

Periaortik Yağ Dokusu Gerçekte Sadece Yağ Dokusu mudur?

Is Periaortic Fat Pad Only Adipose Tissue?

Hasan Sunar¹, Serpil Taş¹, Mustafa Çıkrıkçıoğlu², Gülara Hüseyinova³, Enver Duran⁴

¹ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹ Department of Cardiovascular Surgery, Kosuyolu Heart Center, Kartal, Istanbul, Turkey

² Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Geneva Üniversite Hastanesi, Geneva, İsviçre

² Department of Cardiovascular Surgery, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland

³ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

³ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

⁴ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

⁴ Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada periaortik yağ dokusu rezeksiyonunun postoperatif atriyal fibrilasyon gelişiminde etkili olabileceği hipotezinin morfolojik dayanağını değerlendirmek üzere periaortik dokunun histolojisi elektron mikroskopisiyle incelendi.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya koroner baypas operasyonu uygulanan 20 erkek hasta alındı. Yaş ortalaması 56.4 ± 7.3 yıl idi. Arteriyel kanülasyon, aort kökü, kardiopleji iğnesi ve safen greft anastomoz bölgelerinden periaortik doku örnekleri ayrı ayrı serum fizyolojik içine alındı. Üç farklı bölgeden alınan doku örnekleri gerekli hazırlık sonrası elektron mikroskopta incelendi.

Bulgular: Doku örneklerinin miyelinize, nonmiyelinize sinir lifleri, glial hücreler, sinir hücreleri ve sinaptik terminaller içerdiği görüldü. Sinir dokusu saptanmayan segment yoktu. Altı (%33) olguda postoperatif atriyal fibrilasyon görüldü. Medikal tedavi ile sinüs ritmine dönüş sağlandı.

Sonuç: Periaortik yağ dokusu sinir dokusundan zengindir. Bu dokunun rezeksiyonu periaortik sinir dokusunun da zarar görmesine ve kalbin parasempatik inervasyonunun zayıflamasına neden olabilir. Rezeksiyonun atriyal fibrilasyon gelişimine katkısı tam olarak bilinmemekle beraber zorunlu olmadıkça rezeksiyondan kaçınılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Torasik cerrahi; atriyal fibrilasyon; mikroskopi, elektron, taramalı geçirimli; otonom yollar.

Geliş Tarihi: 14.06.2012 • **Kabul Tarihi:** 26.06.2012

ABSTRACT

Introduction: The histology of periaortic tissue was examined by electron-microscope to assess the hypothesis whether resection of tissue to be effective in the development of postoperative atrial fibrillation.

Patients and Methods: The study consisted of 20 male patients who were scheduled for coronary artery bypass grafting (CABG) with a mean age of 56.4 ± 7.3 years. The periaortic tissue

Yazışma Adresi/
Correspondence

Dr. Serpil Taş

Salih Omurtak Caddesi No: 79 Koşuyolu
İstanbul-Türkiye

e-posta

gezertaserpil@yahoo.com

samples were collected through arterial cannulation, aortic root, cardioplegia needle and aorta-saphenous vein anastomosis areas into saline-filled tubes. Electron-microscopic examination was revealed after preparation of the samples.

Results: The histology of tissue samples consists of myelinated and unmyelinated nerve fibers, glial cells and synaptic terminals. All the segments of tissue include nerve cells. Transient atrial fibrillation was developed in 6 (33%) patients and returned to normal sinus rhythm with medical therapy.

Conclusion: Periaortic adipose tissue is rich in nerve cells. The resection of this tissue may cause the reduction of parasympathetic innervation of the heart by damaging the periaortic nerve cells. Although the causal mechanisms for development of atrial fibrillation is still unclear, avoiding from resection of periaortic mass could be more appropriate unless there are compelling.

Key Words: Thoracic surgery; atrial fibrillation; microscopy, electron, scanning transmission; autonomic pathways.

Received: 14.06.2012 • Accepted: 26.06.2012

Kosuyolu Kalp Derg 2012;15(2):55-59 • doi: 10.5578/kkd.3862

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon açık kalp cerrahisi sonrası sık karşılaşılan komplikasyonlardandır. Açık kalp cerrahisi geçiren olguların %20-50'sinde postoperatif dönemde atriyal fibrilasyon gelişir⁽¹⁾. İleri yaş, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periferik arter hastalığı, beta-bloker kesilmesi, sol atriya-mun genişlemesi gibi faktörler etiyolojiye yönelik birçok çalışmada ortak olarak saptanan faktörlerden bazılarıdır⁽²⁻⁴⁾.

Literatürde postoperatif atriyal fibrilasyonu açıklamaya yönelik ilginç yaklaşımlar içeren çalışmalar da mevcuttur. Asendan aorta üzerinde bulunan yağ dokusunun cerrahi manipülasyon gereği rezeke edilmesinin postoperatif atriyal fibrilasyon nedenlerinden biri olduğu Davis ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür⁽⁵⁾. Çalışmamızda bu hipotezin morfolojik dayanağını değerlendirmek amacıyla asendan aortanın hazırlanması sırasında çıkarılan periaortik dokunun histolojisi elektron mikroskopisiyle incelendi.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya koroner baypas operasyonu uygulanan 20 hasta alındı. Hastaların hepsi erkekti.

Cerrahi Teknik

Hastalara premedikasyon olarak 0.1 mg/kg morfin sülfat ve 0.3-0.4 mg skopolamin uygulandı. Anestezi endüksiyonu 50 µg/kg fentanil ve 0.8 mg/kg panküronyum ile gerçekleştirildi. Operasyon boyunca oksijen ve sevofluran ile anesteziye devam edildi.

Median sternotomi sonrası internal mamarian arter (IMA) pedikülü ile greft olarak prepare edildi. Asendan aorta ve sağ atriyal kanülasyon uygulandı. Operasyon orta derecede hipotermi ($28 \pm 2^\circ\text{C}$) ve topikal hipotermi ile gerçekleştirildi. Kardiyopulmoner baypas membran oksijenatör (Adult Hollow Fiber Oxygenator, D708 Simplex

III Dideco Inc, Mirandola, Italy) ve roller pompa (Stöckert Inst, München, Germany) ile gerçekleştirildi. Kardiyopleji endüksiyonu aort kökünden soğuk kristalloid kardiyopleji ile sağlandı. Her 20 dakikada bir kardiyopleji uygulaması antegrad olarak tekrarlandı. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında ortalama arter basıncı 60 mmHg'nin üzerinde tutuldu. Distal anastomozların tamamlanmasının ardından aort klempini kaldırdı. Fibrilasyon gelişen olgularda 10-20 joule ile defibrilasyon yapıldı. Proksimal anastomozlar side klempile gerçekleştirildi.

Doku Örneklerinin Alınması

Arteriyel kanülasyon, aort kökü kardiyopleji iğnesi yerleştirilen bölge ve safen greft proksimal anastomoz yerlerinde cerrahi manipülasyonu kolaylaştırmak amacıyla rezeke edilen periaortik doku örnekleri ayrı ayrı serum fizyolojik içine alındı.

Histolojik Değerlendirme

Üç farklı bölgeden rezeke edilen periaortik yağ dokuları %2.5 gluteraldehid solüsyonu ve %1 osmiyum tetroksit ile fikse edildi. Yükselen alkol dereceleriyle dehidrate edilen dokular Epon 812 ile bloklandı. Bloklar Rayehart ultramikrotomla kesildi. Uranil asetat ile boyanan dokuların görünülmesi ZEISS EM 9 ve JEM 100B transmission elektron mikroskoplarında yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 56.4 ± 7.3 yıl idi. Vücut yüzeyleri ortalama $1.76 \pm 0.21 \text{ m}^2$ idi. Yirmi olgunun dokuzunda hipertansiyon, beşinde diabetes mellitus, altısında kronik obstrüktif akciğer hastalığı vardı. On sekiz olgu nitrat, 16 olgu beta-bloker, altı olgu kalsiyum kanal blokeri, dört olgu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanıyordu.

Dört olgu haricinde tüm olgularda internal mammarian arter greft olarak LAD kullanıldı. Ortalama distal anastomoz sayısı 2.2 ± 0.7 (1-4), proksimal anastomoz sayısı 1.4 ± 0.6 (1-3), kardiyopulmoner baypas süresi 67.2 ± 17.2 (30-100) dakika, kros klemp süresi ise 43.7 ± 12.8 (20-70) dakika idi.

Periaortik dokusu kesitlerinin elektron mikroskopik incelemesinde bu dokunun miyelinize ve nonmiyelinize sinir lifleri, gliyal hücreler, sinir hücreleri ve sinaptik terminaller içerdiği görüldü. Bazı kesitlerde miyelin kılıf ile çevrelenmiş sinir lifleri aksonlar, bazı kesitlerde ise sinaptik terminaller oluşturan sinir hücreleri görülmekteydi (Resim 1,2). Örnek alınan her üç segmentte benzer özellikler içeren dokular saptandı. Sinir dokusu saptanmayan segment yoktu.

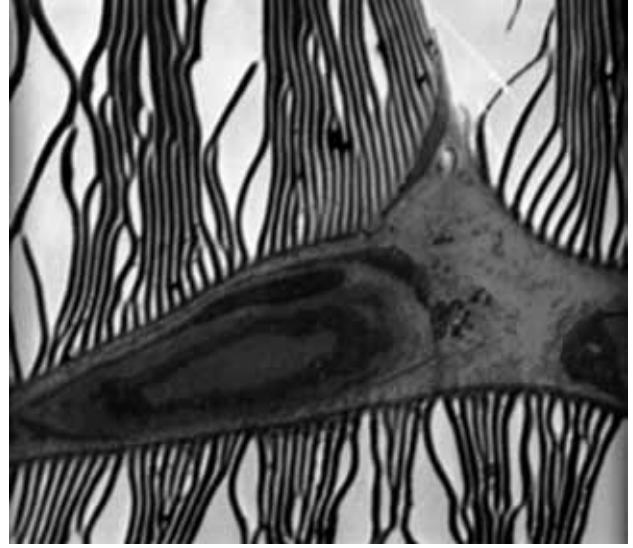
Olgulardan 6 (%33)'sında postoperatif dönemde atriyal fibrilasyon gelişti. Amiodaron tedavisiyle tüm olgularda sinüs ritmine dönüş sağlandı.

TARTIŞMA

Postoperatif atriyal fibrilasyon, ek medikasyonlar, etiyolojiyi araştırmaya yönelik tetkikler ve hastanede kalış süresinin uzaması nedeniyle koroner baypas maliyetini artırmaktadır. Atriyal kontraksiyonların bozulması kardiyak rezervi sınırlı hastalarda hemodinamik sorunlar oluşturabilmektedir. Aritmi ve taşikardiye bağlı çarpıntı hissi nede-



Resim 1. Akson kesitleri.



Resim 2. Sinaptik terminal oluşturan sinir hücresi.

niyle anksiyete ortaya çıkabilir. İntraatriyal trombüs oluşma eğilimi nedeniyle sistemik embolizasyon riski normal bireylere oranla altı kat artmaktadır⁽²⁻⁴⁾. Bütün bu nedenler postoperatif atriyal fibrilasyonun nedenlerinin anlaşılması ve önlenmesine yönelik çabayı provoke etmektedir.

Kalp cerrahisi öncesi ve sonrasındaki olaylar, hasta özellikleri, medikasyonlar ve ameliyat tekniğinin yanı sıra cerrahi manipülasyonlar da postoperatif atriyal fibrilasyona etkileri açısından araştırma konusu olmaktadır. Bu yaklaşımın bir sonucu olarak "Asendan aorta üzerinde bulunan adipoz dokunun kardiyak cerrahi sırasında rezeke edilmesi ya da fazlaca manipüle edilmesi postoperatif atriyal fibrilasyonun tetiklenmesine neden olmaktadır" hipotezi ortaya atılmıştır⁽⁵⁾.

Bu iddia anatomik ve fizyolojik bilgilere dayandırılmaktadır. Kalbin otonom inervasyonu iki kaynaktan gelmektedir. Sempatik inervasyon servikal ve torakal 1-4. sempatik gangliyonların çıkan sinir lifleriyle, parasempatik inervasyon ise nervus vagus aracılığıyla sağlanır. Sempatik ve parasempatik lifler asendan, arkus ve desendan aorta üzerinde bir pleksus ortaya çıkarır. Bu pleksus kalp içinde ya da çevresinde bulunan sinir hücrelerinin birbirleriyle ve üst merkezlerle bağlantısını sağlayan, kavşak görevi gören gangliyonları içermektedir.

Yapılan hayvan ve az sayıda insan çalışmasında bu gangliyonların asendan aorta üzerinde, vena kava superior-asendan aorta ve aorta-ana pulmoner arter arasındaki dokuda yoğun olarak buldukları gösterilmiştir⁽⁶⁻¹⁷⁾. Bu doku kalbin üç epikardiyal yağ yastıkçığından biridir ve "anterior fat pad" olarak tanımlanmaktadır⁽¹¹⁾.

Açık kalp operasyonları sırasında bu gangliyonları içerdiği gösterilmiş periaortik yağ dokusu cerrahi tercih veya zorunluluğa bağlı olarak diseke ya da rezeke edilebilmektedir. Ayrıca, kolaylık ve güvenlik sağlaması amacıyla asendan aorta bir tape ile dönülmekte ve aorta-ana pulmoner arter arasındaki dokunun devamlılığı bozulmaktadır.

Periaortik dokunun çıkartılması burada yer alan nöral ağın zarar görmesine ve buna bağlı olarak postoperatif sempatik hiperaktiviteyi dengeleyecek olan parasempatik inervasyonun zayıflamasına neden olabilir. Parasempatik aktivitenin yenilenmesiyle sempatik aktivite artışı arasındaki kompetisyonun postoperatif atriyal fibrilasyon için tetikleyici olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur⁽¹⁸⁾. Bu kompetisyonun klinik görüntüsü anormal kalp hızı değişkenliğidir. Kalp hızında anormal değişkenlik miyokart enfarktüsü sonrası yeni atriyal fibrilasyon riskini artırmaktadır⁽¹⁹⁾. Preoperatif dönemde kalp hızı değişkenliği daha az olan hastalarda postoperatif atriyal fibrilasyon riski daha düşük bulunmuştur⁽²⁰⁾.

Bununla birlikte bu manipülasyonun yapıldığı tüm hastalarda atriyal fibrilasyon gelişmemektedir. Aort çevresindeki yağ dokusunun eksize edilmesinin postoperatif atriyal fibrilasyon görülme sıklığını etkilemediğini iddia eden bir çalışma da yayınlanmıştır⁽²¹⁾. Buna paralel bir görüş AFIST-III çalışmasında koroner baypas operasyonu sırasında periaortik yağ dokusunun korunmasının parasempatik tonus artışını engellediği ama postoperatif atriyal fibrilasyon sıklığını azaltmadığı şeklinde ifade edilmektedir⁽²²⁾. Ancak AFIST-III'ün bir alt çalışması amiodaron kullanımı ve anteriyor yağ yastıkçığının korunmasının postoperatif atriyal fibrilasyonu önlemede sinerjistik etki sağlayabileceğini telkin etmektedir⁽²³⁾. Periaortik yağ dokusunun rezeke edilmesi postoperatif atriyal fibrilasyon için diğer faktörlerle birlikte kolaylaştırıcı bir faktör olarak kabul edilebilir.

Periaortik dokunun içeriğine ilişkin daha önceki bilgiler genellikle insan otopsi ve kadavra çalışmalarından elde edilmiştir. Bu yönüyle çalışmamızın canlı kişilere ait veriler vermesi nedeniyle önemli olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca, çalışmamızda arteriyel kanülasyon bölgesi, aortik kardiyopleji kanülü bölgesi, proksimal anastomoz alanları ile aort ve pulmoner arter arasında kalan dokuya ait sonuçlar sunulmaktadır. Bu çalışma sonucunda açık kalp cerrahisi sırasında manipüle edilen tüm periaortik bölgelerin eşit oranda ve daima sinir dokusu içerdiği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fuster V, Rydén LE, Cannon DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011;123:e269-367. Epub 2011 Mar 7.
2. Creswell LL. Postoperative atrial arrhythmias: risk factors and associated adverse outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:303-7.
3. Sener E, Göl MK, Yapıcı F, Zorlutuna Y, Tasdemir, Bayazit K. Koroner bypass yapılan olgularda postoperatif dönemde gelişen atriyal fibrilasyonun nedenlerinin araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 1993;6:79-83.
4. Ceyran H, Tezcaner T, Tasdemir K, Emiroğulları ON, Andac MH, Akcalı Y. The effect of metoprolol for preventing atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg* 2003;4:139-43.
5. Davis Z, Jacobs HK, Bonilla J, Anderson RR, Thomas C, Forst W. Retaining the aortic fat pad during cardiac surgery decreases postoperative atrial fibrillation. *Heart Surg Forum* 2000;3:108-12.
6. Pardini BJ, Patel KP, Schmid PG, Lund DD. Location, distribution and projections of intracardiac ganglion cells in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1987;20:91-101.
7. Quigg M. Distribution of vagal afferent fibers of the guinea pig heart labeled by anterograde transport of conjugated horseradish peroxidase. *J Auton Nerv Syst* 1991;36:13-24.
8. Burkholder T, Chambers M, Hotmire K, Wurster RD, Moody S, Randall WC. Gross and microscopic anatomy of the vagal innervation of the rat heart. *Anat Rec* 1992;232:444-52.
9. Yuan BX, Ardell JL, Hopkins DA, Losier AM, Armour JA. Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1994;239:75-87.
10. Gatti PJ, Johnson TA, McKenzie J, Lauenstein JM, Gray A, Massari VJ. Vagal control of left ventricular contractility is selectively mediated by a cranioventricular intracardiac ganglion in the cat. *J Auton Nerv Syst* 1997;66:138-44.
11. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes. The third fat pad. *Circulation*. 1997;95:2573-84.
12. Dickerson LW, Rodak DJ, Fleming TJ, Gatti PJ, Massari VJ, McKenzie JC, et al. Parasympathetic neurons in the cranial medial ventricular fat pad on the dog heart selectively decrease ventricular contractility. *J Auton Nerv Syst* 1998;70:129-41.
13. Tsuboi M, Furukawa Y, Nakajima K, Kurogouchi F, Chiba S. Inotropic, chronotropic, and dromotropic effects mediated via parasympathetic ganglia in the dog heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1201-7.
14. Janes RD, Brandys JC, Hopkins DA, Johnstone DE, Murphy DA, Armour JA. Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. *Am J Cardiol* 1986;57:299-309.
15. Trenin SO. The topographic anatomy of the nerves supplying the human heart. *Morfologiya* 1994;106:101-8. (abstract)
16. Singh S, Johnson PI, Lee RE, Orfei E, Lonchyna VA, Sullivan HJ, et al. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:943-53.

17. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1997;247:289-98.
18. Amar D, Zhang H, Miodownik S, Kadish AH. Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1262-8.
19. Jons C, Raatikainen P, Gang UJ, Huikuri HV, Joergensen RM, Johannesen A, et al. Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study Group. Autonomic dysfunction and new-onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a CARISMA substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:983-90. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01795.x.
20. Kinoshita T, Asai T, Ishigaki T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative heart rate variability predicts atrial fibrillation after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1176-81.
21. Kazemi B, Ahmadzadeh A, Safaei N, Jodati A, Sohrabi B, Afrasiabi A. Influence of anterior periaortic fat pad excision on incidence of postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:1191-6. Epub 2011 Apr 5.
22. White CM, Sander S, Coleman CI, Gallagher R, Takata H, Humphrey C, et al. Impact of epicardial anterior fat pad retention on postcardiothoracic surgery atrial fibrillation incidence: the AFIST-III Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:298-303. Epub 2007 Jan 8.
23. Coleman CI, Kluger J, Dale K, Sander S, Gallagher R, Reinhart K, et al. Impact of amiodarone on the ability of anterior fat pad retention to prevent postcoronary arterial bypass grafting atrial fibrillation incidence: a substudy of the AFIST III (Atrial Fibrillation Suppression Trial III). *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:7-13.