

İntimal Hiperplazisinin Önlenmesinde Felodipinin Rolü

Jehat Kutlay, Semih Aydınтуğ, Ergün Erdem, Uğur Kuşbaşıoğlu, İbrahim Ceylan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Periferik vasküler rekonstrüksiyonda cerrahi tedavinin başarısını azaltan nedenlerden biri greftte postoperatif dönemde gelişen intimal hiperplazidir.

Literatürde intimal hiperplaziyi önlemek amacıyla aspirin ve diğer non-steroid antiinflatuar ilaçlar, dipiridamol, heparin, konverting enzim inhibitörleri, eikosopentanoik asit ve kalsiyum kanal blokörlerinin kullanıldığı çok sayıda deneysel ve klinik araştırma mevcuttur. Biz bu çalışmada periferik vasküler seçiciliği miyokarda kıyasla 100 kat daha fazla olduğu öne sürülen dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörü olan felodipinin (PLENDİL) köpeklerde otojen ven pypass girişiminden sonra gelişen intimal hiperplaziyi önlemede etkinliğini araştırdık. Sonuçta felodipinin venoarteriyel rekonstrüksiyon sonrasında erken dönemde başlanmak koşuluyla intimal hiperplaziyi önlemede etkili olduğu kanısına vardık.

SUMMARY

Role of Felodipine in Reduction of Intimal Hyperplasia

One of the factors which decrease the long term success of peripheric vascular surgery is postoperative intimal hyperplasia in graft. There are a lot of literature on which aspirin, other non-steroid antiinflammatory drugs, dypridamole, heparin, converting enzym inhibitors, eicosopentanoik acid and calcium channel blockers that can be used for inhibition of graft intimal hyperplasia. In this report we tried to show the inhibition effect of felodipin (PLENDİL) which is an selective peripheric calcuim channal blockers on dogs that received autogenous vein bypass. We concluded that felodipin can be used in early treatment of venoarteriel reconstructive surgery to inhibit intimal hyperplasia.

GİRİŞ

Günümüzde periferik tıkalıcı arter hastalıklarında rekonstrüktif vasküler girişimler yaygın olarak uygulanmaktadır. Gelişen operatif teknikler, greft prezervasyonu, daha kaliteli sentetik greftlerin varlığı, sistemik hastalıkların daha başarılı tedavisi ve etkin medikasyon sonucu cerrahi tedavi yöntemlerinin başarı oranları giderek artmıştır. Periferik rekonstrüksiyonlarda bugün en çok tercih edilen greft otojen ven greftle-

ridir. Ancak otojen ven greft bypass girişimlerinde bile birinci yıl sonundaki greft tıkanıklığı oranı % 20-50 arasındadır (3, 8). Vasküler rekonstrüksiyonlarda başarısızlık nedenleri arasında teknik hatalar, greft trombojenisitesi, düşük kan akımı ve kötü runoff, hiperkoagülobilite ve komplians uyumsuzlukları sayılabilir. Postoperatif dönemde gelişen lümenal darlık ve trombozun nedenlerinden biri de intimal hiperplazidir (1, 10, 11). Tüm rekonstrüktif girişimler, ister

direkt olarak tıkalı segmente yönelik olsun (endarterektomi, anjioplasti gibi), ister bypass tekniği olsun (ven veya prostetik greft ile) vasküler hasara ve yara iyileşmesine yol açarlar (9). Yapılan deneysel çalışmalarda endotel hasarının hemen anastomoz işlemi sırasında başladığı, endotelial devamlılığın ise 2. hafta sonunda oluştuğu gösterilmiştir (1-5, 9, 10). Genel olarak intimal hiperplazi, otojen ven greftlerinde prostetik greftlere, uç-uca ve proksimal anastomozlarda uç-yan ve distal anastomozlara oranla daha az görülmektedir (3, 6, 7, 8). İntimal hiperplazi gelişiminin patofizyolojisinde greftteki kompians uyumsuzluğu, duvar geriliminin düşük olması, kan akımı türbülansı gibi hemodinamik faktörlerin yanısıra düz kas hücre mitojenleri ve düz kas hücresinin fibroblastoid metamorfogenezi öne sürülmektedir (1, 3, 5, 8, 9, 11).

İntimal hiperplazinin önlenmesi amacıyla çok sayıda deneysel çalışmada asetil salisilik asit, dipiridamol, eikosopentanoik asit + dokosahekzanoik asit, heparin, angiopeptin, converting enzim inhibitörü ve kalsiyum kanal blokörleri (verapamil) ve nifedipin kullanılmıştır (1, 2, 4, 5, 7, 9, 10).

Biz bu araştırmada miyokarda nazaran periferik vasküler seçici etkinliğinin 100 kat daha fazla olduğu öne sürülen dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörü olan felodipinin (PLENDİL) (12) otojen ven bypass girişiminden sonra gelişen intimal hiperplaziyi önlemedeki etkinliğini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Herbiri 10 erişkin köpekten oluşan kontrol ve tedavi grubundaki toplam 20 köpek çalışmaya dahil edildi. Köpeklerde intravenöz sodyum pentobarbital (10 mg/kg) anestezisini takiben boynun sağ tarafına yapılan 10 cm. uzunluğundaki longitudinal insizyonla vena jugularis externa ve arteria carotis communis prepare edildi. Vena jugularis externadan, önce distali, daha sonra proksimali klempe edilip bağlandıktan sonra 2 cm. uzunluğunda segment çıkarıldı. Daha sonra arte-

ria carotis communis askıya alındı. Önce proksimali, daha sonra distali vasküler klempe klempe edilip 2 cm. uzunluğunda arteriyel segment çıkarıldı. Vena jugularis externadan alınan 2 cm. uzunluğundaki ven grefti arteria carotis communise reverse end-to-end şeklinde 6/0 monofilaman polypropylene sütürlerle anastomoz edilerek arter deklemped edildi. Arteriyel akım ile devamlılığın kontrolü ve hemostazı takiben tabakalar anatomik planda kapatıldı. Ameliyat sonrası dönemde bütün köpekler enteral yolla beslendiler. Postoperatif 12. saatten başlamak üzere 6 ay süreyle tedavi grubundaki hayvanlara günde 5 mg. felodipin (PLENDİL) oral yolla verildi. Kontrol grubuna ise herhangi bir medikasyon uygulanmadı. Postoperatif 6. ay sonunda genel anestezi altında ven grefti, proksimal ve distalde birer cm. lik arteria carotis communis segmentleri ile birlikte çıkarıldı. Çıkarılan materyal % 0.9 NaCl solüsyonu ile irriged edilerek % 10 formalinle tespit edildi ve parafin bioklara gömüldü.

Preparatlar, hematoksilen-eozin ve orsein ile boyanarak ışık mikroskopsunda incelendi. Transvers olarak alınan kesitlerde intima ve media kalınlıkları oküler mikrometre ile ölçüldü. Ven greftinin proksimal, orta ve distal bölümleri incelenerek tüm hayvanlarda en fazla intimal hiperplazinin oluştuğu distal örneklemeler dikkate

Tablo 1. Kontrol grubu (n= 10 köpek)

	İntima (mikrometre)	Media (mikrometre)	İntima/Media oranı
1. köpek	500	600	0.83
2. köpek	570	760	0.75
3. köpek	400	550	0.73
4. köpek	550	650	0.84
5. köpek	420	530	0.79
6. köpek	550	690	0.80
7. köpek	620	820	0.71
8. köpek	450	600	0.75
9. köpek	500	650	0.77
10. köpek	480	640	0.75

Tablo 2. Tedavi (Felodipin) grubu (n=10 köpek)

	İntima (mikrometre)	Media (mikrometre)	İntima/Media oranı
1. köpek	150	500	0.30
2. köpek	190	380	0.50
3. köpek	100	450	0.22
4. köpek	300	600	0.50
5. köpek	220	450	0.49
6. köpek	100	400	0.25
7. köpek	280	650	0.43
8. köpek	160	560	0.29
9. köpek	130	520	0.25
10. köpek	220	400	0.55

alındı. Transvers kesitlerin alınması sırasında açılanmadan doğabilecek kalınlık farklarını ortadan kaldırmak amacıyla her preparatta intima/media oranları hesaplandı.

Kontrol ve tedavi gruplarında elde edilen sonuçlar student's t testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Kontrol grubundaki köpeklerde intima kalınlıkları 400 mikrometre ile 620 mikrometre arasında ölçüldü ve ortalama intima kalınlığı 504 mikrometre olarak hesaplandı. Bu gruptaki media kalınlıkları 380-650 mikrometre arasında ölçüldü. Ortalama media kalınlığı 491 mikrometre olarak hesaplandı. Tedavi grubu için intima ve media kalınlık ölçümlerine dayanarak hesaplanan ortalama intima/media oranı 0.378 (0.220-0.550) idi. Tedavi grubundaki köpeklere ait intima ve media değerleri ile intima/media oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Her iki grup arasında intima, media ve intima/media oranları student's t testi ile karşılaştırıldığında tedavi grubundaki intima kalınlıklarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu saptandı ($p < 0.001$). Yine iki grup arasında media kalınlığı karşılaştırıldığında tedavi grubundaki media kalınlığının kontrol grubundakinden an-

lamlı bir şekilde daha az olduğu görüldü ($p < 0.002$). Kontrol ve tedavi grupları arasında intima/media oranları karşılaştırıldığında tedavi grubundaki intima/media oranı kontrol grubundaki intima/media oranından anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, deneysel otojen ven bypass prosedürü sonrası gelişen intimal hiperplazinin bir kalsiyum kanal blokörü olan felodipin (PLENDİL) ile azaltılabileceğini göstermeyi amaçladık. Periferik tıkaçıcı arter hastalıklarının tedavisinde bugün ulaşılan ileri biyoteknolojik olanaklar, predispozisyon oluşturan sistemik hastalıkların etkin medikal tedavisi, ileri tanı ve takip yöntemleri, cerrahi tedavinin başarısını artırmıştır. Son yıllarda periferik vasküler rekonstrüksiyonlardan sonra oluşan ve lümenal darlık ve tromboza neden olan intimal hiperplazinin önlenmesine yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır. İntimal hiperplazi, literatürde ilk kez 1955 yılında Barker ve arkadaşları tarafından endarterektomi yapılan 5 hastada bildirilmiştir (1). Arteria carotise ait intimal hiperplazi gelişimi ise ilk kez 1976'da Stoney ve arkadaşları tarafından arteria carotise endarterektomi yapılan ve rekürren stenoz gelişen 29 hastada bildirilmiştir (13).

İntimal hiperplazi, vasküler rekonstrüksiyonlarda otojen ven greftinin alınması, hazırlanması ve anastomozun yapılması esnasında endotelial dökülme ile tetiklenir. Tetikleme mekanizması ile ilgili değişik teoriler öne sürülmüştür. Yapılan deneysel çalışmalarda, damar duvarının düşük gerilimi, venoarteriyel greftlerin komplike uyumsuzluğu, kan akımının türbülans ve düşük akım hızı, intimal hiperplazi gelişimine neden olduğu öne sürülen hemodinamik faktörlerin başlıcalarıdır.

İntimal hiperplazi gelişiminde hemodinamik faktörlerin yanısıra sorumlu oldukları öne sürülen mitojen ve sitokinlerle ilgili patofizyolojik mekanizmalar şöyle özetlenebilir:

Otojen ven greftinin maruz kaldığı cerrahi ıvmaya bağlı endotelial yapı ve fonksiyon yığı greft yüzeyinin trombojenitesini artırarak imer trombotik olayı başlatır. Bulkley ve arkadaşları aorto-coroner greft uygulanan 100 hastanın postmortem incelenmesinde intimal trombusün konsantrik fibröz plağa (intimal hiperplazi) dönüştüğünü ve zamanla aterosklerozdaki öpük hücrelerinin" yerleştiğinin ileri sürmüşlerdir (14).

Aktive trombositlerce salınan "platelet derived growth factor" (PDGF) mediadaki düz kas iresine yüksek afinite ile bağlanarak bu hücrelerin proliferasyonunu başlatır (1).

Aspirin ve diğer non-steroid antiinflatuar açlar trombosit siklooksijenazını irreversible olarak asetilliyerek, dipiridamol ise c-AMP arıtırıp primer adhezyon ve sekonder agregasyonu aler. Her iki ilacın otojen ven ve prostetik greftin açık kalma süresini uzattığı genel olarak kabul edilmekle birlikte intimal hiperplazi oluşumunu önlemedeki etkinlikleri tartışmalıdır (5). Metke ve arkadaşları (4) köpeklerde otojen ortocoroner bypass modelinde, Doblin ve arkadaşları (7) ise yine köpeklerde femoral bypass modelinde aspirin+dipiridamol tedavisinin intimal hiperplazi gelişimini belirgin olarak alttığını bildirmişlerdir.

De Campli ve arkadaşları ise hiperkolestererik köpeklerde venoarteriyel greft modelinde spirin, dipiridamol ve aspirin+dipiridamol tedavisinin greft oklüzyonu ve intimal hiperplaziyi önlemede etkisiz olduğunu öne sürmüşlerdir (2). Dolaşımdaki monositlerde bulunmayıp endotelial hasarı takiben aktive makrofajların macrophage derived growth factor (MDGF) alınımı ile düz kas hücresi ve fibroblastların proliferasyonuna, fibroblast growth faktör yarılımıyla da bu hücrelerin mediadan intimaya migrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (16).

Castellarnau ve arkadaşları, köpeklerde oluşturdukları otojen venoarteriyel greft modelinde, ven greftinin normal venlerde olduğu gibi artere kıyasla daha az miktarda prostasiklin (PG12)

salgıladığını, cerrahi travmaya ikincil olarak greftte prostasiklin/tromboksan A2 (TXA2) oranının azalmasının trombosit adhezyon ve agregasyonu yoluyla intimal hiperplaziye neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (3).

Angelini ve arkadaşları ven greftlerinden intraoperatif hazırlığında greftin manuplasyonundan kaynaklanan endotel hasarının, anastomoz sonrası arteriyel basıncın oluşturacağı hasardan daha fazla olduğunu ve bu hasarın trombosit aktivasyonuna karşı prostasiklin ve endothelium derived relaxing factor (EDRF) salınımını bozduğunu bildirmişlerdir (8).

Damar duvarında, hücre membranına bağlı olarak bulunan angiotensin-converting enzimi de vasküler cerrahi girişimlerden sonra oluşan düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks sentezinin yol açtığı intimal hiperplazi sorumlu tutulmaktadır (10). Powell ve arkadaşları, sıçanlarda oluşturdukları vasküler hasar modelinde converting enzim inhibitörü kullanarak, muhtemelen angiotensin I'in aktif olan angiotensin II'ye dönüşümünü engelleyerek intimal hiperplaziyi önlediklerini göstermişlerdir (17).

Literatürde heparinin intimal hiperplazi gelişimini önlediğine dair yayınlar mevcuttur (9, 18,19). Muhtemelen endotel hücresi tarafından da salgılanan heparin bir taraftan endotel regenerasyonunu stimule ederken diğer taraftan düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu baskılamakta ve ayrıca perisellüler matriks sentezini azaltmaktadır (9, 17, 18, 20).

Aterosklerozun incelendiği çok sayıda deneysel araştırmada kalsiyum kanal blokörlerinin antiaterojenik etkinliği olduğu bildirilmiştir. Vasküler hasar oluşturularak yapılan çok sayıda araştırmada kalsiyum kanal blokleri kullanımının intimal hiperplazi oluşumunu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu etkinin mekanizması henüz aydınlatılabilmiş değildir (5, 21, 22).

El Sanadiki ve arkadaşları, kalsiyum kanal blokörlerinin, trombositlerin endotel hasarını takiben açığa çıkan subendotelial kollajen ile te-

ması sonrasında oluşan agregasyonları inhibe edip damar duvarına gire PDGF miktarını azaltarak intimal hiperplaziyi önlediğini öne sürmüşlerdir (5). Jackson ve arkadaşları ise kalsiyum kanal blokörlerinin düz kas hücre proliferasyonu nu hücre siklusunu Go/G1 fazında bloke ederek intimal hiperplaziyi önlediklerini savunmaktadır (22). Diğer bir araştırmada kalsiyum kanal blokörlerinin, intimal hiperplaziyi önlemedeki etkisinin, hücre duvarındaki yavaş kalsiyum kanallarının inhibisyonu ve direkt reseptör blokajı yoluyla da olabileceği bildirilmiştir (23, 24).

Biz bu çalışmada, miyokarda kıyasla preferik vasküler yapılarda 100 kat daha fazla seçici etkinliğe sahip dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü olan felodipini kullandık (12). Literatürde, intimal hiperplaziyi önlemek amacıyla felodipinin kullanıldığına dair bir yayına rastlamadık. Çalışmamızın sonucunda periferik vasküler rekonstrüksiyonlarda felodipinin intimal hiperplaziyi önlemede etkili olduğunu gösterdik. Ancak felodipinin söz konusu etkisinin yukarıda değinilen mekanizmalarla mı, yoksa başka bir mekanizmayla mı olduğunun anlaşılabilmesi daha ileri ve detaylı araştırmaları gerektirmektedir.

Özet olarak biz periferik vasküler rekonstrüksiyonlarda intimal hiperplaziyi önlemede felodipinin (PLENDİL) yararlı olacağı ve bu yolla cerrahi tedavinin başarısını artıracığı kanısına vardık.

KAYNAKLAR

- Chervu A, Moore WS. Overview of Intimal Hyperplasia. Surg Gynecol Obst 1990; 171: 433-447.
- DeCampi WM, Koşek JC, Mitchell RS, Handen CE, Miller DC. Effects of aspirin, dipyridamole, and cod liver oil on accelerated myointimal proliferation in canine veno-arterial allografts. Ann Surg 1988; 208: 746-754.
- Castellarnau CD, Cullare C, Lopez S, Bonnin O, Montesinos A, Guid M, Rutland MLL. Prostacyclin and thromboxane production by autogenous femoral veins grafted into the arterial circulation of the dog. Thromb Haemost 1989; 5: 279-285.
- Meike MP, Faco JTL, Fuster V, Josa M, Kaye MP. Reduction of intimal thickening in canine coronary bypass vein grafts with dipyridamole and aspirin. Am J Cardiol 1979; 43: 1144-1148.
- El-Sanadiki MN, Cross KS, Murray JJ, Schuman RW, Mika E, McCann RL, Hagen PO. Reduction of intimal hyperplasia and enhanced reactivity of experimental vein bypass grafts with Verapamil treatment. Ann Surg 1990; 212: 87-96.
- Berguer R, Higgins RF, Reddy DJ. Intimal hyperplasia. An experimental study. Arch Surg 1980; 115: 332-335.
- Dorbin PB, Littoop FN, Golan J, Blakeman B, Fareed J. Mechanical and histologic changes in canine vein grafts. Surg Res 1988; 44: 259-265.
- Angelini GD, Bryan AJ, Williams HMJ, Morgan R, Newb AC. Distention promotes platelet and leucocyte adhesion and reduces short-term patency in pig arteriovenous bypass grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 433-439.
- Clowes AW, Reidy MA. Prevention of stenosis after vascular reconstruction: Pharmacologic control of intimal hyperplasia-A review J Vasc Surg 1991; 13: 885-891.
- Calcagno D, Conte JV, Howell MH, Foegh ML. Peptide inhibition of neointimal hyperplasia in vein grafts. J Vasc Surg 1991; 13: 475-479.
- Sotturrai VS, Yao JST, Flinn WR, Batson RC. Intimal hyperplasia and neointima: An ultrastructural analysis of thrombosed grafts in humans. Surgery 1983; 93: 809-817.
- Ljung B. Vascular selectivity of felodipine. Drugs 1985; 29 (suppl 2): 46-58.
- Stoney RJ, String ST. Recurrent carotid stenosis. Surgery 1976; 80: 705-710.
- Cambria RP, Abbott WM. Translocated autogenous vein grafts. In Rutherford RB (ed): Vascular surgery. 3rd Ed Philadelphia. W.B. Saunders. Co. 1989 425-434.
- McCann RL, Hagen PO, Fuchs JCA. Aspirin and dipyridamole decrease intimal hyperplasia in experimental vein grafts. Ann Surg 1980; 191: 238-243.
- Leibovich SJ, Ross RA. A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. Am J Pathol 1976; 84: 501-513.
- Powell JS, Clozel J-P, Müller RKM, Kuhn H, Hefti F, Hsiao M, Baumgartner HR. Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. Science 1989; 245: 286-288.
- Clowes AW, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. IV heparin inhibits rat smooth muscle mitogenesis and migration. Circ Res 1986; 58: 839-845.
- Clowes AW, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. II. Inhibition of smooth muscle growth by heparin. Lab Invest 1985; 52: 611-616.
- Snow AD, Bolender RP, Wight TN, Clowes AW. Heparin modulates the composition of the extracellular matrix domain surrounding arterial smooth muscle cells. Am J Pathol 1990; 137: 313-330.
- Schlant RC, King III SB. Usefulness of calcium entry blockers during and after percutaneous transluminal coronary artery angioplasty. Circ Suppl IV 1989; 80: 88-92.
- Jackson CL, Bush RC, Bowyer DE. Mechanism of antiproliferative action of calcium antagonists. Atherosclerosis 1989; 80: 1-26.

23. Barnathan ES. Addinizio VP. Shattil SJ. Interaction of Verapamil with human platelet alpha-adrenergic receptors. Am J Physiol 1982; 242: H19-H23.
24. Karliner JS. Motulsky HJ. Dunlap J. Verapamil competitively inhibits alpha-adrenergic and muscarinic but not beta-adrenergic receptors in rat myocardium. Cardiovasc Pharmacol 1982; 4: 515-520.

Yazışma Adresi

Dr. Jehat Kutlay

Ankara Tıp Fakültesi Genel Cerrahi

Anabilim Dalı, Ankara