından dolayı bu greft, cerrahi revaskülarizasyonda vazgeçilmez hale gelmiştir (4,6). SV greftlerle kıyaslandığında, İMA grefti uzun dönem açıklık oranının çok üstün olduğu, ven greftlerde 10 yıl içinde aterosklerotik lezyonlar gelişirken İMA greftinin dirençli olduğu görülmüştür (5,7). Açıklık oranındaki üstünlük, İMA grefti kullanılan hastalarda daha uzun yaşam oranı ve daha az kardiyak olayla sonuçlanmıştır (7,41). Son zamanlarda, tam arteriyel revaskülarizasyon eğilimi hızla artmaktadır (42). Bununla beraber, bilateral İMA greftlerinin kullanımı da yaygınlaşmaktadır (43-46).

KABC sonrası hayati kardiyak yetmezlik gelişmesinde çeşitli sebepler rol oynamaktadır. Postoperatif greft spazmı da bu ölümcül komplikasyona yol açan faktörlerden biridir (47). Diğer arteriyel greftlerle kıyaslandığında, İMA nispeten daha geniş elastik laminaya sahip olmakla beraber düz kas kütlesi de oldukça fazladır (28). Bu özelliği ile hem vazodilatasyon hem de vazospazm potansiyeli yüksek bir arterdir. Bu greftin kullanımı ile ilgili en büyük kaygı vazospazmdır, çünkü bu durum postoperatif akut iskemi ve ölümcül kalp yetmezliği ile sonuçlanabileceği gibi uzun dönem açıklık oranını da azaltabilmektedir (8,28,34,47).

Göğüs duvarından çıkarıldıktan hemen sonra İMA akımının en alt düzeyde olduğu bildirilmektedir (48-51). Greft çıkarılması esnasında kaçınılmaz olarak meydana gelen mekanik manipülasyon ve ısı gibi fiziksel etmenlerin, İMA spazmına neden olduğu gösterilmiştir (52-54). Oluşan spazm, İMA akımını azaltmakla kalmayıp anastomozu da zorlaştırmakta, anastomoz kalitesini bozmaktadır (50,51). Bu sorunun üstesinden gelmek için, çoğu kalp cerrahı, farmakolojik ajanlar kullanılmasını önermektedirler. İlk kez Green ile (55) İMA üzerine papaverin enjeksiyonu ile başlayan bu çabalar, çeşitli topikal (48,50,54,56) ve sistemik (57-61) ilaç uygulamaları ile devam etmektedir.

Papaverin uygulamasının İMA akımını anlamlı şekilde arttırdığı ve anastomozunu kolaylaştırdığı belirtilmektedir (62-67). Günümüzde, İMA hazırlanırken papaverin ile muamele edilmesi rutin uygulama haline gelmiştir. Ancak, İMA spazmını önlemek için hangi farmakolojik ajanın daha etkili olduğu, sistemik veya topikal kullanımın birbirine üstünlüğü olup olmadığı hala tartışma konusudur.

İMA greftinin kullanıma uygunluğunu değerlendirmede serbest kanama miktarının ölçümü önemlidir. Operasyon esnasında İMA akım kapasitesini ölçmede çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Birim zamandaki kanama miktarının tespiti en basit yöntemdir. Diğer çalışmalarda, İMA'in, çıkarıldıktan hemen sonraki kan akımı KPB' a girilmeden önceki ölçümle kıyaslanmıştır (54,56,68). Ancak, yapılan çalışmalarda, İMA greftinde olan spazmın, zaman içerisinde hiçbir farmakolojik ilaç uygulanmadan kendiliğinden çözüldüğü, arterde vazodilatasyon olduğu, akımının ise yaklaşık iki kat arttığı belirtilmiştir (48,54). Bu çalışmalarda, ikinci ölçümler KPB'a girilmeden önce veya İMA anastomozundan hemen önce (KPB altında), yaklaşık olarak, İMA çıkarıldıktan 37-70 dakika sonra yapılmıştır. Yazarlar, papaverin, nitrogliserin, verapamil ve sodyum nitroprussid gibi vazodilatör ajanların topikal etkisi olmadığını iddia etmişlerdir. Ancak günümüzde, KPB kullanılmadan çalışan kalpte KABC oldukça yaygınlaşmıştır. Çalışan kalpte yapılan ameliyatlarda, kalbin önemli majör dallarından biri olduğu, kalbin pozisyonunu değiştirmek zorunluluğu olmadığı ve proksimal anastomoza gerek kalmadan kan akımı sağlanabildiği için ilk önce sol İMA-LAD arter anastomozu yapılmaktadır (69). Bu cerrahide İMA, çıkarıldıktan hemen sonra kullanılmaktadır. Oluşan İMA spazmının kendiliğinden çözülmesi beklemek ameliyat süresini uzatacaktır. Bu durumda, topikal veya sistemik vazodilatör ajanların önemi artmaktadır. Biz bu çalışmada, bazı topikal ajanlarla kısa süreli muamelenin İMA akımı üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda, Grup 1 hastalara hiçbir topikal vazodilatör ilaç uygulanmadı, SF kullanıldı. Bu grupta, topikal ilaç muamelesinin tek faydası İMA greftinin vücut ısısına ulaşmasını, ameliyathanenin soğuk ortamından etkilenmesini önlemek oldu. Bu durumda, zamanın İMA akımına etkisini daha iyi

değerlendirebileceğimizi düşündük. Beş dakikalık SF banyosundan sonra İMA akımında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmekle beraber ($p=0.025$), klinik olarak sadece dakikada 3-4 ml değişim oldu. Klinik olarak bunun anlamlı olduğunu iddia etmek mümkün değildir. Oysa diğer gruplarda bu artış 20-30 ml/dk düzeyinde idi. Bulgularımız, zaman içerisinde İMA spazmının kendiliğinden düzelebileceğini desteklemekle birlikte, çalışan kalpte yapılan ameliyatlarda, ilk önce İMA anastomozu yapıldığı için yeterince vakit kalmamaktadır. Bu tip ameliyatlarda İMA hipoperfüzyonuna bağlı morbidite ve mortaliteden kaçınmak için topikal vazodilatör kullanımının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Bu çalışmayı diğer yayınlardan farklı kılan birkaç nokta vardır. En önemli fark, topikal ajanı uygulama biçimimiz idi. Diğer çalışmalarda, topikal ilaçlar İMA grefti üzerine sıkıldıktan sonra arter, ilaç emdirilmiş bir cerrahi bezle sarılmak suretiyle yapılmıştır. Bu çalışmada ise, İMA, 37 °C' deki solüsyon ile dolu bir tüp biçiminde bir kap içerisine yerleştirildi (Şekil 1). Böylelikle İMA' in tamamının homojen biçimde, ısı değişikliklerinden etkilenmeden, ilaç konsantrasyonu belli sıvıyla tam temasını sağlamış olduk. İMA' i topikal solüsyon ile temas ettirirken tüp şeklinde bir kap kullanmanın bir avantajı da, solüsyonun diğer dokularla teması engelleyerek veya cerrahi esnasında aspirasyon ile KPB dolaşımına karışıp, hipotansiyona yol açmasını engellemektir. İMA spazmını çözmek amaçlı topikal bile olsa, sodyum nitroprussid'in tehlikeli hipotansiyon yapabildiği belirtilmektedir (54,70). Bu nedenle bu ilaç çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bir başka fark ise, diğer çalışmalarda temas süresi 10-20 dk. arası iken, çalışmamızda bu süre 5 dakika idi. Bunlara ilave olarak, bir endojen nükleozid olan ve ülkemizde bulunmayan adenozin' in ve diltiazemin daha önce araştırılmamış topikal kullanımının İMA akımına etkilerini ortaya koymak istedik.

Çalışmamızda, grup içi karşılaştırmada nitrogliserin, diltiazem, papaverin ve adenozin uygulamalarının İMA kan akımını istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırırken ($p=0.0001$), serum fizyolojik (SF) uygulanan gruptaki kanama miktarındaki artış da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.025$). Bununla birlikte SF grubundaki artışın (43.2 ± 22.4 ml/dk vs 46.8 ± 25.2 ml/dk) klinik fayda sağlayacak düzeyde olmadığını düşünmekteyiz (Şekil 2). Diğer gruplardaki ilaç

öncesi kanama miktarı SF grubundakine benzer olduğu halde, ilaç muamelesi sonrası kanama miktarları 60 ml/dk üzerindeydi. Gruplar arası karşılaştırmada ise ortalama kan akım artış oranı SF grubunda 1.08 iken, diğer gruplar istatistiksel olarak anlamlı biçimde SF grubundan üstün bulundu ($p=0.001$; Tablo 3). İMA akım oranını artırmada en etkili topikal ajan papaverin iken (1.82 ± 0.59 kat), topikal diltiazem (1.77 ± 0.49 kat) ve nitrogliserin' in (1.74 ± 0.17 kat) de papaverine benzer etkinliği olduğu gözlemlendi. Adenozin ise bu üç ilaca oranla İMA kanama artış oranını daha az etkiledi (1.57 ± 0.54 kat).

Cooper ve arkadaşları, SF, papaverin, nifedipin, gliseril trinitrat ve sodyum nitroprussid gibi ilaçların topikal kullanılmasının İMA akımı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, SF dışındaki ilaçları akımı istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığını göstermekle beraber, içlerinde en etkilisini sodyum nitroprussid olduğunu bildirmişlerdir (50). Bu çalışma ile ortak tek ilacımız olan papaverin ile ilgili sonuçlarımız benzerdi. Öte yandan, Sason ve arkadaşlarının (54) topikal vazodilatörlerin İMA akımına etkisi olmadığı ve akımı etkileyen tek faktörün zaman olduğunu göstermişlerdir. Nili ve arkadaşları (48) da benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Topikal ilaçların farklı uygulamaları ile yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. He ve arkadaşları (64), lümen içine papaverin uygulamasının İMA greft dilatasyonunda etkili bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Lümen içi vazodilatör uygulamalarında elde edilen dilatasyonun ilaca mı yoksa sıvı basıncına mı bağlı olduğunu belirlemek güçtür. Ayrıca, hidrostatik dilatasyonun İMA duvarında mekanik hasara yol açabileceği de vurgulanmaktadır (56,71). Yavuz ve arkadaşlarının ise (56), lümen içi veya peri-arteriyel papaverin enjeksiyonunun, topikal papaverin uygulamasından daha fazla kan akımı sağladığını göstermişlerdir. Dregelid ve arkadaşları da İMA pedikülü içine papaverin enjeksiyonunu savunmaktadırlar (65).

Papaverin, kan damarlarını birden fazla mekanizma ile genişletici etkiye sahip, genellikle topikal olarak kullanılan nonspesifik geleneksel bir vazodilatatördür. Hipotansiyon yapıcı etkisi nedeniyle sistemik kullanıma uygun değildir. Asıl etkisini fosfodiesteraz inhibisyonu ile hücre içi cGMP seviyesini artırarak gösterir (72). Aynı zamanda hücre içine kalsiyum girişinin ve sitozolde depolanmış kalsiyum salınımının inhibisyonu ile de etki göstermektedir (73).

Yüksek konsantrasyonlarda, kontraksiyonun sebebi ne olursa olsun relaksasyon yapıcı etkiye sahiptir Bu özelliği ile arteryel greftlerde yeterli bir vazorelaksasyon yaptığı ileri sürülmüştür ve bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır (74). Papaverinin lokal kullanımına ilişkin en önemli sorun, kuvvetli bir asidik yapıya sahip olmasıdır. Kuvvetli asidik yapının endotel yapıya zarar verdiği gösterilmiştir. Kan ile karıştırıldığında asiditesinin azalacağı düşünülse de, bu durumda farmakolojik aktivitesinin nasıl olacağı tam bilinmemektedir.

Çalışmamızda kullandığımız çeşitli vazodilatör ajanları kullanarak İMA akımına etkilerini araştıran pek az çalışma olmasından dolayı in vitro çalışmalardan veya bu ajanları sistemik olarak kullanan çalışmalardan faydalandık. Jett ve arkadaşlarının kas banyosu modeli ile insan İMA segmentlerinde yaptıkları deneysel çalışmada, papaverin, nifedipin ve sodyum nitroprussid' in kontraksiyon inhibisyonu açısından etkili ajanlar oldukları, buna karşın adenozin ve nitrogliserinin kontraksiyonu engellemede etkisiz kaldığını bildirmişlerdir (75). Buna karşın, Tanaka ve arkadaşlarının (76), benzer bir model kullanarak yaptıkları çalışmada, nitrogliserinin maksimal gevşemeyi sağladığı, adenozinin ise anlamlı bir gevşeme yanıtı doğurmadığını göstermişlerdir. Luscher ve arkadaşları da (77), adenozin ile İMA kontraksiyonlarını kısmen düzeldiğini göstermişlerdir. Çalışma bulgularımıza bakıldığında, nitrogliserinin etkin bir şekilde İMA kan akımını arttırdığı, adenozinin ise nitrogliserin kadar olmasa da kan akımında SF' e göre anlamlı artış sağladığını görmekteyiz.

Nitrogliserin ve diltiazem' in topikal olarak İMA akımına etkisini gösteren yayın olmamakla beraber, sistemik uygulama sonuçları ile ilgili pek az çalışma vardır. Hannes ve arkadaşları (78), diltiazemin geçici iskemik atak ve aritmileri önlemede nitrogliserinden daha üstün olduğunu belirtirken, İMA akımını ölçmemişlerdir. Tabel ve arkadaşları ise İMA çıkarılmadan önce başlanan sistemik diltiazem infüzyonunun, nitrogliserin ile kıyaslandığında daha fazla İMA akımı sağladığını göstermişlerdir (57). Buna karşın, bir yazıda sistemik nitrogliserin ile İMA akımında anlamlı artış sağladığı iddia edilirken, Zabeeda ve arkadaşları da bu bulguları destekleyen sonuçlar bildirmişlerdir (60). Shapira ve arkadaşları ise 24 saatlik diltiazem infüzyonu ile kıyaslandığında nitrogliserin

uygulamasının daha güvenli, etkin, yan etkisi az ve maliyeti düşük olduğunu belirtmişlerdir (58). Deneysel çalışmalarda nitrogliserinin, U46619 ve potasyum klorid ile oluşturulan İMA spazmını çözmeye etkili olduğu belirtilmektedir (79). Aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (80).

Nitrogliserin ve sodyum nitroprusid gibi organik nitratlar KABC'de yaygın olarak kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları, saldıkları NO'in vasküler düz kas hücreindeki guanilat siklazı uyarması yoluyla hücre içi cGMP seviyesini artırarak olmaktadır. Sonuçta sitozolik kalsiyum seviyesi düşerek düz kas hücrelerinde relaksasyon olmaktadır. Arteriyel greftler üzerinde yapılan çalışmalarda etkili vazodilatatörler oldukları kanıtlanmıştır (74,81). Nitratlar hem reseptör aracılığıyla (TxA₂ veya endotelin reseptörleri), hem de depolarizan ajanlarla (K⁺) oluşmuş vazospazmı çözmeye etkilidirler. Bununla beraber etkilerine karşı tolerans geliştiğinden vazospazmı önlemedeki etkileri daha azdır.

SONUÇ

Arteriyel greftler operasyon sırasında spazm gelişimine eğilim gösterdiklerinden dolayı, bu greftlerin kullanılması durumunda, cerrahi esnasında ve sonrasında vazodilatör tedavi önem kazanmaktadır. Koroner bypass cerrahisinde vazodilatör ajan kullanımının iki yönü vardır: sistemik veya operasyon sırasında topikal kullanım. Farklı farmakolojik özellikleri göz önüne alındığında vazodilatörlerin kombine edilerek kullanılması ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Örneğin kalsiyum antagonistlerinin NTG ile kombinasyonu ile additif etki elde edilebilir.

Sonuç olarak, 37°C ısıda kısa süreli topikal nitrogliserin, diltiazem ve papaverin uygulamasının İMA kan akımı üzerine faydalı etkileri vardır. Diğerleri kadar olmasa da adenosin de benzer etkiye sahiptir. İMA greftinin çıkarıldıktan birkaç dakika sonra anastomozuna başlandığı çalışan kalpte KABC ameliyatlarında, olası spazmı çözmek ve akımı arttırmak için mutlaka topikal solüsyon kullanılmasını önermekteyiz.

ÇEŞİTLİ SAKLAMA SOLÜSYONLARININ İNTERNAL MAMARİYAN ARTER AKIMI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

ÖZET

Amaç: İMA, koroner arter cerrahisinde kullanılan greftlerin başında gelir. Arteriyel greftlerin kullanımında karşılaşılan en önemli sorun spazmdır. Arteriyel greft spazmını engellemek ve hem çap hem akım artışı sağlamak amacıyla çeşitli vazodilatör ajanlar lümen içi veya topikal olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada, kısa süreli topikal vazodilatör uygulamasının İMA akımı üzerine etkilerini değerlendirdik.

Materyal ve Metod: KABC yapılan 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 59.8 ± 10.7 yıl idi. Hastalar uygulanan vazodilatör ajana göre beş gruba ayrıldı (kontrol grubu olarak serum fizyolojik, nitrogliserin, diltiazem, papaverin ve adenozin grupları). Kan akım ölçümleri esnasında ortalama arter basıncı, kalp hızı ve santral venöz basınçlar ölçülerek kaydedildi. İlk ölçümler, İMA göğüs duvarından çıkarıldıktan hemen sonra yapılırken ikinci ölçümler topikal vazodilatör ile 5 dakika temas ettikten sonra gerçekleştirildi. Bu iki ölçüm arasındaki 5 dakikalık süreçte, İMA, içinde 50 ml topikal vazodilatör solüsyon bulunan şırınga tüpe batırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve BSA açısından istatistiksel fark yoktu. Topikal ilaç banyosundan önceki ve sonrasındaki ölçümlerde, grup içi ve gruplar arası ortalama arter basıncı, kalp hızı ve santral venöz basınç açısından farklılık tespit edilmedi. Topikal ilaç uygulamasından önce yapılan ilk ölçümlerde gruplar arası istatistiksel farklılık yoktu. Grupların tümünde, topikal ilaç uygulaması sonrası İMA kan akımı istatistiksel anlamlılık gösterecek kadar artmıştı. Buna karşın, kan akımını artırma oranlarına bakıldığında topikal ilaçların tümü SF grubuna göre üstündü.

Sonuç: Topikal vazodilatörle kısa süreli muamelenin İMA kan akımını anlamlı biçimde arttırdığı sonucuna vardık. Çalışan kalpte olduğu gibi İMA greftinin çıkarıldıktan kısa süre sonra anastomoz edileceği durumlarda, topikal ilaçlar kullanarak İMA vazodilatasyonunun faydalı olacağını savunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter bypass cerrahisi, Vazospazm, Vazodilatasyon.

EFFECTS OF VARIOUS TOPICAL VASODILATORS ON INTERNAL MAMMARY ARTERY BLOOD FLOW

SUMMARY

Aim: The internal mammary artery (IMA) has become the conduit of choice for coronary artery bypass grafting. Spasm is a major concern with the use of arterial conduits. To avoid spasm of the artery, and increases in its diameter and flow, various vasodilators have been used either intraluminally or by topical application by different surgeons. We evaluated the effect of brief treatment with topical vasodilators on blood flow of IMA flow.

Material and Methods: A hundred patients undergoing primary CABG with a mean age of 59.8 ± 10.7 years enrolled in this study and were randomized to 1 of 5 groups based on the vasodilating agent administered (normal saline as control group, nitroglycerin, diltiazem, papaverin and adenosine groups). Blood pressure, central venous pressure, and heart rate were measured and recorded during blood flow measurements. The first measurement was performed shortly after the IMA was dissected from the chest wall and the second was 5 minutes after topical vasodilator treatment. During the time interval between the two measurements (5 minutes) the IMA was immersed in a syringe tube containing 50 ml solution of topical vasodilators.

Results: No statistically significant differences were found between the groups with respect to age, sex and body surface area. Mean arterial pressure, heart rate and central venous pressure at the time of the first and second IMA flow measurements was not significantly different either within or between the groups. There were no significant differences between IMA flow among the groups before drug administration. In all five groups, the IMA flow increased significantly. On the other hand, the IMA flow ratios showed a significant increase of flow in the nitroglycerin, diltiazem, papaverin and adenosine groups than normal saline group.

Conclusions: We conclude, that brief treatment with topical vasodilators significantly increase IMA flow. We advocate, that vasodilatation of the IMA with

topical drugs is useful, in case of beating heart surgery where it was anastomosed short after harvesting.

Key words: Coronary Artery Bypass Surgery, Vasospasm, Vasodilatation.

KAYNAKLAR

1. Barner H.B. Technique of myocardial revascularization. In Edmunds LH Jr, ed Cardiac surgery in the adult. New York: McGraw-Hill, 1997:255-94.
2. Reardon MJ, Conklin LD, Reardon PR, Baldwin JC. Coronary artery bypass conduits: review of current status. J Cardiovasc Surg 1997;38:201-9.
3. He G-W. Arterial Grafts for Coronary Artery Bypass Grafting: Biological Characteristics, Functional Classification, and Clinical Choice. Ann Thorac Surg 1999;67:277-84.
4. Cameron AAC, Green GE, Brogno DA, Thornton J. Internal thoracic artery grafts: 20-year clinical follow-up. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 188–92.
5. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. N Engl J Med 1986;314:1– 6.
6. Gall Jr S, Lowe JE, Wolfe WG, Oldham Jr HN, Van Trigt 3rd P, Glower DD. Efficacy of the internal mammary artery in combined aortic valve replacement-coronary artery by pass grafting. Ann Thorac Surg 2000;69:524–530.
7. Hennessy TG, Codd MB, Donnelly S, Hartigan C, McCann HA, McCarthy C, Neligan M, Wood AE, Luke D, McGovern E, Aherne T, Sugrue DD. Long-term clinical outcome following coronary artery bypass grafting for isolated stenosis of the left anterior descending coronary artery. Eur Heart J 1998;19:447–457.
8. Jones EL, Lattouf OM, Weintraub WS. Catastrophic consequences of internal mammary hypoperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98: 902–7.
9. He G-W, Angus JA, Rosenfeldt FL. Reactivity of the canine isolated internal mammary artery, saphenous vein, and coronary artery to constrictor and dilator substances: relevance to coronary bypass graft surgery. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12:12–22.

10. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703–7.
11. Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R, et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1988;319:462–7.
12. Nasu M, Akasaka T, Okazaki T, et al. Postoperative flow characteristics of left internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1995;59:154-61.
13. Kitamura S, Seki T, Kawachi K, et al. Excellent patency and growth potential of internal mammary artery grafts in pediatric coronary artery bypass surgery. New evidence for a "live" conduit. *Circulation* 1988 ;78(suppl 1):I129-39.
14. Azariades M, Fessler CL, Floten HS, Starr A. Five-year results of coronary bypass grafting for patients older than 70 years: role of internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1990;50:940-5.
15. Sims FH. A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of arteriosclerosis. *Am Heart J* 1983;105:560– 6.
16. Carpentier A, Guermontprez JZ, Deloche A, Frechette C, Dubost C. The aorto-to-coronary radial artery bypass graft: a technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;16:111–21.
17. Pym J, Brown PM, Charrette EJP, Parker JO, West RO. Gastroepiploic–coronary anastomosis: a viable alternative bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:256–9.
18. Puig LB, Ciongolli W, Cividanes GVL, et al. Inferior epigastric artery as a free graft for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:251–5.
19. Buche M, Schoevaerdt JC, Louagie Y, et al. Use of the inferior epigastric artery for coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:665–70.
20. Edwards WS, Lewis CE, Blakeley WR, Napolitano L. Coronary artery bypass with internal mammary and splenic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;15:35–9.
21. Mills NL, Dupin CL, Everson CT, Leger CL. The subscapular artery: an alternative conduit for coronary bypass. *J Card Surg* 1993;8:66–71.

22. Shatapathy P, Aggarwal BK, Punnen J. Inferior mesenteric artery as a free arterial conduit for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:210–1.
23. Tatsumi TO, Tanaka Y, Kondoh K, et al. Descending branch of lateral femoral circumflex artery as a free graft for myocardial revascularization: a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:546–7.
24. Buxton BF, Chan AT, Dixit AS, Eizenberg N, Marshall RD, Raman JS. Ulnar artery as a coronary bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1020–4.
25. Lytle BW, Cosgrove DM, Ratliff NB, Loop FD. Coronary artery bypass grafting with the right gastroepiploic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:826–31.
26. Suma H, Wanibuchi Y, Terada Y, Fukuda S, Takayama T, Furuta S. The right gastroepiploic artery graft: clinical and angiographic midterm results in 200 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:615–23.
27. Grandjean JG, Boonstra PW, Heyer P, Ebels T. Arterial revascularization with the right gastroepiploic artery and internal mammary arteries in 300 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1309–16.
28. Van Son JA, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703–7.
29. Dignan RJ, Yeh T, Dyke CM, et al. Reactivity of gastroepiploic and internal mammary arteries: relevance to coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:116–22.
30. Chardigny C, Jebara VA, Acar C, et al. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary artery and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation* 1993;88(Suppl II):II-115–27.
31. He G-W, Yang C-Q. Comparison among arterial grafts and coronary artery. An attempt at functional classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:707–15.
32. He G-W, Yang C-Q, Starr A. An overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:676– 83.

33. He G-W, Acuff TE, Yang C-Q, Ryan WH, Mack MJ. Functional comparison between the human inferior epigastric artery and internal mammary artery: similarities and differences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:13–20.
34. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1999;67:878–88.
35. Acar C, Jebara V, Pagny JY, et al. Five-year results of coronary artery bypass grafting using radial artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;116:981-9.
36. He G-W, Yang C-Q. Radial artery has higher receptorselective contractility but similar endothelium function compared to mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1346–52.
37. Suma H. Spasm of the gastroepiploic artery graft. *Ann Thorac Surg* 1990;49:168–9.
38. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:652– 60.
39. Grondin CM, Thornton JC. The natural history of saphenous vein grafts in *Coronary Artery Graft Disease* ed Lüscher TF, Turina M, Braunwald E, Zürich: Springer-Verlag 1986: 1-25
40. Pompilio G, Rossoni G, Alamanni F et al. Comparison of endothelium-dependent vasoactivity of internal mammary arteries from hypertensive, hypercholesterolemic and diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1290-7.
41. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5±12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248-258.
42. Barner HB, Sundt 3rd TM. Multiple arterial grafts and survival. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:501–505.
43. Rizzoli G, Schiavon L, Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery (IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA graft? A meta-analysis approach. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2002;22: 781–786.
44. Lytle BW, Arnold JH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:855–72.

45. Bonacchi M, Prifti E, Maiani M, Giunti G, Leacche M. Skeletonized bilateral internal mammary arteries for non-elective surgical revascularization in unstable angina. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Jul;28(1):120-6.
46. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H. Bilateral versus unilateral internal mammary revascularization in patients with diabetes. *Circulation* 2003;108:1343-9.
47. Sarabu MR, JA, Fass A, Reed GE. Early postoperative spasm in left internal mammary bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1987;44:199-200.
48. Nili M, Stamler A, Sulkes J, Vidne BA. Preparation of the internal thoracic artery by vasodilator drugs: is it really necessary? A randomized double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:560-563.
49. Canzer CC, Dame NA. Ultrasonic assessment of internal thoracic artery graft flow in the revascularized heart. *Ann Thorac Surg* 1994;58:135±138.
50. Cooper GJ, Wilkinson GAL, Angelini GA. Overcoming perioperative spasm of the internal mammary artery Which is the best vasodilator? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:465±468.
51. Jett GK, Guyton RA, Hatcher CR Jr, Abel PW. Inhibition of human internal mammary artery contractions. An in vitro study of vasodilators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 977–82.
52. Frierson JH, Bigelow JC, Duke DJ, Mahoney TM, Dimas AP. Treatment of perioperative mammary artery spasm with nifedipine. *Am Heart J* 1993;125:884-886.
53. He GW, Rosenfeldt FL, Buxton BF, Angus JA. Reactivity of human isolated internal mammary artery to constrictor and dilator agent. *Circulation* 1989;80:141-150.
54. Sasson L, Cohen AJ, Hauptman E, Schachner. Effect of topical vasodilators on internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 494–6.
55. Yavuz S, Celkan A, Göncü T, Türk T, Ozdemir IA. Effect of papaverine applications on blood flow of the internal mammary artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001;7:84-8.

56. Cameron AAC, Green GE, Brogno DA, Thornton J. Internal thoracic artery grafts: 20-year clinical followup. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:188–92.
57. Tabel Y, Hepağuşlar H, Erdal C, Çatalyürek H, Açikel Ü, Elar Z, Aslan Ö. Diltiazem provides higher internal mammary artery flow than nitroglycerin during coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:553-559.
58. Shapira OM, Alkon JD, Macron DS, Keaney JF Jr, Vita JA, Aldea GS, Shemin RJ. Nitroglycerin is preferable to diltiazem for prevention of coronary bypass conduit spasm. *Ann Thorac Surg* 2000;70:883-8; discussion 888-9.
59. Izzat MB, West RR, Ragoonanan C, Angelini GD. Effect of systemic vasodilators on internal mammary artery flow Implications for postoperative treatment after myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:82–5.
60. 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;71:138–41.
61. Chanda J, Canver CC. Reversal of preexisting vasospasm in coronary artery conduits. *Ann Thorac Surg* 2001;72:476-80.
62. Singh RN, Sosa JA. Internal mammary artery: a “live” conduit for coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 936–8.
63. Hillier C, Watt PA, Spyt TJ, Thurston H. Contraction and relaxation of human internal mammary artery after intraluminal administration of papaverine. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 1033–7.
64. 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: 1440–7.
65. Dregelid E, Herdal K, Andersen KS, Stangeland L, Svendsen E. Dilatation of the internal mammary artery by external papaverine application to the pediclean improved method. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:158–63.
66. Huddleston CB, Stoney WS, Alford WC Jr, et al. Internal mammary artery grafts: technical factors influencing patency. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 543–9.

67. Rankin JS, Newman GE, Bashore TM, et al. Clinical and angiographic assessment of complex mammary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 832–46.
68. Mills NL, Bringaze WL III. Preparation of the internal mammary artery graft Which is the best method? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 73–9.
69. Magee MJ, Edgerton JR. Beating heart coronary artery bypass: operative strategy and technique. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Jan;15(1):83-91.
70. Tatar H, Cicek S, Suer H, Yilmaz AT, Ozturk OY, Narbay RD. Use of topical sodium nitroprusside to relieve perioperative spasm of the internal mammary artery: a word of caution [Letter]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:387.
71. 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.
72. Huddart H, Saad KHM. Papaverine-induced inhibition of electrical and mechanical activity and calcium movements of rat ileal smooth muscle. *J Exp Biol* 1980;86:99-114.
73. He GW, Rosenfeldt FL, Angus JA. Pharmacological relaxation of the saphenous vein during harvesting for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1210-7.
74. He GW, Yang CQ. Use of verapamil and nitroglycerine solution in preparation of radial artery for coronary grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:610-4.
75. Tanaka KA, Szlam F, Katori N, Tsuda A, Levy JH. A in vitro effects of antihypertensive drugs on thromboxane agonist (U46619)-induced vasoconstriction in human internalmammary artery. *Br J Anaesth* 2004;93:257-62.
76. Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R, et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Eng J Med* 1988; 319: 462–7.
77. Hannes W, Seitelberger R, Christoph M, Keilich M, Kulinna C, Holubarsch C, Fasol R. Effect of peri-operative diltiazem on myocardial ischemia and

- function in patients receiving mammary artery grafts. *Eur Heart J* 1995;16:87–93.
78. Liu JJ, Johnston CI, Buxton BF. Synergistic effect of nisoldipine and nitroglycerin on human internal mammary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:434–40.
 79. Shapira OM, Xu A, Vita JA, Aldea GS, Shah N, Shemin RJ, Keaney JF. Nitroglycerin is superior to diltiazem as a coronary bypass conduit vasodilator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:906–11.
 80. He GW, Shaw J, Yang CQ, Hughes C, Thomson D, McCaughan B, Hendle PN, Baird DK. Inhibitory effects of glyceryl trinitrate on alpha-adrenoceptor mediated contraction in the human internal mammary artery. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:236–43.