

T1257



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
Başkan: Prof.Dr.Ömer BAYEZİD

# VENTRİKÜL FONKSİYONU NORMAL HASTALARDA GLUTAMAT - ASPARTATLI KARDİYOPELJİ KULLANIMI

T1257/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsa AK

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
Merkez

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Cengiz TÜRKAY

*"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir"*

Antalya, 2000

## TEŞEKKÜR

*“Ventrikül Fonksiyonu Normal Hastalarda Glutamat – Aspartatlı Kardiyopleji Kullanımı”* adlı tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen hocam *Prof. Dr. Ömer BAYEZİD’e*, yetişmemde ve eğitimimde emeği olan hocam *Doç. Dr. Atalay METE’ye*, tez çalışmasının tüm aşamalarında ve basılmasında destek olan tez danışmanım *Yrd. Doç. Dr. Cengiz TÜRKAY’a*, tez çalışmama bilgi ve emekleriyle katkıda bulunan *Op. Dr. İlhan GÖLBAŞI’ya*, ayrıca tüm asistan arkadaşlarıma , hastane personeline , sevgili annem ve babama, tezin yazılmasında ve basımında emeği geçen *Gülizar ERDEM* ve *Dilek ALEVOK’a* sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

*Dr. İsa AK*  
*Antalya, 2000*

## İçindekiler

	<u>Sayfa No :</u>
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
Material ve Metod	28
Bulgular	33
Tartışma	50
Sonuç	56
Özet	57
Kaynaklar	59

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyak operasyonlarda oluşabilen miyokard hasarı, hem erken hem de geç dönem prognozu etkilediği için miyokard hasarına yol açan faktörlerin tanınması ve kontrol edilmesi oldukça önemlidir. Kalbe spesifik izoenzimlerin seri analizleri ile elde edilen sonuçlar, miyokard hasarının uygun olmayan anestezi veya cerrahi yöntemine bağlı olarak cerrahinin herhangi bir döneminde oluşabildiğini, ancak sıklıkla KPB sırasında miyokard korumasının yeterli olmayışından kaynaklandığını göstermektedir. Kardiyak operasyonlarda miyokard hasarı, iki temel mekanizma ile oluşur. Bunlardan birincisi hipoksi, ikincisi ise iskemidir. Kısaca miyokardiyal hipoksi, oksijen sunumunun gereksinime yanıt verememesinden, yani koroner kan akımındaki oksijen içeriğinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda oksidatif metabolizma azalmakta ve anaerobik metabolizma uyarılmaktadır. Miyokardiyal hipoksi sırasında koroner kan akımı bozulmadığından substrat sunumu ve proton atılımı devam edecektir. Böylelikle hidrojen iyon birikimi ve diğer metabolitlerin doku enzim sistemleri üzerindeki inhibitör etkisi azalacaktır. Yüksek enerjili fosfat (Y.E.F.) üretimi ise sınırlı miktarda olmakla birlikte sürecektir. Miyokardiyal iskemi ise, koroner kan akımındaki oksijen miktarının yeterli olmasına karşın akımın kendisinin azalması sonucu gelişebilir. Oksijen sunumundaki azalmanın, metabolik inhibitörlerin uzaklaştırılmasındaki azalma ile birlikte olması, Y.E.F. üretimini daha büyük ölçüde tehlikeye sokacağından iskemik miyokardiyum, hipoksik miyokardiyum'a göre daha kolay hasar görecektir.

Miyokardı korumanın temel prensibi, miyokardın enerji tüketiminin mümkün olan en aza indirilmesidir. Bu amaçla kardiyopleji solüsyonları kullanılır. Kardiyopleji solüsyonları verilerek kalbin durdurulması, böylece enerji ihtiyacının azaltılarak iskemik dönemden en az etkilenmesi sağlanır. İki temel



kardiyoplejik solüsyon çeşidi vardır. Bunlar, kristaloid kardiyopleji ve kan kardiyoplejisi solüsyonlarıdır.

Miyokardiyal korumadaki yetersizlik, önceden enerji açığı veya hipotermik iskemik periyotta glukolizin yetersiz olmasına bağlıdır. Hipotermik iskemi periyodunda; enerji üretimi anaerobik üretimle sınırlıdır. Buna bağlı Krebs siklüsünde yer alan esas maddeler veya onların prekürsörleri olan glutamat, aspartat gibi aminoasitlerde yetersizlik, intra selüler asidozu engelleyen ve ortamdaki protonları uzaklaştıran malat-aspartat şant mekanizmasında fonksiyon bozukluğu oluşur. İskemi esnasında hem glutamat hem de aspartat azalır, eksojen olarak verilen bu aminoasitler kullanıma girer. Kardiyoplejik solüsyona glutamat-aspartat aminoasitlerinin ilave edilmesi ile kreps siklüsü prekürsörlerinin replasmanı sağlanır, hem anaerobik hem de aerobik metabolizma desteklenir.

Çalışmadaki amacımız, glutamat ve aspartat ilave edilmiş kardiyoplejik solüsyonun miyokardı daha iyi koruyup korumadığını göstermektedir.

## GENEL BİLGİLER

### TARİHÇE

Kalp cerrahisinin erken döneminde, operasyonlardan sonra ortaya çıkan düşük debiye kalbe yapılan fiziksel müdahalelerin sebep olduğu inancı yaygındı. İlk kez 1950'de Bigelow ve arkadaşları<sup>1</sup> hayvanlar üzerinde topikal hipotermi ile ilgili deneysel çalışmalar yapmışlardır. Deneysel hayvanlarının 20°C'ye kadar soğutulmasıyla kardiyak arest oluştuğunu, 15 dakikalık arest dönemini takiben ısıtılarak tekrar yaşama döndürülebildiklerini göstermişlerdir<sup>1</sup>.

1953'te Lewis ve Taufic topikal hipotermi ve total sirkulatuar arest yöntemlerini kullanarak, ilk kez başarılı bir atriyal septal defekt (ASD)'in onarımını gerçekleştirmişlerdir. Gibbon, 1953'te kardiyopulmoner bypass ile (KPB) yapılan ilk başarılı kalp ameliyatını gerçekleştirerek bir kadın hastanın ASD'sini tamir etmiştir. 1954 yılında, Lillehei ve arkadaşları konjenital kalp hastalıklarını düzeltmek için, anne veya babanın oksijenatör olarak kullanıldığı "kontrollü kros sirkülasyonu" kullandılar. Mart 1955'te Mayo Klinik'te Kirklin ve arkadaşları ilk kez KPB ve pompa oksijenatörü kullanarak başarılı bir ventriküler septal defekt (VSD) tamiri gerçekleştirmişlerdir<sup>1</sup>.

Bu gelişmeleri takiben, Melrose ve arkadaşları 1955'te elektif kardiyak arest fikrini ortaya atmışlardır. Bu amaçla, soğuk, hipertonic potasyum sitratlı kan kullanmışlar ancak yaygın sol ventrikül hasarı ortaya çıkması nedeniyle bu yöntemi terketmişlerdir<sup>2</sup>.

1958'de Sealy, Brown, hipotermi yöntemiyle yaptıkları başarılı klinik çalışmaları bildirmişlerdir<sup>1</sup>.

Farmakolojik yöntemlerle kalbin elektromekanik aktivitesinin durdurulması fikrini ilk kez Melrose ve arkadaşları uygulamışlardır. Bu yöntem sadece cerrahi olarak daha temiz ve hareketsiz bir ortam sağlama amacı güdüyordu. Bu şekilde arest sağlanan kalplerde ciddi sol ventrikül hasarı ortaya çıkmıştı. Bu sebeple, Amerika Birleşik Devletleri'nde uzun yıllar boyunca farmakolojik arest yöntemleri denenmedi. Fakat Avrupa'da bu konuyla ilgili çalışmalara devam edildi. 1961'de Holscher ve arkadaşları köpekler üzerinde yaptıkları ve değişik farmakolojik arest yöntemlerini denedikleri çalışmalarını yayınladılar. 1967'de Sondergaard ilk kez klinik amaçlı kardiyoplejik kullanımını bildirdi. 1972'de Kirsch ve Rodewald, kalp cerrahisinde klinik kullanım amacıyla Kirsch solüsyonunu tanıttılar. 1975'te Tyers ve arkadaşları potasyum sitrat (Melrose) solüsyonunu tekrar denediler ve problemin solüsyonun içeriğinde değil, içerdiği maddelerin oranında olduğunu buldular. Bundan sonra potasyum içeren solüsyonlar yaygın olarak kullanılmaya başlandı.

1978'de Buckberg, Follette ve arkadaşları kan kardiyoplejisi fikrini ortaya atıp, takiben bu yöntemi savunan pek çok makale yayınladılar<sup>3,4,5</sup>. Potasyum içeren kristaloid kardiyopleji ve kan kardiyoplejisi solüsyonlarının geliştirilmesiyle, açık kalp cerrahisinde miyokard hasarı minimale indirildi.

Sonraki yıllarda reperfüzyon hasarını en aza indirmenin yolları aranmaya başlandı. 1979'da yine Follette, Buckberg ve arkadaşları ilk kez, reperfüzyona hiperkalemik bir solüsyonla başlanmasının reperfüzyon hasarını azalttığını gösterdiler. Yine aynı araştırmacılar reperfüzatin içeriğini değiştirerek kalbin daha iyi korunabileceğini açıkladılar<sup>6</sup>.

## MİYOKARDİYAL FİZYOLOJİ

Koroner arterler yoluyla miyokarda gelen kan miktarı, her 100 gram miyokard dokusu için dakikada 70-80 ml. dir. Egzersiz sırasında bu miktar 4-5 katına çıkabilir. Kalbe gelen kan miktarı istirahatte ve egzersiz sırasında kardiyak debinin (CO:Cardiac Output) %4-5'i kadardır.

Kalp, vücuda alınan oksijenin %11'ini kendi ihtiyacı için kullanır. Koroner yataktan oksijen çekilme hızı, diğer organlara kıyasla oldukça yüksektir. İstirahat esnasında, koroner kanındaki oksijenin yaklaşık %70-75'i kullanılır. Egzersizde bu %90-100'e kadar yükselir. Yüksek oksijen kullanabilme kapasitesini sağlayan faktörlerin başında, miyokard içindeki yaygın kapiller ağı ve geniş endotelial alan gelir. Geniş endotelial alanı sayesinde hem gaz değişim alanı artmış olur, hem de oksijen kısa sürede miyositlere aktarılmış olur<sup>7,8</sup>.

Kalbin görevi vücudun dolaşımını sağlamaktır. Bunu, koroner kan akımı yoluyla gelen substratlardan elde ettiği metabolik enerjiyi, mekanik enerjiye dönüştürerek sağlar. Sarkomerler, dönüştürme işlemini gerçekleştiren en küçük üniteleridir. Kalbe gelen her 1 ml oksijenden aerobik metabolik yollar aracılığıyla 2.02 joul enerji elde edilir. Bu enerji sarkomerler tarafından kullanılır. Tüketilen oksijen miktarı, elde edilen enerji miktarıyla doğru orantılıdır<sup>9</sup>.

Kalbin kandan oksijen çekme hızı oldukça yüksek olduğu için özellikle egzersiz anında artan oksijen ihtiyacını karşılamanın en önemli yolu, koroner kan akımını artırmaktır. Kalbin oksijen ihtiyacı arttığı, kan basıncı düştüğü veya arteriyal oksijen içeriği azaldığı zaman koroner vazodilatasyon oluşur. Bunu sağlayan en önemli metabolit, ATP'nin parçalanma ürünlerinden biri olan adenozindir. Özellikle oksijen düzeyi düştüğü zaman koroner arteriyollerdeki adenozin reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyon oluşur. Koroner arteriyel musküler yapı, interstisyel hipoksiden etkilenerek hiperpolarize olur böylece gevşeyerek kan akımının artmasını sağlar. Hipoksi esnasında vasküler endotel tarafından nitrik oksit (NO) salınır. NO vasküler düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırarak relaksasyon sağlar<sup>7</sup>.

Sistol esnasında artan miyokard geriliminin miyokard içinden geçen damarlar üzerindeki baskısı ve artan koroner vasküler direnç nedeniyle, kalbin subendokardiyal bölgesi diastol esnasında beslenir. Koroner damarlar tamamen dilate olduğu zaman subendokardiyal bölgenin kanlanması belirleyen, aortun diastolik basıncı ve diastol süresidir. Buckberg ve arkadaşlarına göre<sup>10</sup> hasta



başına subendokardiyal bölge akımının yeterli olup olmadığını değerlendirmek mümkündür. Aortun diastolik basınç eğrisi ile sol ventrikül dolum basınç eğrisi arasında kalan alan, subendokardiyal bölgeye gelen kan akımını gösterir. Buna, DPTI (Diastolik Pressure Time İndeks) denir. DPTI'nın arteriyel kan gazında hesaplanan oksijen içeriği ile çarpılması, bize subendokardiyal bölgeye gelen oksijen miktarını verir. Gelen oksijenin yeterli olup olmadığını harcanan oksijen miktarını saptayarak anlayabiliriz. Sol ventrikül sistolik basınç eğrisi altında kalan alan (TTI: Tension Time İndeks), kabaca oksijen tüketimini belirler. DPTI / TTI oranı bize subendokardiyal bölgenin beslenmesi hakkında fikir verir. Eğer arteriyel oksijen içeriği yeterliyse, DPTI / TTI oranının 0.8'in altına düşmesi miyokarda yeterli oksijen gelmediği anlamını taşır. Yani, miyokard iskemisi tehdi altındadır<sup>10</sup>.

## İSKEMİK PATOFİZYOLOJİ

İskeminin başlamasından hemen sonra kontraktıl güç hızla düşmeye başlar. Miyokard pH'sı asit yöne kayar, oksidatif metabolizma, elektron transportu ve mitokondrilerdeki ATP üretimi hızla azalır. Anaerobik glikolizle ATP üretimi başlar. Anaerobik glikoliz göreceli olarak yetersiz enerji üretir hem de doku asidozunun daha da derinleşmesine neden olur. Enerji üretiminde kaynak olarak karbonhidratların kullanımı ağırlık kazanır. Hücre içine yağ asitlerinin girişi devam ettiği, buna karşılık yağ asitlerinin kullanımı azaldığı için, stoplazmada yağ asiti açıl-Ko A deriveleri birikir ve laktik asit düzeyi artar.

Bütün bu gelişmelerin sonucunda hücre içi dengeler bozulmaya başlar. İskeminin 15. dakikasından itibaren<sup>11</sup> hücre membranı görevini yapamaz hale gelir. Böylece hücre içine kontrolsüz sıvı ve elektrolit akımı olur. Hücre şişer, hücre membranındaki ATP bağımlı pompaların bozulması nedeniyle hücre içinde kalsiyum birikimi kontrol edilemez hale gelir. 30-40 dakika içinde ultrastrüktürel değişiklikler iyice belirginleşir. Hücre çekirdeğindeki kromatinler periferel yerleşim gösterir. Çok sayıda şişmiş mitokondri gözlenmeye başlar.

Bazı mitokondrilerin içinde amorf matriks kalınlaşmaları olur ve myofibriller gerilmeye başlar. İskemi süresi uzadıkça intrasellüler metabolizma bozulmaya devam eder. Miyositler içinde gittikçe daha çok yağ asiti birikir ve sonunda diastolik arrest oluşur. Adenozin, inozin, laktat gibi küçük moleküller hücre dışına kaçarlar. Bu moleküller kardiyak lenf sıvısı ve interstisyel sıvıya karışırlar. ATP katabolizmasının ürünü olan ve ATP resentezinde kullanılan adenozin, inozin ve diğer nükleotidlerin hücre dışına kaçmasıyla, tekrar ATP üretmek için kullanılacak ürün kalmaz. 60 dakika sonra neredeyse tüm glikojen depoları tüketilir<sup>12</sup>. Artık ATP üretimi durma noktasına gelmiştir. Sonuçta otoliz başlar, hücre içeriği kardiyak lenf sıvısı ve intersellüler aralığa boşalır.

ATP üretimi azalıp iskeminin hücre üzerindeki etkisi şiddetlendikçe, miyofibrillerin gerginliği artar. Geri dönülmez aşamalarda karşımıza çıkan miyokardiyal kontraktür önce subendokardiyumda başlar. Çünkü subendokardiyal bölgenin metabolik hızı diğer kesimlere göre daha yüksektir ve ATP daha hızlı tüketilir. Kontraktür, hipertrofik miyokardlarda, siyanotik hastaların kalplerinde daha hızlı gelişir<sup>13</sup>.

Kalp cerrahisinde karşımıza çıkan iskemik tablo genellikle çok daha hafif karakterlidir. Bir iskemik dönem sonrası, miyokardın sistolik ve diastolik fonksiyonlarının geçici bozulmasına miyokardiyal sersemleme (stunning) denir. Miyokardiyal sersemleme, çok kısa iskemik dönemlerin sonrasında bile karşımıza çıkabilir. Bazen 15 dakikalık iskemi sonrasında miyositlerde fonksiyonel olarak tam düzelme olması için 24-48 saat geçmesi gerekebilir<sup>14</sup>. Miyokardiyal iskemi de nekroz gibi öncelikle subendokardiyal bölgede başlar ve dış katmanlara doğru yayılır. Reperfüzyonun başlamasıyla birlikte ters yönde yani dıştan içe doğru iyileşme olur<sup>15</sup>.

Başlangıçta, O<sub>2</sub> tüketimindeki azalmanın miyokardiyal sersemlemeye neden olduğu öne sürülmüş ancak, tam aksine miyokard alanlarında oksijen tüketiminin arttığı gösterilmiştir<sup>16,17,18</sup>.

Normal koşullarda hücrelerde hasar oluşturmayacak kısa iskemik sürelerde bu fenomenin ortaya çıkması şaşırtıcıdır. Hatta, miyokard

metabolizmasının minimuma indirildiği kardiyoplejik uygulamalara rağmen açık kalp operasyonları sonrasında sıkça rastlanması, iskemi dışında başka faktörlerin de miyokardiyal sersemlemeye neden olabileceğini akla getirir. Bu faktörlerin başında, büyük ihtimalle, reperfüzyon hasarı gelmektedir.<sup>19,20</sup>

## REPERFÜZYON HASARI

Reperfüzyon hasarı, belli bir iskemik dönemi takiben henüz hücre ölümü gerçekleşmeksizin reperfüzyon sağlandığı, hücrelerin morfolojik ve fizyolojik olarak reperfüzyonun başladığı ana göre daha kötü hale gelmesine denir.

Ultrastrüktürel inceleme yapıldığında, reperfüzyon hasarına uğrayan hücrelerin özellikle membran geçirgenliğinin arttığı, sitoplazma su içeriğinin çoğaldığı, daha ileri evrelerde sarkolemmal zarda büyük deliklerin ve mitokondrilerin içinde amorf kitlelerin ortaya çıktığı gözlenir. Reperfüzyon hasarının şiddeti arttıkça miyofibrillerin düzenli görünümü bozulur ve kontraksiyon bantları ortaya çıkar.<sup>21,22,23</sup>

Hücre içine aşırı kalsiyum girişi ve bunların özellikle mitokondrielerde birikmesi reperfüzyon hasarının tipik bulgusudur.<sup>21,24</sup>

Kalp cerrahisinde, kros klempin yerleştirilmesiyle global miyokardiyal iskemik dönem başlar, kaldırılmasıyla iskemi sonlanır, reperfüzyon dönemi başlar. Reperfüzyonla birlikte, yukarıda bahsettiğimiz mekanizmalar oluşur. Klinik olarak en sık karşılaştığımız durum miyokardiyal sersemlemedir. Yani, miyositlerde geçici bir fonksiyon azalması ortaya çıkar. Öncelikle subendokardiyal bölgedeki miyositler etkilenir. Hasarın derecesine göre sersemleme daha dış katlara doğru yayılır.<sup>15</sup>

Daha ciddi reperfüzyon hasarının göstergesi, inatçı aritmilerdir. İnatçı ventriküler prematüre sistoller (VPS), ventriküler taşikardi (VT) veya fibrilasyon (VF) atakları, reperfüzyon hasarını akla getirmelidir. İskeminin süresi uzadıkça, reperfüzyon hasarının oluşma riski ve ciddiyeti de artar.<sup>25</sup> Reperfüzyon hasarı

sonrasında oluşabilecek en kötü olay, hücre ölümüdür. Bu evrenin kliniğe yansıyan şekli taştan kalp (stone heart) denen fenomendir.

### **Reperfüzyon hasarına neden olan etkenler şunlardır.**

- 1) İskemik dönem boyunca endotel hücrelerinde de hücre zarı geçirgenliğinin artışına bağlı olarak metabolik ve fizyolojik değişimlere duyarlılık ortaya çıkar. Bu duyarlılık büyük damarlardan çok kapiller endotelinde daha belirgindir<sup>26</sup>. Eğer reperfüzyon yüksek basınçla başlarsa özellikle kapiller endotelleri bu basınçtan zarar görürler, hücre ödemi artar, hücreler şişer hatta ölen hücreler lümeneye dökülmeye başlar ve sonuçta kapiller düzeyde tıkanıklar ortaya çıkar. Bu, miyokardın tümünün eşit ve yeterli düzeyde beslenmesini engeller<sup>27</sup>.
- 2) Kardiyopulmoner bypass süresince aktive olan lökositler reperfüzyon başladıktan sonra intramiyokardiyal kapiller ağından geçerken kapiller endoteline yapışarak tıkaçlar oluşturur ve miyokardın homojen beslenmesini engellerler. Yanı sıra, lökositlerin salgıladıkları enzimler, oksidatif metabolizmalarının ürünleriyle de buldukları bölgelerdeki hücrelerin zarar görmelerine neden olurlar.
- 3) Reperfüzyon başladıktan sonra, miyokard dokusunda hızlı bir şekilde oksidatif metabolizma ortaya çıkar. Bu mekanizmaların sonucu olarak ortama bol miktarda serbest oksijen radikali yayılır. Serbest oksijen radikalleri, fiziksel özellikleri nedeniyle, hücresel düzeyde ciddi hasara yol açarlar.



## Serbest oksijen radikallari

Serbest oksijen radikallari, çiftlenmemiş bir elektron taşıyan, bu yüzden son derece kararsız ve reaktif olan moleküllerdir. Çevresindeki diğer moleküllerle sürekli reaksiyona girme eğilimindedirler. Serbest oksijen radikallari süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali (OH) ve hidrojen peroksittir ( $H_2O_2$ ). Çoğunlukla iskemi ve reperfüzyon sırasında oluşurlar. Hücre membranlarında bulunan yağ asitleri ile reaksiyona girerek membran lipidlerinin peroksidasyonuna neden olurlar. Proteinlerle etkileşerek amino asitlerin oksidasyonuna ve harabiyetine yol açarlar. Polipeptid zincirlerinin kırılmasına neden olurlar.

Serbest oksijen radikallerinin miyokard üzerine olan etkileri pek çok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Örneğin, Blaustein ve arkadaşları<sup>28</sup> eksojen yolla oluşturulmuş serbest oksijen radikalleriyle, izole papiller kasların etkileşimlerini inceledikleri in vitro çalışmalarında, papiller kas fonksiyonunun belirgin olarak deprese olduğunu göstermişlerdir. Ytreus ve arkadaşları<sup>29</sup> izole sıçan kalbi preparasyonlarını serbest oksijen radikalleriyle karşılaştırdığında, sol ventrikül performansının azaldığını, yüksek enerjili fosfat seviyelerinin düştüğünü ve hücrelerde ödem oluştuğunu göstermişlerdir. Burton ve arkadaşları<sup>30</sup> benzer in vitro çalışmalarında, ultrastrüktürel olarak daha önce değindiğimiz değişikliklerin ortaya çıktığını, ortama serbest oksijen radikali temizleyicileri katıldığı zaman hasar oluşmadığını göstermişlerdir.

In vivo sistemlerde serbest oksijen radikallerinin kardiyotoksik etkileri ispatlanmıştır<sup>31,32</sup>. Normal şartlarda miyokarda serbest oksijen radikalleri üretilir. Ancak, bunların miktarı çok azdır ve ortamdan uzaklaşmasını sağlayan katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi temizleyicilerin oranı yeterince yüksektir.

### Normal koşullar altında serbest oksijen radikalleri:

- 1) Mitokondrilerde elektron transport sisteminde<sup>33</sup>,
- 2) Hücre sitoplazmasında prostoglandin sentezi ve metabolizması esnasında<sup>33,34</sup>,
- 3) Vasküler endotelde ksantin oksidazın katalize ettiği reaksiyonlarda<sup>35</sup>,
- 4) Ekstrasellüler sıvılarda aktive olan nötrofiller tarafından üretilirler.

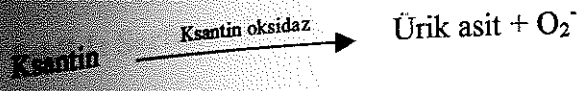
İskemik dönemde süperoksit temizleyicilerin düzeyi hızla azalır. Aynı hızla ATP katalize olur ve ATP parçalanma ürünleri birikmeye başlar.

Reperfüzyonun başlamasıyla birlikte ortamda bir serbest oksijen radikali artışı olur. Bolli ve arkadaşları<sup>36</sup> köpeklerde 15 dakikalık koroner oklüzyonun ardından reperfüzyon yaptıklarında, serbest oksijen radikallerinin ilk andan itibaren arttığını, 2 dakikada en yüksek düzeye ulaştığını, 3 saate dek oluşmaya devam ettiğini saptamışlardır.

**İskemik ortamda ATP parçalanır ve; ATP'den başlayan hipoksantin ile sonlanan reaksiyonlar sonucu hipoksantin oluşur.** Aynı sırada, ksantin dehidrogenaz enzimi  $Ca^{++}$  bağımlı proteazlar katalizörlüğünde ksantin oksidaza dönüştürülür.

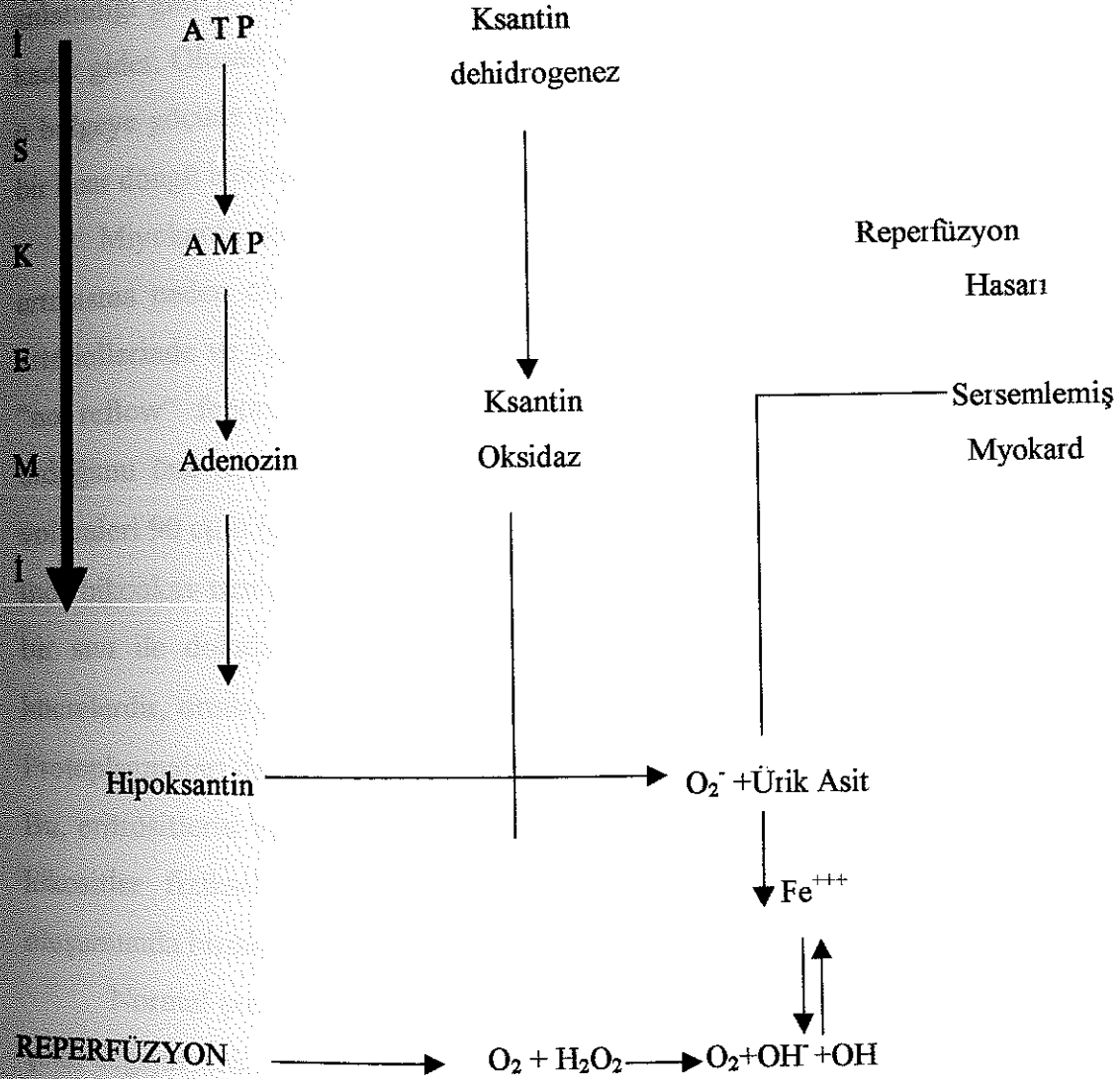


Reperfüzyon sağlanırsa hipoksantin moleküler oksijenle reaksiyona girerek ksantine dönüşür. Ksantin, ksantin oksidaz katalizörlüğünde ürik asite dönüşür. Bu sırada bir süperoksit anyonu açığa çıkar. Kısmen masum sayılabilecek süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ),  $Fe^{++}$  katalizörlüğünde; Hidrojen peroksit ve Süperoksit çok daha zarar verici ve saldırgan olan hidroksil radikaline (OH) dönüşür. (Şekil 1)



Böylece ortaya çıkan radikaller hücre membran lipidleriyle tepkimeye girip, hücre bütünlüğüne zarar verirler. Ksantin oksidaz sistemi köpek ve sıçan kalplerinde saptanmış olmasına rağmen insan kalbindeki varlığı kesinlik kazanmamıştır. Sadece "erişkin solunum distress sendromu (ESDS) gibi patolojik durumlarda hastaların kanlarında bulunduğu gösterilmiştir<sup>37,38,39,40</sup>

**Şekil 1: Serbest oksijen radikallerinin oluşumu**



İskemi ve reperfüzyon esnasında insan kalbinde ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı nötrofillerdir.<sup>41,42,43,44,45,46,47,48</sup> İskeminin başlamasıyla birlikte iskemik dokulara nötrofil göçü de başlar. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda bu 72. saate kadar artarak devam eder. Nötrofiller aktive olunca oksijen tüketimleri yaklaşık 100 kat artar.<sup>49</sup> Bu olaydan



membranlarında bulunan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH-oksidadaz) enzimi sorumludur. NADPH-oksidadaz enzimi aracılığıyla süperoksit anyonları oluşur. Oluşan her çift süperoksit anyonu birbiriyle reaksiyona girerek hidrojen peroksit meydana getirirler. Bu reaksiyon daha önce anlatıldığı gibi ilerleyerek yüksek toksisitesi olan hidroksil radikali oluşumuna kadar gider. Oluşan serbest oksijen radikalleri doku hasarını artırarak lökositlerin o bölgeye göçüne neden olan faktörlerin daha da artmasına neden olur. Böyle bir kısır döngü içerisinde dokuya nötrofil akışı olur.

Miyokarda gelen lökositler başka mekanizmalarla da doku hasarının artmasına neden olurlar: Örneğin, büyük hacimlerinden dolayı küçük koroner arteriollerinde ve kapillerde tıkaçlara neden olurlar. Engler RL, ve arkadaşları<sup>51</sup> "no reflow" fenomenine lökositlerin oluşturduğu kapiller tıkaçlarının neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Dolaşan kan hücrelerinden eritrositlerin ortalama volümleri 90 çm (santi mikro mol), büyük çapları 8µ civarındadır. Eritrositlerin ince bikonkav membranları vardır, membran, viskozitesi düşük olan (0.06 poise) bir sıvı ile doludur. Buna karşın lökositler bu daha büyük küresel yapıda hücrelerdir, ortalama volümleri 182 çm, ve ortalama çapları 7.5µ civarındadır. Protoplazmaları daha sıkı ve daha az viskoelastik bir sıvı ile doludur (130 poise). Bu, eritrositlerin viskoelastisitesinden 2100 kat daha fazladır. Anlaşılacağı gibi, lökositler fiziksel özelliklerinden dolayı, koroner mikrosirkülasyonda tıkaç oluşumunda birincil derecede rol oynar.<sup>50</sup>

Normal şartlarda miyokarda gelen lökositler kapillere uyum sağlamak için şekil değiştirerek kapiller ağı boyunca ilerler. Normal arteriyel basınçta lökositler ileri doğru itilir. Ancak iskemiyle birlikte arter basıncı düşünce bu itici güç kaybolur ve lökositler kapiller ağ içinde birikmeye başlar. Lökosit kapillerde takılınca, kapiller endoteliyle temas alanı daha da artar. Bölgede gelişen ödem nedeniyle, damarlar dahada daralır. İskemik kalpte biriken mediatörlerin de etkisiyle lökositlerin kapiller endoteline adezyonu<sup>51</sup> sağlanır. Sonuçta bölge yeniden perfüze olup normal arter basıncı sağlansa bile, bu tıkanıklık giderilemez.<sup>50</sup>

Normalde kalbin araşidonik asiti (AA) metabolize etme kapasitesi çok düşüktür. Hatta kalpteki AA metabolizmasının çoğu koroner damarlarda ve epikardda gerçekleşir.<sup>53</sup> Çünkü siklooksijenaz ve lipoksijenaz aktivitesi neredeyse tamamen burada olur. Miyositlerdeki siklooksijenaz ve lipoksijenaz aktivitesi ihmal edilebilecek düzeydedir. Lökositler, araşidonik asidi 5-lipoksijenaz enzimi aracılığıyla metabolize ederek prostoglandin ve lökotrienleri oluştururlar. Bunlardan lökotrien B4 (LTB4) güçlü kemotaktik ve aktivatördür.<sup>54</sup> Aynı zamanda vasküler endotele lökosit adezyonunu uyarır.<sup>55</sup> Yüksek konsantrasyonlarda intrasellüler kalsiyumun artmasına neden olur, serbest oksijen radikallerinin üretimini artırır, lizozomal enzimlerin salınmasına yol açar.<sup>52,53</sup>

Lizozomal enzimler hücre sitoplazmasındaki lizozomlar içinde bulunur. İskemik ortamda, lizozom membranları yırtılır ve içerikleri sitosole salınır. İskemik ortamda hasarlı miyositlere nötrofil saldırısı olur. Burada nötrofillerin amacı ölü doku artıklarını sindirip ortamdan uzaklaştırarak, bölgeye gelen fibroblastların kolayca yerleşebilecekleri ortamı hazırlamaktır. Böylece daha düzenli ve güçlü bağ dokusu oluşumu sağlanır. Bolli ve arkadaşlarına<sup>56</sup> göre, iskeminin ilk üç saatinde proteolitik aktivite düşüktür. Asıl proteoliz 24. saatten sonra başlar. Ancak, iskemik hasara uğrayan canlı hücreyle, nekrotik doku artıklarının karıştırılması bu yararlı fizyolojik mekanizmanın, canlı doku hasarını artırıcı yönde çalışmasına neden olur.

Aktive lökositler, sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{++}$  transportunu deprese ederek,  $Ca^{++}$  tarafından stimule edilen  $Mg^{++}$  bağımlı ATP aktivitesini sınırlarlar<sup>57</sup>. Bu, miyosit fonksiyonunun deprese olmasına neden olur.

## MİYOKARD KORUMA YÖNTEMLERİ

Miyokard, aortaya kros klemp yerleştirilmesiyle başlayan global miyokardiyal iskemi dönemi ve kros klempin kaldırılmasıyla başlayan reperfüzyon dönemleri boyunca, anlatılan mekanizmalar nedeniyle hasarlanma

risiyle karşı karşıyadır. Miyokardı olası iskemi ve reperfüzyon hasarlarından korumak için çeşitli uygulamalar yapılmaktadır. İskemik hasarların temelinde yatan etken, miyokard enerji depolarının tükenmesi sonucu hücre homeostazının bozulması olduğu için, iskemik dönemde miyokardı korurken temel prensip azalan enerji depolarının yerine koyulmasıdır. Yani miyokarda tükettiğinden daha çok enerji verebilmektir.

Reperfüzyon döneminde ise en önemli hasarlandırıcı etkenler serbest oksijen radikalleri olduğuna göre, savaş öncelikle bunlara karşı verilmelidir.

Modern açık kalp cerrahisinde kalbi korumanın temel yöntemi tabii ki kardiyopleji uygulamaktır. Diğer yöntemler kardiyopleji tekniklerine destek amacı taşımaktadır. Miyokardı koruma yöntemleri şu şekilde gruplandırılabilir.

### 1- İskemi Öncesi Girişimler:

İskemi öncesi girişimlerin amacı, miyokardın iskemik dönemi daha hazırlıklı karşılamasını sağlamaktır. Bu amaçla öncelikle miyokardın enerji depoları doldurulmaya çalışılır. İskemik dönemde karbonhidratlar yakıt olarak kullanıldığı için, miyokardın glikojen depoları güçlendirilir. Operasyondan 12 saat önce başlayarak glukoz, insülin, potasyum solüsyonlarının (GIK) verilerek miyokard glikojen içeriği artırılır<sup>58</sup>.

Kros klempin konulmasıyla birlikte ilk kardiyoplejik solüsyon infüze edilirken, solüsyonun içine Glutamat, Aspartat, Fumarat gibi Krebs siklusunun ara ürünleri eklenebilir<sup>59,60</sup>.

#### 1.a) Kardiyopleji Yöntemleri

Kardiyopleji, kalbin kontrollü olarak durdurulması demektir. Bu amaçla kardiyoplejik solüsyonlar kullanılır. Günümüze dek kardiyoplejik solüsyonlar içinde arest oluşturucu madde olarak potasyum, magnezyum, prokain, düşük



yoğunlukta kalsiyum gibi maddeler kullanılmıştır. Bugün yaygın kullanım sahası olan, potasyumlu solüsyonlardır.

Kardiyoplejik solüsyonlar hücre membranını depolarize ederek kalbi durdururlar. Tam bir elektromekanik sessizlik sağlandığında, kalbin oksijen ihtiyacı 20°C'de her 100 gram miyokard dokusu için dakikada 0.3 ml'ye düşer. Miyokard ısı 10°C'ye düşürüldüğünde, oksijen ihtiyacı 0.15ml/100gr/dakikaya düşer. Normalde, çalışan veya fibrilasyondaki kalbin oksijen ihtiyacının 2-3 ml/100gr/dakika olduğu, enerji depoları boşalmış kalpte 5-6 ml/100gr/dakika'ya kadar çıktığı düşünülürse, kardiyoplejik solüsyonlarla oluşturulan elektromekanik arrestin miyokard korunmasında ne derece önemli olduğu daha iyi anlaşılır<sup>70</sup>.

Kardiyoplejik solüsyonların temel görevi, adından da anlaşılacağı üzere, kros klemp yerleştirildikten, yani global iskemi dönemi başladıktan sonra, kalbi mümkün olduğunca hızla durdurmaktır. Bunun yanında sekonder etkileri de miyokardın korunmasına katkıda bulunurlar. Örneğin soğuk kardiyoplejik infüzyonu sayesinde miyokardın soğuması sağlanır. Miyokardı koruma yöntemlerinde "preiskemik yöntemler" kısmında anlatıldığı gibi, ilk kardiyoplejik infüzyonuna Krebs siklusu ara ürünleri eklenerek miyokard enerji depolarının iskemiye hazırlıklı girmesi sağlanabilir. Kros klemp süresi boyunca 20-30 dakikada bir verilen dozlar sayesinde, arrestin devamlılığı sağlanırken miyokardda biriken H<sup>+</sup>, laktat gibi zararlı metabolik ürünler yıkanarak ortamdaki uzaklaştırılır.

Kardiyoplejik solüsyon içine bikarbonat, fosfat veya tris hidroksi metil amino metan (THAM) gibi tamponlayıcılar eklenerek optimal metabolizma için gerekli pH sağlanır. Ayrıca, bu solüsyonlar kalbi koruyucu farmakolojik ajanlar kısmında anlatılan ürünlerin tümünün taşıyıcısı olarak kullanılabilir.



**İki ana kardiyoplejik solüsyon tipi vardır. Bunlar:**

- 1) Kristaloid (Asanginöz) kardiyopleji solüsyonları
- 2) Kan kardiyoplejisi solüsyonlarıdır.

Kristaloid kardiyoplejik solüsyonlar belli oranlarda elektrolit içeren, içinde kan, plazma gibi organik madde olmayan solüsyonlardır. Hasta başında hazırlanabileceği gibi, çeşitli markalarda kullanıma hazır kristaloid kardiyoplejik solüsyonlar da vardır. Örneğin: Plegisol'un içeriği Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Plegisol Kristaloid Kardiyoplejik Solüsyonu**

Elektrolitler	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Mg <sup>++</sup>	Ca <sup>++</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>
Yoğunlukları (mEq/L)	120	16	32	2,4	10	160

Kan kardiyoplejisi solüsyonu hastanın kendi kanının ekstrakorporeal dolaşımından alınan kristaloid kardiyoplejik solüsyonla karıştırılmasıyla elde edilir. Karışım genellikle her birim kristaloid solüsyona karşı 2-4 birim kan eklenerek hazırlanır.

Kanın fizyolojik bir solüsyon olması ve oksijen taşıyabilme özelliğinin bulunması, kanı diğer kardiyoplejik solüsyonlara üstün kılan bir özelliktir. Perfluorokarbon içeren kristaloid solüsyonlar gibi oksijen taşıyabilme yeteneği olan başka taşıyıcılar da vardır. Ancak, kanın diğerlerinden çok daha kolay ve ucuz elde edilebilir oluşu günlük kullanımda tercih edilen solüsyon olmasını sağlar. Kan kardiyoplejisi kullanıldığında kalp oksijenli ortamda durdurulmuş olur. Böylece, hipoksik kalma riski en aza indirilmiş olur. Kanın taşımakta olduğu oksijen miktarı, hiperpotasemik yolla arrest olmakta olan kalbin ihtiyaç duyduğu miktarın yaklaşık 10 katıdır<sup>73</sup>. Bu asistol öncesinde oksijen depolarının tüketilmesini engellemiş olur. Arest süresi boyunca yapılan reinfüzyonlarla da

sürekli bir oksijen kaynağı yaratılmış olur. Kan içinde bulunan doğal tamponlama sistemleri sayesinde doku asidozu riski başka tamponlayıcılar kullanmaya gerek kalmadan bertaraf edilir. Özellikle onkotik özellikleri sayesinde, kan kardiyoplejisi ile oluşturulan arrest sonrasında interstiyel ödem riski en aza iner<sup>70</sup>.

Görüldüğü gibi, teorikte kan ideal bir kardiyoplejiktir. Oysa, kanın pek çok potansiyel avantajına rağmen klinik kullanımda kristaloid ve kan kardiyoplejisi solüsyonlarının hangisinin miyokarda daha iyi koruduğu halen tartışılmakta olan bir konudur.

### **1.b) İskemik Dönemde Uygulanan Yöntemler:**

**Farmakolojik Yöntemler:** İskemi ve reperfüzyon esnasında kalbe hasar veren birtakım biyokimyasal reaksiyonları durdurup, tersine, kalbe yararlı olabilecek biyokimyasal reaksiyonları başlatarak kalp korunabilir. Bu amaçla iskemi oluşumundan hemen önce veya iskemi sırasında kardiyoplejik solüsyonlar içinde çeşitli farmakolojik ajanlar (Glutamat, aspartat, troid hormonu, pentoksifilin, diltizem) kullanılabilir.

#### **a) Kalsiyum Kanal Blokerleri:**

Kalsiyum, iskemi ve reperfüzyon hasarının anahtar elektrolitidir. İskemi sırasında henüz hücre membran bütünlüğü bozulmadan önce sitosolde kalsiyum birikmeye başlar. Bunun sebebi, enerji eksikliğinden dolayı ATP bağımlı Na-Ca aktif pompasının görevini yapmayışi ve difüzyonla içeri giren kalsiyumun dışarı atılamamasıdır<sup>60</sup>. Biriken kalsiyum yüksek enerjili fosfatları bozar, ayrıca aktif pompalara enerji harcatarak enerji kaybına yol açar, ATP'az, proteaz ve fosfolipazları aktive ederek hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olur<sup>60,61,62</sup>.

Kalsiyum kanal blokerleri yavaş kalsiyum kanallarını bloke ederler. Böylece başlangıçtaki hücre içi kalsiyum birikimine engel olurlar. Afterloadu azaltarak enerji tüketimini en aza indirip, indirekt etkiyle de miyokardı korurlar.

Kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem ve klentiazem iskemik sahaya nötrofil göçünü engelleyerek de iskemik hasarı azaltırlar<sup>63</sup>.

#### **b) Ksantin Oksidaz İnhibitörleri:**

Ksantin oksidaz katalizörlüğünde, hipoksantinden ksantin oluşur (bkz şekil 1). Bu sırada ortama toksik radikaller salınır. Her ne kadar, insan kalbinde ksantin oksidaz enziminin varlığı şüpheliyse de, iki klinik çalışmada, ksantin oksidaz inhibitörü olan alloprünol kullanımının miyokardiyal sersemleme riskini azalttığı gösterilmiştir<sup>64,65</sup>. Bu araştırmacıların düşünceleri, alloprünolün etkisinin doğrudan serbest oksijen radikali temizleyiciliği yaparak, ortamdaki serbest radikalleri azalttığı yönündedir.

#### **c) E ve C Vitaminleri:**

Her iki vitaminin antioksidan ve sitoprotektif özellikleri bilinmektedir. Ayrıca pompa sıvısına katılan C vitaminlerinin kan akışkanlığını artırdığı, böylece no-reflow fenomeninin riskini azalttığı bildirilmiştir<sup>66</sup>.

#### **d) Nükleozit Transport İnhibisyonu:**

Nükleozitler, ATP parçalanma ürünleridir. İskemi sırasında adenzin trifosfattan (ATP) yüksek enerjili fosfat bağları koparılarak sırasıyla adenzin difosfat (ADP), adenzin monofosfat (AMP) ve adenzin oluşturulur. Adenzin, 5'nükleotidazlar tarafından oluşturulur. Oluşan adenzin nükleozit taşıyıcıları tarafından endotel hücrelerine kadar taşınır. Endotel hücrelerinde adenzin deaminaz tarafından inozin, hipoksantine parçalanır. Normalde adenzin, inozin ve hipoksantine bir nükleozid havuzu oluştururlar ve ihtiyaç halinde bu havuzdan alınarak ATP resentezinde kullanılırlar. Adenzin ATP resentezine katılmanın ötesinde başka yollarla da miyokardı korur. Örneğin iskemik patofizyoloji bölümünde anlatıldığı gibi, iskemi esnasında damar duvarlarındaki adenzin reseptörleri üzerinden etki ederek "reaktif hiperemi" oluşmasını sağlar. Kalsiyum

antagonisti özelliğine sahiptir, platelet agregasyonunu inhibe eder, negatif kronotropik özelliği vardır<sup>67,69</sup>.

Bypass sırasında endotel hücrelerindeki nükleozid havuzu elemanları damar lümenine geçerler. Kardiyoplejik solüsyon ve non koroner kollateral akım tarafından yıkanılır. Bu kaybı engellemek için adenzinin endotele transportu bloke edilmelidir. Bu amaçla, nükleozid transport inhibitörü olan lidoflazin, mioflazin, solufilazin gibi ilaçlar kullanılır.

#### **e) Demir Bağlayıcılar:**

Serbest oksijen radikalleri oluşurken, kısmen masum sayılabilecek süperoksit anyonundan  $Fe^{++}$  katalizörlüğünde daha zararlı hidroksil radikalleri oluştuğundan bahsedilmişti. (Bkz şekil 1) Desferrioksaminle demir bağlanırsa bu reaksiyon engellenebilir.

#### **f) 5'Nükleotidaz Enzimleri:**

5'nükleotidazlar ATP'nin adenzine kadar parçalanmasında rol alırlar. Pentoksifilin 5'nükleotidazları inhibe eden bir farmakolojik ajandır. Pridjian ve arkadaşları<sup>68</sup> pentoksifilin kullanımının iskemi sırasında ventrikül performansını arttırdığını göstermişlerdir.

#### **g) Karnitin :**

İskemik ortamda miyositler ana metabolik ürün olarak karbonhidratları kullanırlar. Hücre içinde yağ asitleri birikir. Karnitin hücre içinde biriken yağ asidi derivelerinin mitokondri içine taşınmasını sağlar, böylece hücre için alternatif bir enerji kaynağı oluşturur.

#### **h) Serbest Oksijen Radikal Temizleyicileri:**

İn vitro ortamda süperoksit dismutaz ve katalaz kullanımının miyokard performansına olumlu katkıları gösterilmiştir<sup>69</sup>. Ancak bu yöntem klinikte pek

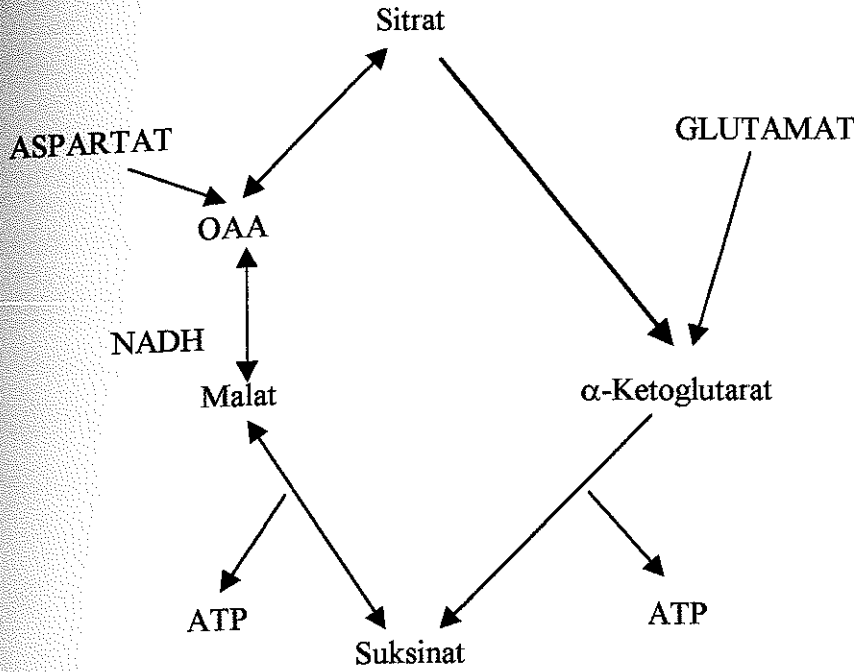


uygulanmamaktadır. Çünkü, kan tek başına kullanılsa bile içerdiği süperoksit dismutaz ve katalaz sayesinde aynı etkiyi gösterebilir.

### ı) Glutamat-Aspartat:

Krebs siklusu ara ürünüdürler. Aspartat Krebs siklusuna paralel ayrı bir yolla metabolize edilir.

Şekil 2 :



Aspartat,  $\alpha$ -Ketoglutaratın varlığında, transaminasyonla glutamat ve oksalaasetata dönüşür. Oksalaasetat (OAA) Krebs siklusuna girer, nikotinamid-adenin dinukleotid'in (NADH) oksidasyonu ile malata indirgenir. Okside olmuş nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) stoplazmaya girip glukoz ile aneorobik yoldan Adenozin trifosfat (ATP) üretimini başlatabilir. Krebs siklusuna zıt olarak aneorobik glukolizis ile süksinil koenzim A'nın süksinata dönüşmesi esnasında 1 mol ATP ortaya çıkar<sup>74</sup>. Benzer olarak glutamat, transaminasyonla aspartata dönüşür, Krebs siklusuna girip 1 mol ATP oluşturabilir. Bu reaksiyonlar

oksalasetatın azalmasıyla sonuçlanabilir. Reperfüzyon sıvısına aspartatın ilave edilmesi oksalaasetatın düzeyini sabit tutar.

Suksinat ve alanin, aspartat-glutamat metabolizmasının son ürünü olarak iskemik dokuda birikir. Ortama aspartat ve glutamatın ilavesi, suksinat ve alanin birikimini artırır. Aneorobik dönemde, glutamat ve aspartatın ilave edilmesi ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağlar<sup>74</sup>.

İskemik dönemde hücre hasarının önlenmesi, glukolizle ATP üretimine bağlıdır. Aneorobik glukoliz ile her mol glukozdan 2 mol ATP üretilir. Ek olarak, kreps siklüsü ara ürünü  $\alpha$ -ketoglutaratın suksinata dönüşümüyle glukolizisten bağımsız, aneorobik olarak 1 mol ATP üretilir.  $\alpha$ -ketoglutaratın iskemi esnasında azalması, aerobik metabolizma yolu olan kreps siklüsünü kötü yönde etkiler. Aerobik yolla her mol glukozdan 36 mol ATP elde edilir. Bu, ventrikül fonksiyonlarının sürdürülmesi için etkili bir sistemdir. Aerobik metabolizma yolu olan kreps siklusu çalışmaya başlamadan önce reperfüzyon esnasında glutamat ilavesiyle  $\alpha$ -ketoglutarat seviyesi yeterli düzeye getirilmelidir<sup>74</sup>.

Ek olarak glutamat, ATP üretimi ve oksidasyon için stoplazmik NADH'ın mitokondrilere transportunda primer mekanizma olan malat-aspartat siklusunda anahtar rol oynar<sup>74</sup>.

Deneysel çalışmalarda, kristaloid veya kan kardioplejik solüsyonu içerisine  $\alpha$ -glutamat ve L-aspartat ilave edilmesinin iskemi sonrası oksidatif metabolizmayı ve ventrikül performansını artırdığı gösterilmiştir<sup>75</sup>.

### 1.c) İskemi Sonrası Girişimler:

Bu evre kalbin en çok zarar gördüğü reperfüzyon evresidir. Daha önceki aşamalarda anlatılan koruma yöntemlerinin çoğu kalbi bu aşamaya hazırlama amacı taşımaktadır. Yine bu evre, fiziksel olarak operasyon ekibinin en çok kontrol edebileceği evredir.

Reperfüzyon en önemli dönemi ilk birkaç dakikadır. İskemik dönem arasında hücreler dış etkenlere karşı daha hassas ve savunmasız hale gelirler.

Reperfüzyona başlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalı ve hücreler dayanabileceklerinden fazla metabolik ve mekanik stres altında bırakılmamalıdır. Bunu sağlamanın yolu kontrollü reperfüzyon yapmaktır.

### **Kontrollü reperfüzyon yaparken:**

- a) Perfüzyon sıvısının içeriği, pH'sı, hemoglobin konsantrasyonu, ısısı,
- b) Reperfüzyonun başlangıçtaki ve takip eden dakikalardaki basıncı,
- c) Reperfüzyonun sonlandırılma zamanı gibi parametreler dikkate alınır.

Reperfüzyon sıvısı potasyum içermelidir. Böylece elektromekanik sessizlik devam eder. Alkalen pH olmalıdır; böylece iskemi sırasında oluşan metabolik asidoz tamponlanır. Hücreler reperfüzyonla gelen kandan, metabolik yakıtlarını alırken, harcamaları minimum düzeydedir ve yakıt depolarını doldururlar. Düşük kalsiyum içermelidir, bunu sağlamak için içine sitrat eklenebilir. Ayrıca miyokardın ısısını normale döndürmek için reperfüzyon sıvısının sıcaklığı 37°C, hematokriti %30 civarında olmalıdır. Enerji depolarını dolduracak glutamat, aspartat, fumarat gibi substratlar içerebilir<sup>70</sup>.

Reperfüzyon basıncı ilk 60-120 saniyede olabildiğince düşük tutulmalıdır. İskemiye reaktif olarak yaygın koroner vasodilatasyon nedeniyle 30 mmHg civarındaki basıncın yeterli olduğu gösterilmiştir. Bu basınç yeterli miyokard perfüzyonunu sağlar. Takip edilen dakikalarda basınç 50-70 mmHg'ye yükseltilir. Daha yüksek basınçlar özellikle vasküler endotel hücrelerinde hasar oluşturur<sup>71,72</sup>.

Kontrollü reperfüzyon en az beş dakika sürmelidir. Çünkü miyositler en erken beş dakikadan sonra normal fonksiyonlarına dönmeye başlarlar. Klasik kitaplarda, normal sinüs ritmi başlayıp, ventrikül yeterli kasılır hale gelince kontrollü reperfüzyonun sonlandırılması önerilir.

Literatürde miyokard koruma yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda şu gibi parametreler incelenmiştir:

- 1) Arrest anında miyokardiyal oksijen tüketiminin hesaplanması. Koroner sinüs ve çıkan aortadan alınan kan örneklerindeki oksijen saturasyonları hesaplanır; arasındaki fark miyokardın tükettiği oksijen miktarını gösterir. Bu şekilde, oluşturulan arrestin yeterli olup olmadığı anlaşılır.
- 2) Laktat üretiminin hesaplanması ile arrest anında metabolik aktivitenin yeterince azalıp azalmadığı saptanabilir.
- 3) Miyokardiyal ATP kinetiğinin değerlendirilmesinde; iskemi öncesi ve sonrasında, ATP ve ATP parçalanma ürünleri olan ADP, AMP, İnosin, Hipoksantin düzeyleri saptanır. Böylece, dokunun enerji depolarının durumu hakkında fikir sahibi olunur.
- 4) Hücresel organellerin, özellikle mitokondrilerin ultrastrüktürel incelemeleri; bu şekilde organellerdeki iskemik hasar araştırılır.
- 5) Lipid peroksidasyonunun gösterilmesi; Malondialdehit gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin saptanmasıyla, hücrenin reperfüzyon hasarına uğrayıp uğramadığı anlaşılır. Lipid peroksidasyon ürünlerinin doku düzeyleri, reperfüzyon hasarının şiddetiyle korelasyon gösterir.
- 6) Reperfüzyonda koroner sinüse kan dönüş hızının hesaplanmasıyla "no reflow fenomeni" oluşumu incelenmesi.
- 7) Serbest oksijen radikalleri kromozom kırıklarına yol açtığı için koroner sinüs kanındaki hücrelerde kromozom kırıklarının saptanması ile dolaylı olarak serbest oksijen radikallerinin varlığı da belirlenmiş olur.
- 8) Klinik parametrelerin incelenmesi; Reperfüzyon aritmileri, post operatif kalp debisi, inotrop ihtiyacı olup olmaması gibi parametreler değerlendirilerek miyokard kontraktilitesi hakkında bilgi edinilir.
- 9) Miyokard kompliansı, diastol ve sistol sonu basıncı ve çapı gibi parametrelerle miyokard kontraktilitesinin doğrudan ölçülmesi.
- 10) Post operatif biyokimyasal analizlerle CKMB ve troponin I ölçümleri ile miyokardın zarar görüp görmediği anlaşılır.



## TROPONİN-I

Troponin, miyokardiyal iskemi ve nekrozda yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olan bir miyokardiyal proteindir. Bir çok yazar, miyokardiyal enzimlere (kreatinine kinase ve onun izoenzimi veya myoglobin) göre daha spesifik ve sensitiv olduğunu bildirmiştir<sup>76</sup>. Miyokardiyal hasarda, kardiyak troponin I (cTnI) değeri 0.4 ng/ml olursa spesifitesi %87'dir.

Myokard infarktüsünde, troponin I düzeyi 1.5 ng/ml'ye ulaşırsa spesifitesi %97'dir<sup>77</sup>. Son birkaç yıldır, miyokardiyal hasarı tanımlamada, troponin I spesifik bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bir çok yazar, hafif kardiyak rejeksiyonu tanımlamada troponin I'yi standart bir yöntem olarak kullanmaktadır<sup>77</sup>.

Troponin I, miyokardiyal hücre membran hasarında stoplazmadan salgılanır<sup>76</sup>. Akut miyokard infarktüsü ve major kardiyak olaylardan 24 saat sonra pik yapar. Bazı durumlarda cTnI, yalancı pozitiftir. Rabdomyoliz, konjestiv kalp yetmezliği, kanser gibi durumlarda cTnI seviyesi yükselir<sup>77</sup>.

Kardiyak Troponin I ve CPK-MB'nin labaratuvar değerlerine göre spesifite ve sensitivite:

	cTnI > 0.4 ng/ml	cTnI > 1.5 ng/ml	CPK-MB > 5 ng/ml
Sensitivite	%84	%75	%96
Spesifite	%87	%97	%97

## ENZİMLER:

Miyokardiyal hücre hasarında, serum veya plazmada bir çok enzimin aktivitesi artar<sup>78</sup>. Genellikle iskeminin tanımlanmasında; kreatin kinaz (CK), kreatinin kinaz MB-izoenzim (CK-MB), Laktik dehidrogenaz (LDH), Aspartat amino transferaz (AST) kullanılır.

### **KREATİN KİNAZ (CK):**

Serum kreatin kinaz aktivitesi iskemiden sonraki 8. saatte pik yapıp 3-4 gün sonra normal seviyesine iner<sup>78</sup>. İskemi sonrası yükselmesi spesifiktir, fakat kas hastalıkları, alkolik intoksikasyon, diabetes mellitus, pulmoner embolizm ve intramüsküler enjeksiyonlarda da yükselip %15 yalancı pozitifliğe neden olur.

### **KREATİN KİNAZ İZOENZİM (CK-MB, CK-MM, CK-BB) :**

Kreatin kinazın elektroforez ile üç izoenzimi olduğu tespit edilmiştir. Beyin ve böbrekte BB izoenzimi, iskelet kasında MM izoenzimi, kalp kasında da hem MM hem de MB izoenzimi bulunur. MB izoenzimi az miktarda, ince barsak, dil, uterus ve prostatta da bulunur.

CK-MB, miyokardiyal nekrozu göstermede yaygın olarak kullanılır<sup>78</sup> ve iskemiden sonraki 8. saatte pik yapıp 3-4. günde normal seviyeye ulaşır.

### **ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ (AST):**

İskemi sonrası 8-12. saatte yükselmeye başlar, 18-36. saatlerde pik yapar ve 3-4 gün içinde normal seviyeye iner. Karaciğer hastalıklarında, iskelet kas hastalıklarında, intramuskuler enjeksiyonlarda ve şok'ta %15 yalancı pozitif sonuç verir.

### **LAKTİK DEHİDROGENAZ (LDH):**

İskemi sonrası, 24-48. saatlerde yükselmeye başlar, 3-6 günde pik yapar, 8-14 gün sonra normal seviyeye döner. Total LDH yükselmesi sensitivdir, fakat spesifik değildir. Hemoliz, megaloblastik anemi, karaciğer hastalığı, karaciğer konjesyonu, pulmoner emboli, myokardit, şok ve iskelet kas hastalıklarında yalancı pozitif sonuç verir<sup>78</sup>.

## MATERIAL VE METOD:

Mayıs 1999 - Kasım 1999 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde elektif koroner bypass cerrahisi uygulanan 57 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubundaki hastaların tümünde preoperatif sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olması (sol ventrikül performans skoru, kontrast ventrikülografide:7) ve daha önceden geçirilmiş myokard infarktüsü öyküsünün olmaması şartları arandı.

Kardioplejik solüsyon ve reperfüzyon sıvısının miyokarda homojen dağıldığından emin olmak için, sağ koroner arterde tam oklüzyonla birlikte sol ana koroner arterde kritik darlık (%70 veya üzerinde), sol ön inen veya sirkumfleks koroner arterlerinde total oklüzyon bulunan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Hastaların hepsine antegrad yolla kardiopleji uygulanmıştır.

Kros klemp süresi diğerlerinden uzun olan üç hasta, post operatif kanama kontrolüne alınan iki hasta ve biyopsi materyalleri yeterli sayım vermeyen (back ground aktiviteden ayırt edilmeyecek derecede düşük sayım veren) iki hasta olmak üzere toplam 7 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Kalan 50 hasta, kardiopleji ve reperfüzyon solüsyonuna Glutamat-Aspartat eklenen 25 hasta (Grup 1) ve eklenmeyen 25 hasta (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Her iki grubun demografik verileri ( aortik kros-klemp perfüzyon süreleri, respiratörden ayrılma, yoğun bakımda kalış süreleri) Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo:2 Hastaların demografik verileri**

	<b>Grup 1 (n:25)</b>	<b>Grup 2 (n:25)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	56,50 ± 11 02	58,25 ± 10 69	p>0.05
<b>Cinsiyet</b>	20 Erkek, 5 Kadın	18 Erkek, 7 Kadın	
<b>TPZ</b>	51,83 ± 14 36	51,50 ± 13 56	p>0.05
<b>KKT</b>	29,53 ± 3 40	27,85 ± 3 15	p>0.05
<b>YBKS</b>	3,16 ± 0 38	3,16 ± 0 38	p>0.05
<b>RAS</b>	14,00 ± 4 00	13,00 ± 5 00	p>0.05

**TPZ** : Total perfüzyon süresi (dakika), **KKT** : Aorta Kros Klemp zamanı (dakika), **YBKS** : Yoğun bakımda kalış süresi (gün), **RAS** : Respiratörden ayrılma süresi (saat), **Grup 1** : Glutamat-aspartat grubu, **Grup 2** : Kontrol grubu, **N** : Hasta sayısı.

Hastalara ameliyathanede 16 numara intravenöz, 20 numara intraarteriel kateter yerleştirildi. 4-7 mg/kg Sodyum Tiyopental ve 0.1 mg/kg fentanil ile anestezi indüksiyonunu takiben endotrakeal entübasyon için intravenöz 0.15 mg/kg vekuronyum yapıldı. Anestezi idamesi, 2 lt/dk oksijen + 2 lt/dk kuru hava ve %0.5-1 isofluran ventilasyonu ile sağlandı. Entübasyon sonrası sağ vena jugularis internadan, pulmoner artere 7.5 F Swan Ganz kateterleri (Thermodilution Catheter Biosensors International, Singapore) aracılığı ile pulmoner arter basınç monitorizasyonu ve kardiyak output tayini (Viggo-Spectramed HemoPRO1 A BOL Health Care Comp. USA) yapılmıştır.

Ayrıca juguler venden alınan kan örnekleriyle preoperatif lökosit (Coulter® MD Coulter Corp USA ile), CPK-MB (Olimpus AU 600 + ISE, Japon), Troponin-I ve Laktat Dehidrogenaz düzeyleri tespit edilmiştir.

Kan gazları, indüksiyon ve operasyon süresince yarım saat aralarla izlendi. ACT (aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı) ölçümleri preoperatif, sistemik heparinizasyon sonrası, perfüzyon süresince her yarım saatte bir ve protamin verilmesinden sonra ortalama beş kez yapıldı.

Bütün hastalar median sternotomiyle açıldı. Çıkan aort ve sağ atriumdan kanüle edildi. Kardiopleji verilmesi ve sol ventrikül dekompresyonu için aortik root kanülü yerleştirildi. Roller pompa (Stöckert-Shilly Instr. Munich), membran oksijenatör (Dideco D 708 Mirendola, Italy) arteriyel kan filtresi (Sorin ABF 40 mic Italy), 6.5 mm. Aortik kanül, 36 Fr. "two-stage" venöz kanül (Calmed Laboratories, California Medical Inc.) ve kristalloid prime (Ringer laktat 2000 cc) kullanılarak bütün hastalarda ortalama perfüzyon basıncı 70 mmHg, 28-30°C sistemik hipotermide, 1.8 lt/dk/m<sup>2</sup> non pulsatil akım sağlanacak şekilde, kardiopulmoner bypass (KPB) uygulandı.

KPB'a girilmeden önce mansfield bycep beyopsy forceps iğnesi ile sol ventrikül ön yüzünden epi-miyokardiyal biyopsi alınmasını takiben kardiopulmoner bypass başlatılmıştır. KPB'da hasta 28°C'ye kadar soğutulunca kros klemp konarak kardioplejik infüzyonuna başlanmıştır.

Kardioplejik solüsyon olarak, operasyon sırasında hazırlanan kan kardioplejisi kullanılmıştır. Bu amaçla, Bucberg tarafından tarif edilen yönteme uygun olarak<sup>70</sup> her birim kristalloid solüsyona karşılık dört birim kan kullanılmıştır. Kan kardioplejisi indüksiyon solüsyonunun potasyum düzeyi 25 mEq/L olacak şekilde ayarlanmıştır. Bunu sağlamak için, hazırlanan ilk solüsyona 2 ampul %7.5'lik (10 mEq/ampul olan) potasyum klorür eklenmiştir. Ara dozlarda potasyum düzeyinin 10-12 m Eq/lt olması için ½ ampul (5 mEq) potasyum klorür eklenmiştir. Uygun PH sağlanması için solüsyon içine 10 ml %8.4'lük sodyum bikarbonat eklenmiştir. Ara dozlar verilirken perfüzyon basıncı 50 mmHg civarında tutulmuştur.

Grup 1'deki hastaların solüsyonuna 13 mmol/L Glutamate, 13 mmol/L Aspartate (Solução Para Cardioplegia Sanguinea, Braile Biomedica, Brasil) ilave edildi.



**Tablo 3: Kardioplejik solüsyonun içeriği .**

Kardioplejik içeriği	Volüm(ml)	Komponentleri	Karışımın Konsantrasyonu
KCL (2mEq/mL)	15	K <sup>+</sup>	8-10 mEq/L
Tham/0.3m,mol/L	225	PH	PH:7 5-7 6
CPD	225	Ca <sup>++</sup>	0.15-0.25m mol/L Ca <sup>++</sup>
Aspartate			13 m mol/L
	250	Substrat	
Glutamate			13 m mol/L
D50W	40	Glukoz	<400 mg/dl
D5W	200	Osmolomite	380-400 mOsm

**Tham** : Tromethamine, **CPD** : Citrate-Phosphate-Dextros, **D50w** : Su içine %50 Dextroz, **D5w** : Su içine %5 Dextroz

Her iki grupta, çıkan aorta kros klemp konmasını takiben antegrad yolla, 250-300 ml/dk hızda, aort kökü basıncı 150 mmHg'yi geçmeyecek şekilde 15ml/kg kardioplejik infüzyonu yapılmıştır. Her 20 dakikada bir kg'a 15 ml'den tekrarlanarak verilmiştir. Ara dozlar verilirken basıncın 100 mmHg'yi geçmemesine dikkat edilmiştir. Kros klemp kaldırılmadan önce +4-8°C'de soğuk kan kardioplejisi verilmiştir.

Kardiak girişim tamamlandıktan sonra kros klemp kaldırıldı, kalp hemen çalıştı. Bu aşamada, en az 10 dk süreyle aort basıncının 40-70 mmHg arasında kalmasına özen gösterilmiştir. Yeterli hemodinamik değerlere ulaşılmasıyla birlikte KPB desteği kademeli olarak azaltılarak sonlandırılmıştır. Pompadan çıkıldıktan 5 dakika sonra sol ventrikül ön yüzünden epimiyokardial biyopsi örnekleri alınmıştır. Dokudan alınan örneklerde ATP (Sigma Diagnostics® ATP kiti procedure No.366-UV), fosfogliserat fosfokinaz ve gliseraldehit 3-P

dehidrogenazın kullanıldığı, kinetik yöntemle ölçülmüştür. Sonuçlar,  $\mu$  mol/g protein olarak verilmiştir Doku proteini, Lowry metodu ile değerlendirilmiştir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında kan dilüe edildiği için, bu dönemde alınan kan örneklerindeki lökosit sayılarıyla bypass sonrası dönemde alınan örneklerin lökosit sayımlarını karşılaştırabilir hale getirmek amacıyla düzeltme işlemi yapılmıştır. Bu şekilde, seyrelmenin sayımlar üzerindeki etkisi ortadan kaldırılmıştır.

Düzeltilme aşağıdaki formülle yapılmıştır :

$$\text{“Düzeltilmiş lökosit sayısı} = \frac{\text{Hasta lökosit sayısı} \times \text{başlangıç hemoglobini”}}{\text{Hasta hemoglobin}}$$

Operasyon tamamlandıktan sonra yoğun bakımda, 30.dk, 6., 12., 24. ve 48. saatlerde alınan kanlarda CPK-MB, LDH, Troponin I, tam kan lökosit değerleri; termodilüsyon yöntemiyle kardiyak indeks (CI), sol ventrikül atım iş indeksi (LVSWI), sağ ventrikül atım iş indeksi (RVSWI), periferik vasküler rezistans (PVR), sistemik vasküler rezistans (SVR), pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP), kalp hızına (KH) bakılmıştır.

Ayrıca tüm hastaların postoperatif inotrop ihtiyacı, intraaortik balon pompası (IABP) ihtiyacı, ventrikülde kalış süresi, yoğun bakımda, hastanede kalış süresi, postoperatif miyokard infarktüsü, postoperatif aritmi, postoperatif mortalite gibi klinik parametreleri değerlendirilmiştir.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

İstatistiksel analiz yöntemi olarak student t-testi ve Fisher's Exact Chi-Square testi kullanılmıştır. P değeri 0.05'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

CI, LVSWI, RVSWI, PVR, SVR, PCWP, HR, CPK-MB, LDH, Troponin I ve Beyaz küre sayımlarının başlangıçtan (preoperatif dönemden) 30 dakika, 6. saat, 12., 24., 48. saatlere olan değişimleri hesaplanmıştır. Glutamat-aspartat ve kontrol grubu için ayrı ayrı hesaplanan 0-30 dk, 0-6, 0-12, 0-24, 0-48 . saat değişimleri birbirleriyle karşılaştırılarak, arada istatistiki anlamı olan fark olup olmadığı araştırılmıştır.

CI için Grup 1 değerleri; preoperatif  $2,91 \pm 0,6$  postoperatif 30. dakika  $2,85 \pm 0,25$ , 6. saat  $2,50 \pm 0,50$ , 12. saat  $2,95 \pm 0,35$ , 24. saat  $3,00 \pm 0,30$ , 48. saat  $3,00 \pm 0,50$  olarak ölçülmüştür.

Grup 2 değerleri; preoperatif  $2,93 \pm 0,50$ , postoperatif 30. dakika  $2,20 \pm 0,20$ , 6. saat  $2,88 \pm 0,40$ , 12. saat  $2,93 \pm 0,40$ , 24. saat  $2,98 \pm 0,35$ , 48. saat  $2,98 \pm 0,40$  olarak ölçülmüştür.

Grup 1'in preoperatif ortalama CI değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif ortalama CI değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Fakat preoperatif döneme göre postoperatif 30. dakikada anlamlı fark saptandı ( $p = 0,039$ ).

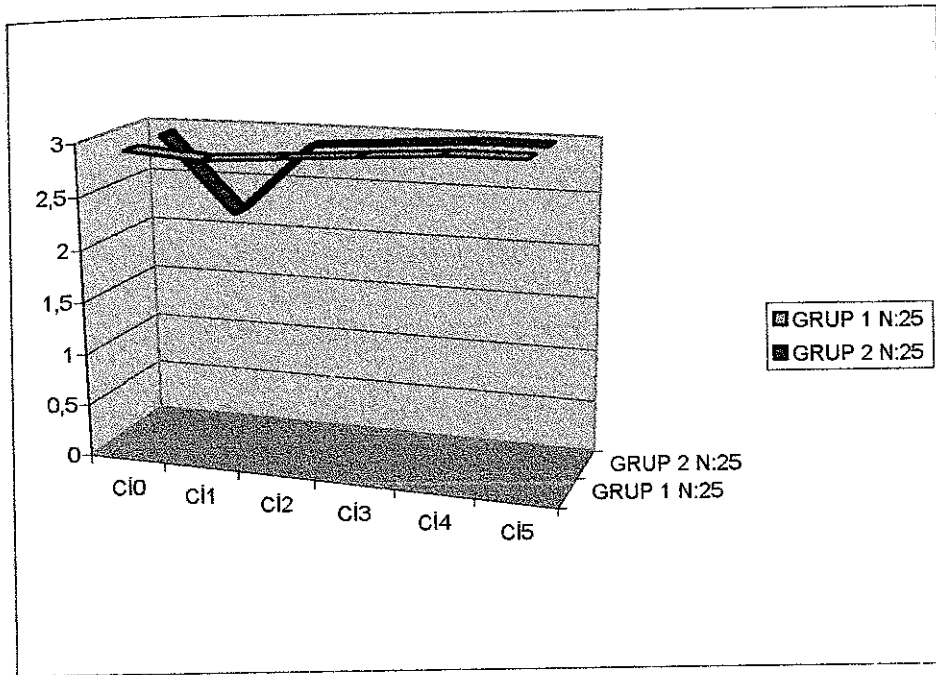
Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama CI değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p > 0,05$ ), fakat



preoperatif ortalama CI değerleri ile postoperatif 30. dakika değerleri arasında istatistiksel fark vardır ( $p=0,039$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki CI değerleri ( $L / dak / m^2$ ) Şekil 3'de gösterilmiştir.

Şekil: 3 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif kardiyak indeksleri



CI= Kardiyak indeks, CI0= preoperatif kardiyak indeks, CI1= postoperatif 30. Dk, CI2= postoperatif 6. Saat, CI3= postoperatif 12. Saat, CI4= postoperatif 24. Saat, CI5= postoperatif 48. Saat kardiyak indeks değerleri

LVSWI için Grup 1 değerleri; preoperatif  $33,39 \pm 3,15$ , postoperatif 30. dakika  $30,48 \pm 3,12$ , 6. saat  $34,60 \pm 2,87$ , 12. saat  $34,45 \pm 2,97$ , 24. saat  $35,33 \pm 3,10$ , 48. saat  $35,37 \pm 3,19$  olarak ölçülmüştür.

Grup 2 değerleri; preoperatif  $34,40 \pm 3,05$ , postoperatif 30. dakika  $18,42 \pm 3,30$ , 6. saat  $33,38 \pm 2,96$ , 12. saat  $33,60 \pm 3,06$ , 24. saat  $34,58 \pm 3,10$ , 48. saat  $34,67 \pm 3,03$  olarak ölçülmüştür.

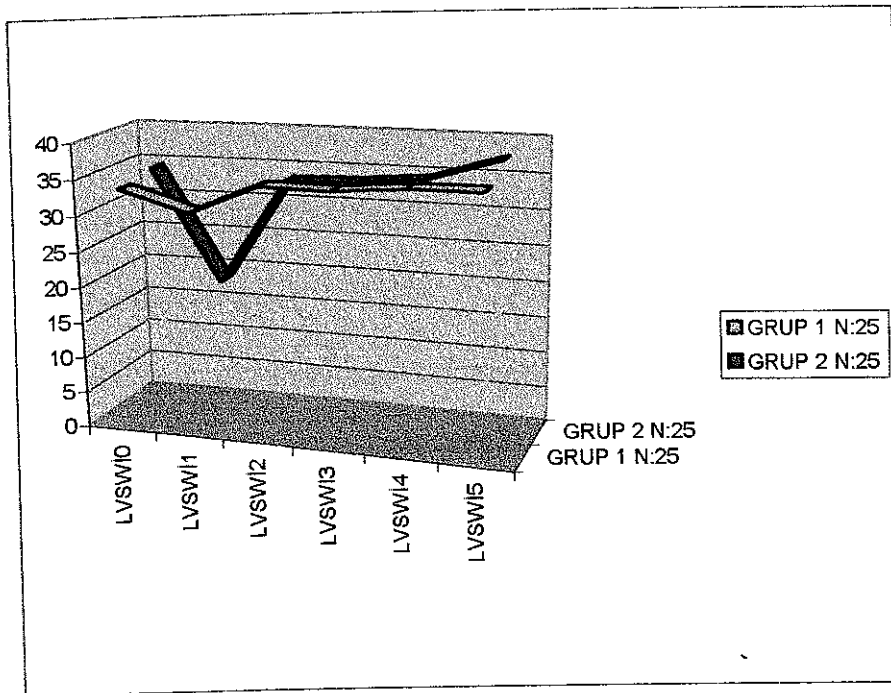
Grup 1'in preoperatif ortalama LVSWI değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Grup 2'nin preoperatif ortalama LVSWI değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Fakat preoperatif döneme göre postoperatif 30. dakikada anlamlı fark saptandı ( $p=0,032$ ).

Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama LVSWI değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48 saat değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ), fakat her iki grubun da preoperatif ortalama LVSWI değerleri ile postoperatif 30. dakika değerleri arasında istatistiksel fark vardır ( $p=0,032$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki LVSWI değerleri ( $gr.m.m^{-2}$ ) Şekil 4'de gösterilmiştir.

Şekil: 4 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif sol ventriköl atım iş indeksleri



LVSWI: Sol ventriköl atım iş indeksi, LVSWI0= preoperatif, LVSWI1= postoperatif 30 Dakika, LVSWI2= postoperatif 6. Saat, LVSWI3= postoperatif 12. Saat, LVSWI4= postoperatif 24. Saat, LVSWI5= postoperatif 48 Saat sol ventriköl atım iş indeksleri

RVSWI için Grup 1 değerleri; preoperatif  $5,03 \pm 0,83$ , postoperatif 30. dakika  $4,08 \pm 0,83$ , 6 saat  $5,30 \pm 0,85$ , 12. saat  $8,25 \pm 0,94$ , 24. saat  $8,26 \pm 0,90$ , 48. saat  $8,42 \pm 0,92$  olarak ölçülmüştür.

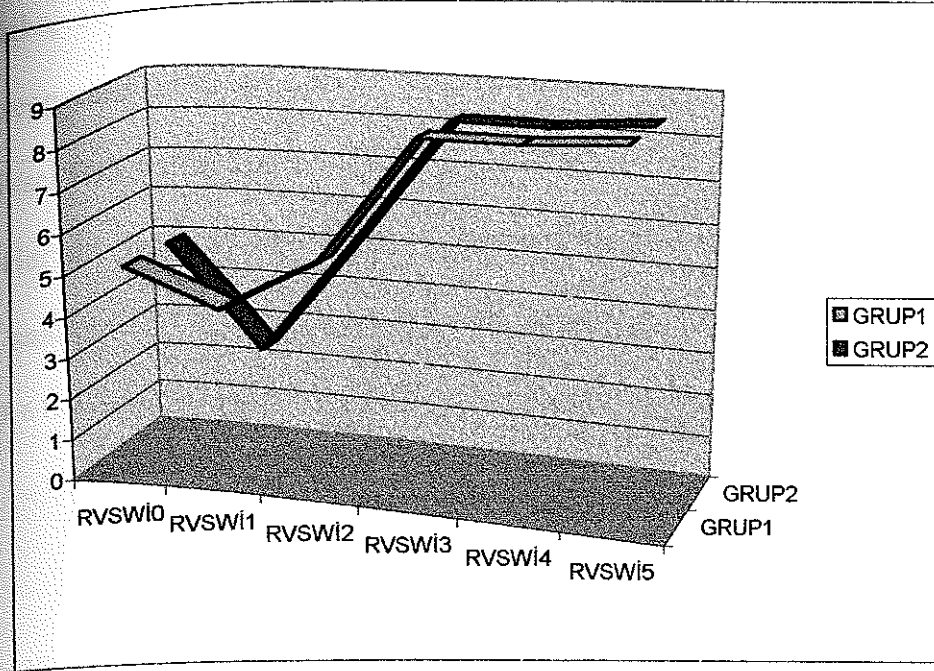
Grup 2 değerleri; preoperatif  $4,99 \pm 0,60$ , postoperatif 30. dakika  $2,49 \pm 0,60$ , 6. saat  $5,29 \pm 0,60$ , 12. saat  $8,23 \pm 0,63$ , 24. saat  $8,22 \pm 0,63$ , 48. saat  $8,42 \pm 0,70$  olarak ölçülmüştür.

Grup 1'in preoperatif ortalama RVSWI değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif ortalama RVSWI değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ), fakat preoperatif ortalama RVSWI değerleri ile postoperatif 30. dakikada anlamlı fark saptandı ( $p=0,041$ ).

Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif RVSWI değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ), fakat preoperatif ortalama RVSWI değerleri ile postoperatif 30. dakika RVSWI değerleri arasında istatistiksel fark vardır ( $p=0,041$ )

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki RVSWI ( $gm-m^{-2}$ ) değerleri şekil 5 'de gösterilmiştir.

Şekil: 5 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif sağ ventrikül atım iş indeksleri



RVSWI= Sağ ventrikül atım iş indeksi, RVSWI0= preoperatif, RVSWI1= postoperatif 30. Dakika, RVSWI2= postoperatif 6. Saat, RVSWI3= postoperatif 12. Saat, RVSWI4= postoperatif 24. Saat, RVSWI5= postoperatif 48. Saat sağ ventrikül atım iş indeksleri

Kardiyak Troponin I (CTI) için Grup 1 değerleri; preoperatif  $0,30 \pm 0,10$ , postoperatif 30. dakika  $0,80 \pm 0,30$ , 6. saat  $1,20 \pm 0,10$ , 12. saat  $1,50 \pm 0,20$ , 24. saat  $1,60 \pm 0,20$ , 48. saat  $0,40 \pm 0,15$  olarak ölçülmüştür

Grup 2 değerleri; preoperatif  $0,30 \pm 0,10$ , postoperatif 30. dakika  $0,90 \pm 0,15$ , 6. saat  $2,10 \pm 0,20$ , 12. saat  $1,60 \pm 0,25$ , 24. saat  $1,70 \pm 0,20$ , 48. saat  $0,35 \pm 0,10$  olarak ölçülmüştür.

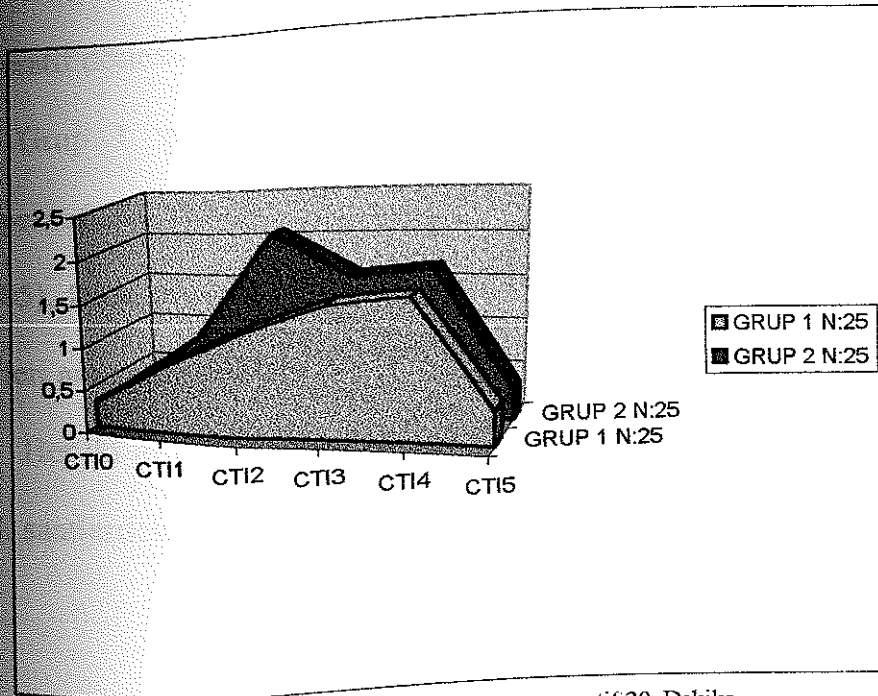
Grup 1'in preoperatif ortalama CTI değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif ortalama CTI değerleri ile postoperatif 30. dakika, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), fakat preoperatif döneme göre postoperatif 6. saatte anlamlı fark saptandı ( $p=0,041$ ).



Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama CTI değerleri ile postoperatif 30 dakika, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ), aynı preoperatif ortalama CTI değerleri ile postoperatif 6. saat değerleri arasında istatistiksel fark vardır ( $p=0,041$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24, 48. saatlerdeki CTI (ng / ml ) değerleri şekil 6'da verilmiştir.

Şekil 6 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif kardiyak troponin I değeri



CTI= kardiyak troponin I, CTI0= preoperatif, CTI1= postoperatif 30. Dakika,  
CTI2= postoperatif 6. Saat, CTI3= postoperatif 12. Saat, CTI4= postoperatif 24. Saat,  
CTI5= postoperatif 48. Saat kardiyak troponin I değerleri

CPK-MB için Grup 1 değerleri; preoperatif  $13,26 \pm 3,62$ , postoperatif 30 dakika  $41,06 \pm 3,64$ , 6. saat  $42,19 \pm 3,49$ , 12. saat  $43,24 \pm 3,68$ , 24. saat  $43,84 \pm 3,35$ , 48. saat  $35,09 \pm 3,72$  olarak ölçülmüştür.

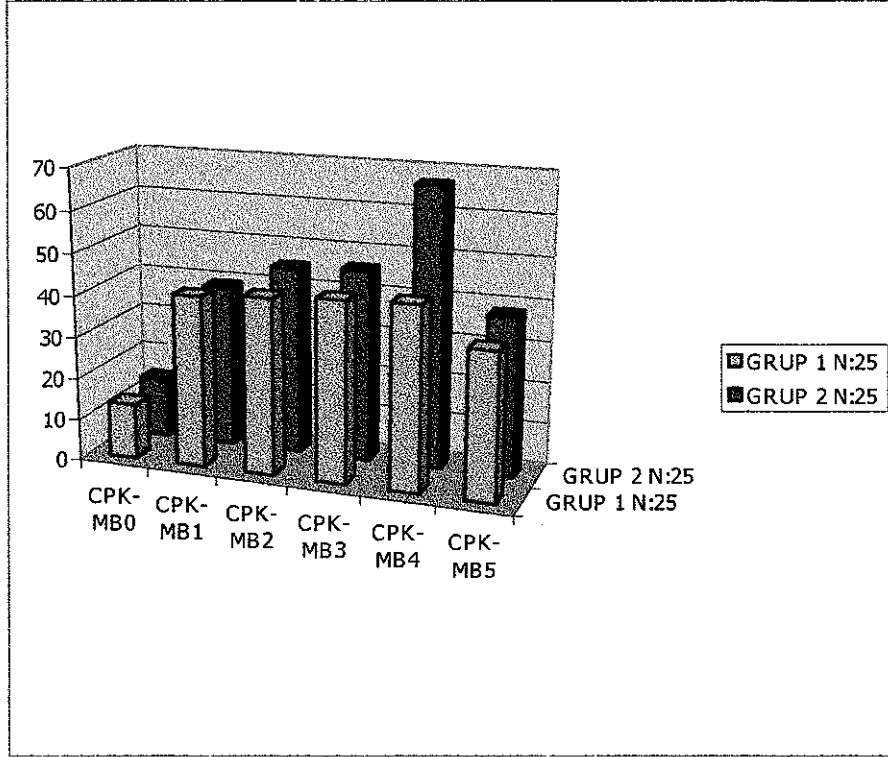
Grup 2 değerleri; preoperatif 14,23  $\pm$  3,68, postoperatif 30. dakika 39.09  $\pm$  14,25, 6. saat 45,13  $\pm$  3,48, 12. saat 45,94  $\pm$  3,38, 24. saat 67,00  $\pm$  3,57, 48. saat 38,15  $\pm$  3,88 olarak ölçülmüştür.

Grup 1'in preoperatif ortalama CPK-MB değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif ortalama CPK-MB değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Fakat preoperatif döneme göre postoperatif 6. saatte anlamlı fark saptandı ( $p=0,037$ ).

Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama CPK-MB değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 48. saat değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ), fakat preoperatif ortalama CPK-MB değerleri ile postoperatif 24. saat değerleri arasında istatistiksel fark vardır ( $p=0,037$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki CPK-MB (U / L ) değerleri şekil 7'de gösterilmiştir.

Şekil: 7 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif CPK-MB değerleri



CPK-MB= Kreatin fosfataz kinaz miyokardiyal bant, CPK-MB0= preoperatif, CPK-MB1= postoperatif 30. Dakika, CPK-MB2= postoperatif 6. Saat, CPK-MB3= postoperatif 12. Saat, CPK-MB4= postoperatif 24. Saat, CPK-MB5= postoperatif 48. Saat kreatin fosfataz kinaz miyokardiyal bant

LDH için Grup 1 değerleri; preoperatif  $304 \pm 13$ , postoperatif 30. dakika  $505 \pm 17$ , 6. saat  $346 \pm 13$ , 12. saat  $747 \pm 15$ , 24. saat  $846 \pm 18$ , 48. saat  $902 \pm 19$  olarak ölçülmüştür.

Grup 2 değerleri; preoperatif  $305 \pm 17$ , postoperatif 30. dakika  $504 \pm 22$ , 6. saat  $607 \pm 21$ , 12. saat  $803 \pm 20$ , 24. saat  $1214 \pm 34$ , 48. saat  $899 \pm 23$  olarak ölçülmüştür.

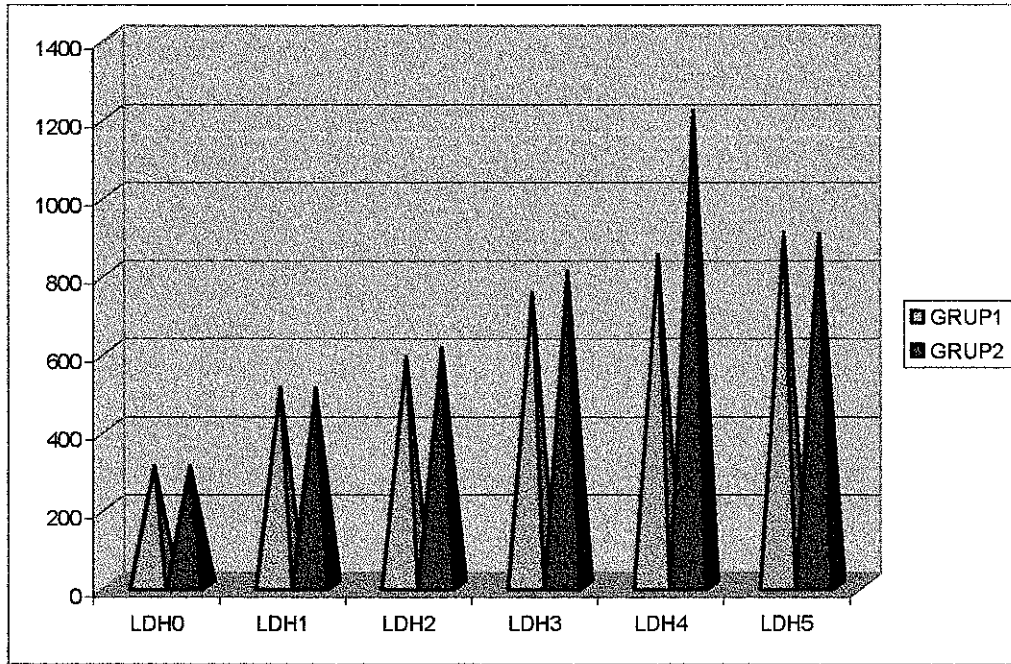
Grup 1'in preoperatif ortalama LDH değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24, 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif ortalama LDH değerleri ile postoperatif 30. dakika, 48. saat

değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), fakat preoperatif döneme göre postoperatif 6, 12 ve 24. saatlerde anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama LDH değerleri ile postoperatif 30. dakika, 48. saat değerleri arasında istatistiksel fark yoktur ( $p>0,05$ ), fakat preoperatif ortalama LDH değerleri ile postoperatif 6, 12 ve 24. saat değerleri arasında istatistiksel fark vardır ( $p<0,05$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24, 48. saatlerdeki LDH değerleri (U / L) şekil 8'de gösterilmiştir.

Şekil: Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif LDH değerleri

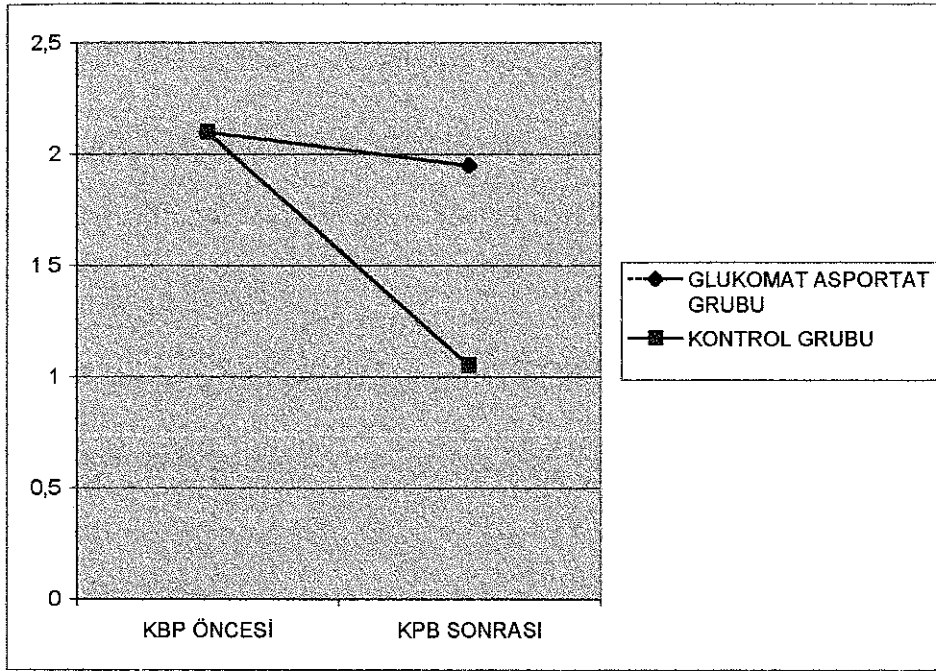


LDH= laktik dehidrogenaz, LDH0= preoperatif, LDH1= postoperatif 30. Dakika, LDH2= postoperatif 6. Saat, LDH3= postoperatif 12. Saat, LDH4= postoperatif 24. Saat, LDH5= postoperatif 48. Saat laktik dehidrogenaz seviyeleri

Her iki grubun KPB öncesi ve sonrası doku ATP ( $\mu$  mol / g protein) düzeyleri karşılaştırıldığında Grup 1'de KPB öncesi ortalama ATP  $2,10 \pm 0,15 \mu$  mol / g protein, KPB sonrası ise  $1,95 \pm 0,10 \mu$  mol / g protein olarak ölçülmüştür

( $p=0,059$ ). Grup 2'de ise KPB öncesi ortalama ATP  $2,10 \pm 0,10 \mu \text{ mol / g}$  protein, KPB sonrası ise  $1,05 \pm 0,15 \mu \text{ mol / g}$  protein olarak ölçülmüştür ( $p=0,043$ ). Grup 1 ve Grup 2'de KPB sonrası ölçülen ATP değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ) (Şekil 9).

Şekil: 9 Her iki gruptaki hastaların KPB öncesi ve sonrası ATP değerleri



KPB= Kardiyopulmoner by-pass

\* Dokudan alınan örneklerde AIP (Sigma diagnostics prosedunc No: 366-uv) fosfoglisarat fosfokinaz ve gliseraldehit 3-P dehidrogenazın katıldığı kinetik yöntemle ölçülmüştür. Sonuçlar Mmol/g protein başına verilmiştir. Doku proteini Lowry yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Beyaz küre için Grup 1 değerleri; preoperatif  $4200 \pm 71$ , postoperatif 30 dakika  $5381 \pm 76$ , 6. saat  $5381 \pm 78$ , 12. saat  $7358 \pm 105$ , 24. saat  $8047 \pm 90$ , 48. saat  $8517 \pm 141$  olarak ölçülmüştür.

Grup 2 değerleri preoperatif  $4170 \pm 75$ , postoperatif 30 dakika  $5387 \pm 74$ , 6. saat  $6848 \pm 79$ , 12. saat  $7362 \pm 96$ , 24. saat  $7998 \pm 60$ , 48. saat  $8574 \pm 193$  olarak ölçülmüştür.

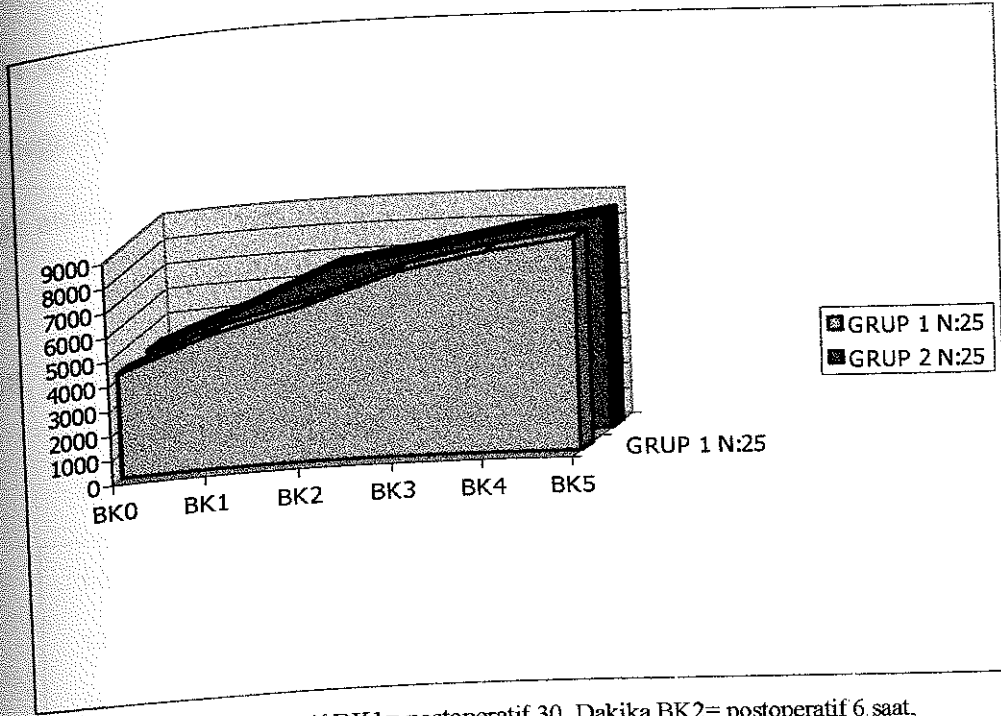


Grup 1'in preoperatif ortalama beyaz küre değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24, 48. saat değerleri arasındaki fark anlamlıdır ( $p>0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif ortalama beyaz küre değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat beyaz küreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama beyaz küre değerleri ile postoperatif 30. dakika, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptamadık ( $P>0,05$ ), fakat preoperatif ortalama beyaz küre değerleri ile postoperatif 6. saat beyaz küre değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,046$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24, 48. saatlerdeki beyaz küre değerleri ( $\text{Bin} / \text{mm}^3$ ) şekil 10'da gösterilmiştir.

Şekil:10 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif beyaz küre değerleri



BK: Beyaz küre, BK0= preoperatif, BK1= postoperatif 30. Dakika, BK2= postoperatif 6. saat, BK3= postoperatif 12. saat BK4= postoperatif 24. Saat, BK5= postoperatif 48 saat beyaz küre değerleri

KH için Grup 1 değerleri; preoperatif  $77,16 \pm 2,08$ , postoperatif 30. dakika  $87,00 \pm 3,66$ , 6. saat  $90,00 \pm 4,49$ , 12. saat  $87,08 \pm 2,87$ , 24. saat  $82,16 \pm 2,08$ , 48. saat  $81,58 \pm 3,36$  olarak ölçülmüştür.

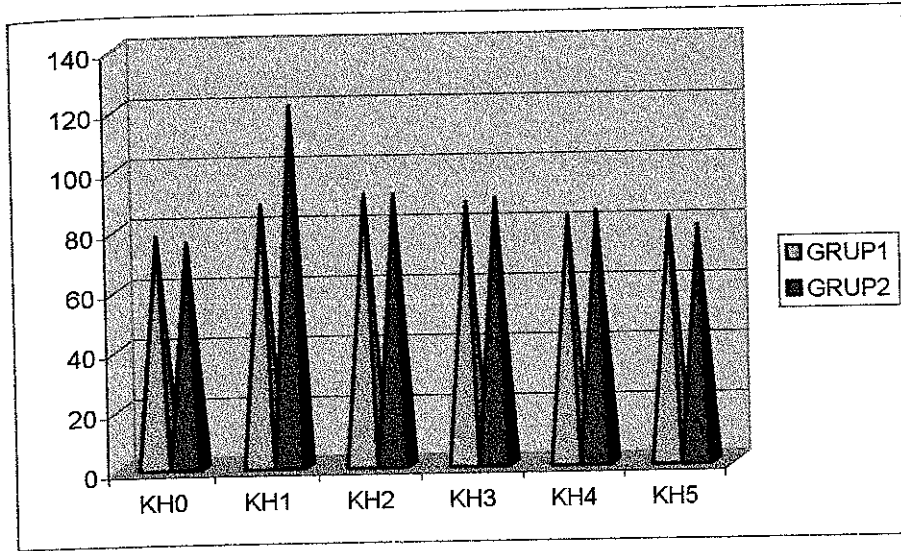
Grup 2 değerleri; preoperatif  $75,08 \pm 3,11$ , postoperatif 30. dakika  $120,08 \pm 2,71$ , 6. saat  $90,08 \pm 3,66$ , 12. saat  $88,33 \pm 3,36$ , 24. saat  $83,91 \pm 2,01$ , 48. saat  $78,58 \pm 4,18$  olarak ölçülmüştür.

Grup 1'in preoperatif ortalama KH değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif ortalama KH değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), fakat preoperatif döneme göre postoperatif 30. dakikada anlamlı fark saptandı ( $p=0,047$ ).

Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama KH değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında fark yoktur ( $p>0,05$ ). Preoperatif ortalama KH değerleri ile postoperatif 30. dakika değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,047$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki KH değerleri (atım / dk), şekil 11'de gösterilmiştir.

Şekil: 11 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif KH değerleri



KH= Kalp hızı, KH0= preoperatif 30. Dakika, KH2= postoperatif 6. Saat, KH3= postoperatif 12. Saat, KH4=postoperatif 24. Saat, KH5= postoperatif 48. Saat kalp hızları.

PCWP için Grup 1 değerleri; preoperatif  $8,33 \pm 1,37$ , postoperatif 30. dakika  $9,83 \pm 0,83$ , 6. saat  $9,75 \pm 0,96$ , 12. saat  $9,25 \pm 0,75$ , 24. saat  $8,91 \pm 1,24$ , 48. saat  $9,00 \pm 0,85$  olarak ölçülmüştür.

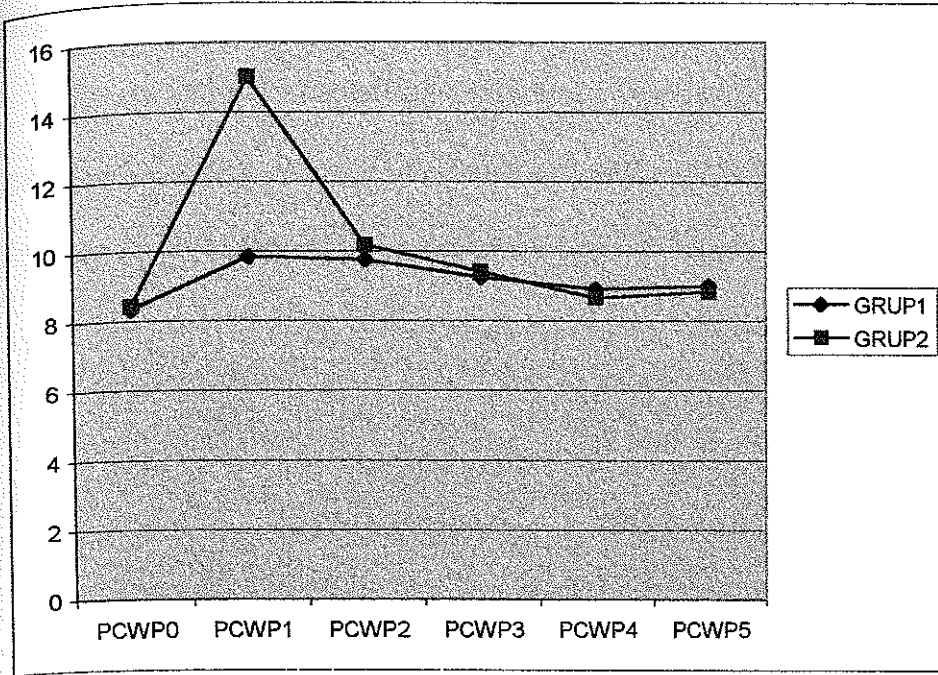
Grup 2 değerleri; preoperatif  $8,41 \pm 0,90$ , postoperatif 30. dakika  $15,00 \pm 0,73$ , 6. saat  $10,16 \pm 0,71$ , 12. saat  $9,41 \pm 0,90$ , 24. saat  $8,66 \pm 0,65$ , 48. saat  $8,83 \pm 0,93$  olarak ölçülmüştür.

Grup 1'in preoperatif ortalama PCWP değerleri ile postoperatif 30 dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p>0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ), fakat preoperatif döneme göre postoperatif 30. dakikada anlamlı fark saptandı ( $p=0,037$ ).

Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama PCWP değerleri ile postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ), fakat preoperatif ortalama PCWP değerleri ile postoperatif 30. dakika değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,037$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki PCWP değerleri (mmHg) şekil 12'de gösterilmiştir.

Şekil: 12 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif plmoner kapiller wedge basınçları



PCWP= pulmoner kapiller wedge basıncı, PCWP0= preoperatif, PCWP1= postoperatif 30. Dakika, PCWP2= postoperatif 6. Saat, PCWP3= postoperatif 12. Saat, PCWP5= postoperatif 48. saat

SVR için Grup 1 değerleri; preoperatif  $867 \pm 18$ , postoperatif 30. dakika  $1237 \pm 18$ , 6. saat  $1527 \pm 13$ , 12. saat  $1267 \pm 15$ , 24. saat  $1117 \pm 18$ , 48. saat  $1175 \pm 18$  olarak ölçülmüştür.

Grup 2 değerleri; preoperatif  $877 \pm 15$ , postoperatif 30. dakika  $1247 \pm 11$ , 6. saat  $1519 \pm 17$ , 12. saat  $1255 \pm 16$ , 24. saat  $1168 \pm 13$ , 48. saat  $1162 \pm 21$  olarak ölçülmüştür.

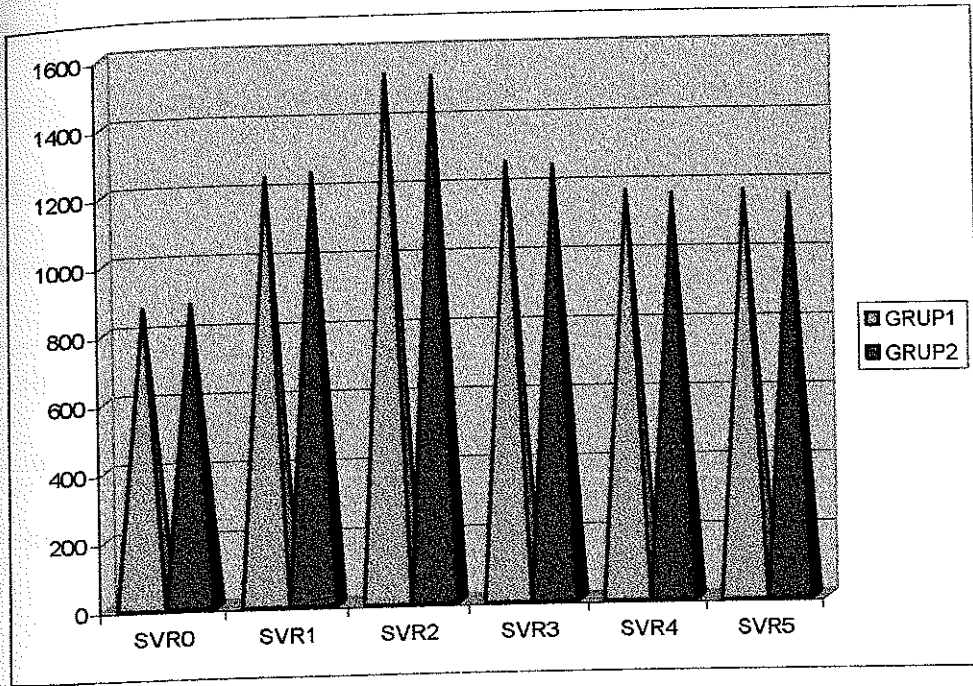
Grup 1'in preoperatif ortalama SVR değerleri ile postoperatif 30 dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasındaki fark anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif ortalama SVR değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasındaki fark anlamlıdır ( $p < 0,05$ ).



Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama SVR değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat SVR değerleri ( $\text{dynes}\cdot\text{Sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) Şekil 13'de gösterilmiştir.

Şekil:13 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif sistemik vasküler rezistans değişimleri



SVR= Sistemik vasküler rezistans, SVR0= preoperatif, SVR1= postoperatif 30. Dakika, SVR2= postoperatif 6. Saat, SVR3= postoperatif 12. Saat, SVR4= postoperatif 24. Saat, SVR5= postoperatif 48. Saat sistemik rezistans değerleri

PVR için Grup 1 değerleri; preoperatif  $92,58 \pm 1,44$ , postoperatif 30. dakika  $127,50 \pm 1,50$ , 6. saat  $130,50 \pm 3,00$ , 12. saat  $126,75 \pm 2,30$ , 24. saat  $117,66 \pm 2,50$ , 48. saat  $118,33 \pm 1,92$  olarak ölçülmüştür.

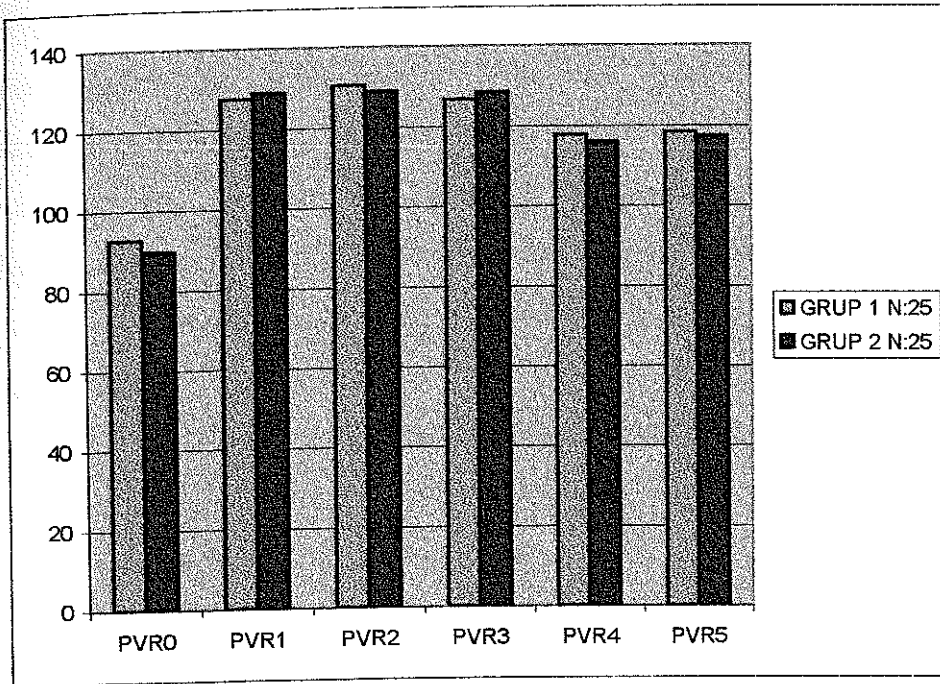
Grup 2 değerleri, preoperatif  $89,75 \pm 11,71$ , postoperatif 30. dakika  $128,91 \pm 1,79$ , 6. saat  $129,00 \pm 2,40$ , 12. saat  $128,41 \pm 1,50$ , 24. saat  $115,95 \pm 2,00$ , 48. saat  $117,45 \pm 1,97$  olarak ölçülmüştür.

Grup 1'in preoperatif ortalama PVR değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Grup 2'nin preoperatif ortalama PVR değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Grup 1 ve Grup 2'nin preoperatif ortalama PVR değerleri ile postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saat değerleri arasındaki fark anlamsızdır ( $p>0,05$ ).

Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif 30. dakika, 6, 12, 24 ve 48. saatlerdeki PVR değerleri ( $\text{dynes-sec. cm}^{-5}$ ) Şekil 14'de gösterilmiştir.

Şekil:14 Her iki gruptaki hastaların preoperatif ve postoperatif pulmoner vasküler rezistans değerleri



PVR= pulmoner vasküler rezistans, PVR0= preoperatif, PVR1= postoperatif 30 Dakika, PVR2= postoperatif 6. Saat, PVR3= postoperatif 12. Saat, PVR4= postoperatif 24. Saat, PVR5= postoperatif 48. Saat.

Her iki gruptaki postoperatif inotrop ihtiyağı, intraaortik balon pompası ihtiyağı, kümülatif ventilatörde kalış süresi, yoğun bakımında kalış süresi hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Bir kardiyoplejik solüsyonun miyokardı koruma düzeyini belirleyen faktörlerin iki tanesi en önemlileridir. Birincisi, yeterli metabolik arest oluşturabilmesidir. Yeterli metabolik arest ile kastedilen, tüm miyokardı kapsayan, tam elektromekanik sessizlik oluşması ve bu sessizliğin cerrahi manüplasyon süresi boyunca devam edebilmesidir. Bu şekilde, iskemik dönemde enerji depolarının tüketilmesinden kaynaklanan hasar en aza indirgenmiş olur. İkincisi, iskemi sonrası dönemde miyokardı reperfüzyon hasarından koruyabilmesidir. İskemi esnasında hem glutamat hem de aspartat azalır, eksojen olarak verilen bu aminoasitler kullanıma girer. Kardiyoplejik solüsyona glutamat-aspartat gibi aminoasitlerin ilave edilmesi ile kreps siklüsü prekürsörlerinin replasmanı sağlanır, hem anaerobik hem de aerobik metabolizma desteklenir. Çalışmadaki amacımız glutamat aspartat ilave edilmiş kardiyoplejik solüsyonun miyokardı daha iyi koruyup korumadığını göstermektir.

Miyokard koruma yöntemlerinin etkinlikleri; iskemi öncesi ve sonrası doku ATP düzeyleri, postoperatif biyokimyasal analizlerle lökosit, CPK-MB, LDH, troponin I ölçümleri, miyokard kontraktilitesi için postoperatif CI, LVSWI, RVSWI, SVR, PVR, PCWP gibi parametrelere bakılarak değerlendirilmektedir.

Kardiyak troponin I; akut miyokard infarktüsü ve trombolitik tedavi sonrası reperfüzyonda spesifik bir göstergedir ve spesifitesi, LDH, CPK-MB ve miyoglobinden daha yüksektir. Kalp cerrahisinde postoperatif miyokard hasarını tanımlamada kullanılır<sup>79</sup>. Unstable angina pectoriste miyokard hasarı olur ve troponin I seviyesi yükselir. Koroner bypass sonrası kardiyak troponin I düzeyi yükselir. Postoperatif 12. saatte 3.0 mg /L'den yüksek konsantrasyonlar preoperatif miyokard infarktüsü olarak yorumlanır. Serum kardiyak troponin I

seviyesi, preoperatif non Q-wave miyokard infarktüsünde preoperatif Q-wave miyokard infarktüsüne göre daha düşüktür. Koroner bypass operasyonlarında, miyokardiyal doku hasarını ve iskemiye tanımlamada kullanılır. İskeminin şiddeti arttıkça kardiyak troponin I seviyesi de artar. CPK-MB ve LDH'da benzer artış görülmez. CPK-MB özellikle iskemiden 3 ve 6 saat sonra artış gösterir. Reperfüzyon esnasında alınan doku örneklerinde kardiyak troponin I seviyesi yüksek bulunurken CPK-MB ve LDH'da aynı artış saptanmamıştır<sup>79</sup>. Çalışmamızda her iki grubun operasyon öncesinden, postoperatif 30 dakika, 6-12. saate kadar olan CPK-MB düzeyleri arasında fark çıkmamıştır. Ancak, kontrol grubun da operasyon öncesinden 24. saate kadar anlamlı CPK-MB artışı olduğu görülmüştür. Kontrol grubunun artış hızı, glutamat aspartat grubunun aynı dönemdeki artış hızından belirgin olarak daha yüksektir. Farkın ilk saatlerde değil de 24. saatten itibaren ortaya çıkışı, glutamat aspartat grubunda CPK-MB izoenzimi salınımının daha erken yavaşlamaya başladığını, oysa bu dönemde kontrol grubunda salınımın hala devam ettiğini düşündürür. Her iki grubun operasyon öncesinden, 30 dk, 12, 24 ve 48. saat troponin I düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda 6. saatte troponin I değeri, glutamat aspartat grubuna göre daha yüksektir. Arada oluşan bu fark anlamlıdır. 6, 12, 24. saat LDH düzeyleri glutamat aspartat grubunda kontrol grubuna göre oldukça düşüktür. Bu sonuçlara göre kardiyoplejik solüsyona glutamat aspartat eklenmesi hücresel düzeyde daha az hasara neden olur.

Miyokardın kontraktilesi için gerekli olan enerji yüksek enerjili fosfat, ATP'den sağlanır. Enerji, mekanik, elektriksel ve kimyasal olaylar için kullanıldığı zaman ATP, ADP ve AMP'ye dönüşür. Aerobik durumlarda, oksidatif fosforilasyonla ADP ve AMP'den ATP üretilir. Anaerobik durumlarda ADP ve AMP'nin yıkımlarıyla; adenozin, inosin, hipoksantin, ksantin ve ürik asit oluşur. ATP'nin oksidatif fosforilasyonla üretilmesi NADH ve FADH<sub>2</sub>'nin redüksiyonuna bağlıdır. Bu redükte koenzimler, hem glukoliz (Embdenmeyerhof yolu) hem de kreps siklusu (Tricarbonsilik asid siklusu) yoluyla elde edilir.

FADH<sub>2</sub> (flavun adenin dinucleotid) ve NADH (nikotinamid adenin dinucleotid) molekülleri glukoliz ve kreps siklusu ile elektron transport zincirine girerler. Aerobik durumlarda 1 molekül glukozdan 38 molekül ATP elde edilir. Aerobik durumlarda ATP'nin %90'ı oksidatif fosforilasyonla, %5'i glukoliz ile, %5'i de kreps siklusundan sağlanır. Anaerobik durumlarda elektron transport zincirindeki tüm reaksiyonlar durur ve sadece dört molekül ATP glukoliz ve kreps siklusundan elde edilir.

Glutamat-aspartat, iskemi esnasında kreps siklusunda substrat düzeyinde fosforilasyon ile aneorobik enerji üretimini artırarak miyositlerin korunmasına katkıda bulunur<sup>80</sup>. Coetzee<sup>81</sup>, iskemik dönem sonrası dokudaki ATP konsantrasyonu ile kardiyak out put, pik sistolik basınç, kardiyak indeks, sol ve sağ ventrikül atım iş indeksinin korelasyon gösterdiğini ispatlamışlardır. Rausou<sup>82</sup>, deneysel çalışmasında 120 dakikalık iskemi sonrası, glutamat, aspartat, malat, süksinat, fumarat ile ayrı ayrı zenginleştirilmiş kardiyoplejik solüsyondaki ATP ( $\mu$  mol / g kuru ağırlık) düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuştur. İskemik arest döneminde, kardiyoplejik solüsyon içine glutamat, aspartat gibi ara metabolitlerin ilave edilmesi Denova yoluyla ATP üretimini, kreps siklusuyla da NADH, FADH<sub>2</sub> ve ATP üretimini artırır. Glutamat aspartat, global iskemi ve arest döneminde miyokardı daha iyi korur. Çalışmamızda glutamat aspartat grubunda KPB sonrası ATP ( $\mu$  mol / g protein) düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulduk. Arada oluşan bu fark, kontrol grubunda postoperatif 30. dakikada CI, LVSWI, RVSWI'de düşüş, PCWP ve HR'da artış olarak kliniğe yansımıştır. Glutamat aspartat grubunda ise bu değerler peroperatif değerlere yakındır.

Kardiyoplejik solüsyon içine eklenen glutamat ve aspartat iskemik dönem sonrası kardiyak output, kardiyak indeks, sol ventrikül atım iş indeksi, sağ ventrikül atım iş indeksi, pik sistolik basınçta artışa neden olarak ventrikül fonksiyonlarında tam bir düzelme sağlar<sup>83,84</sup>. Çalışmamızda postoperatif kardiyak indeks, sol ventrikül atım iş indeksleri ve sağ ventrikül atım iş indeksleri ölçümlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir.



Kontrol grubunda ventrikül performansının ilk saatlerde daha deprese olduğu gözlenmiştir. İlerleyen saatlerde aradaki fark ortadan kalkmıştır.

PCVP'nin, ilk saatlerde kontrol grubunda glutamat aspartat grubuna göre yüksek bulunması, ventrikül performansının ilk saatlerde kontrol grubunda daha kötü olduğunu gösterir. Çalışmamızda, postoperatif CI, LVSWI, RVSWI ölçümlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamı olan fark gözlenmiştir. Postoperatif erken saatlerde olan bu fark, kontrol grubunda ventrikül performansının daha kötü olduğunu göstermiştir. İlerleyen saatlerde bu fark ortadan kalkmıştır. Aynı şekilde kontrol grubunda postoperatif erken saatlerde PCWP ve kalp hızındaki artış ventrikül performansının glutamat-aspartat grubuna göre daha kötü olduğunu gösterir.

“Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SICS)” ya da “post perfüzyon sendromu” kardiopulmoner bypass sırasında kanın yabancı yüzeylerle temas etmesiyle başlayıp, pulmoner ve renal fonksiyon bozuklukları, nörolojik değişiklikler, koagülopatiler, enfektif olmayan ateş ve taşikardiyle kendini gösteren bir klinik tablodur. Bu sendromun sebebi, intrinsik ve ekstrinsik kompleman sistemlerinin aktive olmasıdır. Kompleman sistemi aktive olunca zincirleme reaksiyonlar oluşur ve mast hücrelerinin degranülasyonu; nötrofil lizozomlarının boşalması, nötrofil kemotaksisi, opsonizasyon, fagositoz gibi inflamasyonun son basamakları ortaya çıkıncaya kadar devam eder. Periferik damarlarda endotel hasarı, vazokonstriksiyon, lökositöz gözlenir. Kompleman yükselişi operasyon sonrasındaki 6. saate kadar devam eder. 6. saatten sonra tablonun şiddeti azalmaya başlar<sup>85</sup>. Çalışmamızda her iki grupta da kardiopulmoner bypass'ın başlamasından sonra kan lökosit düzeylerinde artış olduğu görülmektedir. Ancak grupları kendi içlerinde değerlendirdiğimizde, kontrol grubundaki lökosit sayısı artışının glutamat-aspartat grubundaki artıştan daha belirgin olduğunu görüyoruz. Kontrol grubundaki artış, glutamat-aspartat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Glutamat - aspartat grubunda, kandaki lökosit sayılarının daha az olması, kana salınan lökosit sayısının daha az

olmasına değil, kandaki lökositlerin bir kısmının başka yerde birikmesine bağlıdır<sup>85</sup>.

Sistemik inflamasyona yol açan kompleman sistemi aktivasyonu operasyonu izleyen 6 saat içinde şiddetini yitirmeye başlar. Vakalarımızda postoperatif erken saatlerde LVSWI, RVSWI, CI'lerde anlamlı değişimler gözlenirken, 6. saat ve sonraki ölçümlerde iki grup arasında fark ortadan kalkmıştır. Olasılıkla ilk saatlerde SICS ve miyokardial patofizyolojik olayların birbirini destekleyen etkileşimleri nedeniyle ilk saatlerdeki değişimler daha belirgin hal almıştır. İlerleyen saatlerde SICS'nin etkisinin azalmasıyla iki gruptaki miyokardial patofizyolojik olayların kliniğe yansıma şiddeti arasındaki istatistiksel anlamı olan fark ortadan kalkmıştır.

Operasyon sonrası kan değerlerindeki artışın sistemik inflamatuvar cevap sendromunun bir göstergesi olduğunu varsayarsak, iki grubun bu tabloda aynı oranda etkilendiğini söyleyebiliriz. Bu durumda, kontrol grubunda görülen lökosit artışı, sol ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesidir.

Bolling ve arkadaşları<sup>57</sup>, yine neonatal domuz yavrularının kalplerinde 60 dakikalık ciddi iskemi yarattıktan sonra benzer iki grup oluşturarak reperfüzyon yapmışlar. Post bypass miyokardial sistolik ve diastolik fonksiyonlar değerlendirildiğinde en iyi sonuçların lökositleri azaltılmış kanla reperfüze edilen gruba ait olduğunu görmüşler. Byrne ve arkadaşları<sup>44</sup>, Wilson ve arkadaşları 90 dakikalık iskemik dönem yaratıp benzer çalışmalar yapmışlar.

Burada üzerinde durulması gereken konu, iskemi süresidir. İskemik miyokardiyumda lökositlerin iskemik hasara yapacağı katkıyı iskeminin süresi ve derecesi belirler.

Bizim çalışmamızda, tüm hastalar sorunsuz sayılabilecek bir yoğun bakım periyodundan sonra 3. günde servise çıkmış ve 7. günde taburcu edilmişlerdir. Ancak her iki gruptaki ortalama kros klemp süresinin, literatürdeki çalışmaların genelinde verilen iskemik süreden çok daha kısa olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Miyokardın karşı karşıya bulunduğu iskemi tehdidi deneysel ortamda yaratılardan çok daha az olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel

anlamli fark cikmistir. Muhtemelen, daha uzun kros klemp sureleri olsaydi veya daha deprese ventrikullu, preoperatif iskemik ventrikullu, hipertrofik ventrikullu veya siyanotik kalp hastasi gibi iskemiye daha hassas hastalar calisilseydi elde ettiğimiz laboratuvar farklılıklar daha da belirginleşecek, hatta bu kliniğe de yansiyacakti.

## SONUÇ

Glutamat aspartatla zenginleştirilmiş kardiyoplejik solüsyon postoperatif dönemde CI, LVSWI, RVSWI, doku ATP düzeyini artırarak, KH, PCVP, lökositleri, CPK-MB, Troponin I düzeylerini preoperatif döneme yakın tutarak miyokardı korumada daha etkindir.

## ÖZET

Çalışmadaki amacımız, glutamat ve aspartat ilave edilmiş kardiyoplejik solüsyonun miyokardı daha iyi koruyup korumadığını göstermektedir.

Mayıs 1999-Kasım 1999 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde, elektif koroner bypass cerrahisi uygulanan 57 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma grubundaki hastaların tümünde preoperatif sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal olması (sol ventrikül performans skoru, kontrast ventrikülografide:7) ve daha önceden geçirilmiş myokard infarktüsü öyküsünün olmaması şartları arandı. 7 hasta, çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 50 hasta, kardiyopleji ve reperfüzyon solüsyonuna glutamat-aspartat eklenen 25 hasta (Grup 1) ve eklenmeyen 25 hasta (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların hepsine antegrad yolla kardiyoloji uygulanmıştır. KPB'a girilmeden önce sol ventrikül ön yüzünden epi-miyokardial biyopsi alınmasını takiben kardiyopulmoner bypass başlatılmıştır. Grup 1'deki hastaların solüsyonuna 13 mmol/L glutamate, 13 mmol/L aspartate ilave edildi. Pompadan çıkıldıktan hemen sonra sol ventrikül ön yüzünden epimiyokardial biyopsi örnekleri alınmıştır. Dokudan alınan örneklerde ATP (Sigma Diagnostics® ATP kiti procedure No.366-UV), fosfogliserat fosfokinaz ve gliseraldehit 3-p dehidrogenazın kullanıldığı kinetik yöntemle ölçülmüştür. Sonuçlar  $\mu$  mol/g protein başına verilmiştir. Doku proteini Lowry metodu ile değerlendirilmiştir. Operasyon tamamlandıktan sonra, yoğun bakımda 30.dk, 6., 12., 24. ve 48.saatlerde alınan kanlarda CPK-MB, LDH, Troponin I, tam kan lökosit değerleri; termodilüsyon yöntemiyle CI LVSWI, RVSWI, PVR, SVR, PCWP, kalp hızı'na (KH) bakılmıştır. Ayrıca tüm hastaların postoperatif inotrop ihtiyaç,



intraaortik balon pompası (IABP) ihtiyaç, ventrikülde kalış süresi yoğun bakımda, hastanede kalış süresi, postoperatif miyokard infarktüsü, postoperatif aritmi, postoperatif mortalite gibi klinik parametreleri değerlendirilmiştir.

Glutamat aspartat grubunun postoperatif 30. dakika CI, LVSWI, RVSWI değerleri kontrol grubuna göre yüksek, PCWP ve HR değerleri düşük bulunmuştur. 0-6 saat kardiyak troponin I ve 0-24 saat CPK-MB değerleri ise glutamat aspartat grubunda, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. KPB öncesi ve sonrası doku ATP ( $\mu$  mol/g protein) düzeyleri karşılığında: Glutamat-aspartat grubunda, KPB öncesi  $2.10 \pm 0.15 \mu$  mol/g protein olan ATP değeri KPB sonrası  $1.95 \pm 0.10 \mu$  mol/g proteine gerilemiştir ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubunda ise KPB öncesi  $2.10 \pm 0.10 \mu$  mol/g protein olan ATP değeri KPB sonrası  $1.05 \pm 0.15 \mu$  mol/g proteine düşmüştür ( $p < 0.05$ ).

Çalışmamızda, glutamat aspartatlı kardiyoplejinin miyokardı daha iyi koruduğu sonucuna vardık.

## KAYNAKLAR

1. Kirklin JW, Barrat – Boyes BG: Hypothermia, Circulatory Arrest, and Cardiopulmonary Bypass In: Cardiac Surgery. 2<sup>nd</sup> Edition. New York<sup>®</sup> Churchill Livingstone Inc. 1993; p:62.
2. Artur E Baue: Myocardial protection management during adult cardiac operations In: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery 6<sup>th</sup> edition USA<sup>®</sup> Appleton & Lange A Simon & Schuster Comp 1996; p:1656.
3. Follette DM, Steed DL, Foglia RP: Advantages of Intermittent Blood Cardioplegia Over Intermittent Ischemia During Prolonged Hypothermic Aortic Clamping. Cardiovasc Surg (Suppl to Circulation), 1978; 58: 1 – 200.
4. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV Jr: Advantages of Blood Cardioplegia Over Continuous Coronary Perfusion and Intermittent Ischemia. J. Thorac Cardiovasc Surg, 1978; 76: 604 – 617.
5. Buckberg GD: A Proposed "Solution" to the Cardioplegic Controversy. J. Thorac Cardiovasc Surg, 1979; 77: 803 – 815.
6. Kirklin JW, Barrat – Boyes BG: Hypothermia, Myocardial Management During Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass In: Cardiac Surgery. 2<sup>nd</sup> Edition. New York<sup>®</sup> Churchill Livingstone Inc. 1993; pp 130 – 132.

7. Brown H, Kozlowski R: Coronary Flow and Coronary Thrombosis In: Physiology and Pharmacology of the Heart. Australia<sup>®</sup> Blackwell Science Ltd. 1997; p 85.
8. Sabiston DC, Spencer FC: The Coronary Circulation In: Gibbon's Surgery of the Chest 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia<sup>®</sup> W.B. Saunders Co. 1990; p 1635.
9. Maier GW, Owen CH, Feneley MP: The Mechanical Determinants of Myocardial Oxygen Consumption in the Conscious Dog. *Circulation*, 1988; 78: II - 67
10. Artur E Baue: Myocardial protection management during adult cardiac operations In: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery 6<sup>th</sup> edition USA<sup>®</sup> Appleton & Lange A Simon & Schuster Comp 1996; p:1654.
11. Harper IS, Lochner A: Sarcolemmal Integrity During Ischaemia and Reperfusion of the Isolated Rat Heart. *Basic Res Cardiol* 1989; 84: 208.
12. Tranum - Jensen J, Janse MJ, Fiolet JWT: Tissue Osmolality, Cell Swelling and Reperfusion in Acute Regional Myocardial Ischemia in the Isolated Porcine Heart. *Circ Res* 1981; 49: 364.
13. Bladergroen MR, Takei H, Christopher TD: Accelerated Transmural Gradients of Energy Compound Metabolism Resulting from Left Ventricular Hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:506.
14. Sabiston DC, Spencer FC: The Coronary Circulation In: Gibbon's Surgery of the Chest 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia<sup>®</sup> W.B. Saunders Co. 1990; p 1639.

15. Bolli R, Patel BS, Hartley CJ: Nonuniform Transmural Recovery of Contractile Function in Stunned Myocardium. *Am J Physiol* 1989; 257: H 375.
16. Bavaria JE, Furukawa S, Kreiner G: Myocardial Oxygen Utilisation After Reversible Global Ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 210.
17. Braunwald E: The Stunned Myocardium: Newer Insights Into Mechanisms and Clinical Implications. (Letter to the Editor.) *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 310.
18. Marban E, Koretsune Y, Corretti M: Calcium and its Role in Myocardial Cell Injury During Ischemia and Reperfusion. *Circulation* 1989; 80: IV 17.
19. Bolli R, Patel BA, Jeroudi MO: Demonstration of Free Radical Generation in Stunned Myocardium of Intact Dogs with the Use of the Spin Trap -  $\alpha$  Phenyl N - tert - butyl nitron. *J Clin Invest* 1988; 82: 476.
20. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS: Marked Reduction of Free Radical Generation and Contractile Dysfunction by Antioxidant Therapy Begun at the Time of Reperfusion. Evidence That Myocardial "Stunning" is a Manifestation of Reperfusion Injury. *Circ Res* 1989; 65: 607.
21. Kirklin JW, Barrat - Boyes BG: Myocardial Management During Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass In: *Cardiac Surgery*. 2<sup>nd</sup> Edition. New York<sup>©</sup> Churchill Livingstone Inc. 1993; p 135.

22. Jennings RB, Reimer KA, Hill ML: Total Ischemia, In Dog Hearts, In Vitro. I: Comparison of High Energy Phosphate Production, Utilisation and Depletion and of Adenine Nucleotide Catabolism in Total Ischemia In Vitro vs. Severe Ischemia in Vivo. *Circ Res* 1981; 49 : 892 – 900.
23. Jennings RB, Reimer KA, Hill ML: Total Myocardial Ischemia, in Vitro High Energy Phosphate Depletion and Associated Defects in Energy Metabolism, Cell Volume Regulation, and Sarcolemmal Integrity. *Circ Res* 1985 ; 49: 901 – 911.
24. Opie LH: Proposed Role of Calcium in Reperfusion Injury. *Int J Cardiol* 1989; 23: 159.
25. Bolli R, Patel B: Factors that Determine the Occurrence of Reperfusion Arrhythmias. *Am Heart J* 1988; 115: 20.
26. Quillen JE, Sellke FW, Brooks LA: Ischemia – Reperfusion Impairs Endothelium – dependent Relaxation of Coronary Microvessels but Does not affect Large Arteries. *Circulation* 1990; 82: 586.
27. Kirklin JW, Barrat – Boyes BG: Myocardial Management During Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass In: *Cardiac Surgery*. 2<sup>nd</sup> Edition. New York<sup>®</sup> Churchill Livingstone Inc. 1993 p 134.
28. Blaustein AS, Schine L, Brooks WW: Influence of Exogenously Generated Oxidant Species on Myocardial Function. *Am J Physiol* 1988; 255: H 138 – 143.



29. Ytrehus K, Myklebust R, Mjos OD: Influence of Oxygen Radicals Generated by Xanthine Oxidase in the Isolated Perfused Rat Heart. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 597 – 603.
30. Burton KP: Evidence of Direct Toxic Effects of Free Radicals on the Myocardium. *Free Radical Biol Med* 1988; 4: 15 – 24.
31. Przyklenk K, Whittaker P, Kloner RA: Direct Evidence that Oxygen Free Radicals Cause Contractile Dysfunction in Vivo. *Circulation* 1988; 78 (Suppl II): II – 264.
32. Whittaker P, Kloner RA, Przyklenk K: In Vivo Damage by Exogenous Oxygen Radicals Mimics Ischemia / Reperfusion Injury. *Circulation* 1988; 78 (Suppl II) : II – 30.
33. McCord JM: Free Radicals and Myocardial Ischemia: Overview and Outlook. *Free Radical Biol Med* 1988; 4: 9 – 14.
34. Simpson PJ, Lucchesi BR: Free Radicals and Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 13 – 30.
35. Chambers DE, Parks DA, Patterson G: Xanthine Oxidase as a Source of Free Radical Damage in Myocardial Ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 145 – 152.
36. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO: Demonstration of Free Radical Generation in “Stunned” Myocardium of Intact Dogs with the Use of the Spin Trap -  $\alpha$  Phenyl N – Tert – Butyl Nitron. *J Clin Invest* 1988; 82: 476 – 485.
37. Kloner RA, Przyklenk K, Whittaker P: Deleterious Effects of Oxygen Radicals in Ischemia / Reperfusion. *Circulation* 1989; 80: 1115 – 27.

38. Breda MA, Drinkwater DC, Laks H: Prevention of Reperfusion Injury in the Neonatal Heart with Leukocyte – Depleted Blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 654 – 65.
39. Eddy LJ, Steward JR, Jones HP: Free Radical – Producing Enzyme, Xanthine Oxidase, is Undetectable in Human Hearts, *Am J Physiol* 1987; 253: H 709 – 11.
40. Ramboer CRH. A Sensitive and Non – Radioactive Assay for Serum and Tissue Xanthine Oxidase. *J Lab Clin Med* 1989; 74: 828 – 35.
41. Breda MA, Drinkwater DC, Laks H: Prevention of Reperfusion Injury in the Neonatal Heart with Leukocyte – Depleted Blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 654 – 65.
42. Fantone J, Ward P. Role of Oxygen – Derived Free Radicals and Metabolites I Leukocyte – Dependent Inflammatory Reactions. *Am J Pathol* 1984; 107: 394 – 418.
43. Mullane K, Read N, Salmon J. Role of Leukocyte in Acute Myocardial Infarction in Anesthetized dogs: Relationship to Myocardial Salvage by Anti – Inflammatory Drugs. *Circ Res* 1983; 53: 584 – 91.
44. Byrne J, Appleyard R, Lee C. Controlled Reperfusion of the Regionally Ischemic Myocardium with Leukocyte – Depleted Blood Reduces Stunning, the No – Reflow Phenomenon, and Infarct Size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 66 – 72.
45. Grisham M, McCord J: Chemistry and Cytotoxicity reactive oxygen Metabolites. *J Am Physiol Soc* 1987: 1 – 18.

46. Rowe G, Manson N, Caplan M: Hydrogen Peroxide and Hydroxyl Radical Mediation of Inactivated Leukocyte Depression of Cardiac Sarcoplasmic Reticulum: Participation of the Cyclooxygenase Pathway. *Circ Res* 1983; 53: 584 – 91.
47. Jurman M, Schaeffers H, Dammenhayer L: Oxygen – Derived Free Radical Scavengers for Amelioration of Reperfusion Damage in Heart Transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 369 – 77.
48. Otani H, Engelman R, Ronson J: Cardiac Performance During Reperfusion Improved by Pretreatment with Oxygen Free Radical Scavengers. *J Thorac Cardiovasc* 1986; 91: 290 – 5.
49. Test ST, Weiss SJ. Quantitative and Temporal Characterisation of the Extracellular Hydrogen Peroxide Pool Generated by Human Neutrophils. *J Biol Chem* 1984; 67: 109 – 17.
50. Engler RL, Schmid – Schonbein GW, Pavelec RS: Leukocyte Capillary Plugging in Myocardial Ischemia and Reperfusion in the Dog. *Am J Pathol* 1983; 111:98.
51. Mullane KM, Read N, Salmon JA, Moncada S. Role of Leukocytes in Acute Myocardial Infarction in Anesthetized Dogs: Relationship to Myocardial Salvage by Antiinflammatory Drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 228:510 – 22.
52. Dusting, G. J., Nolan, R. D., Woodman, O. L., Martin, T. J. 1983. Prostacyclin Produced by the Pericardium and its Influence on Coronary Vascular Tone. *Am. J. Cardiol.* 52: 28A – 35A.

53. Mehta JL, Nichols WW, : Mehta P. Neutrophils as Potential Participants in Acute Myocardial Ischemic Myocardial Injury. *Am Heart J* 1983; 106: 8 – 13.
54. Gimbrone, M.A., Brock, A. F., Schafer. Leucotriene B4 Stimulates Polymorphonuclear Leucocyte Adhesion to Cultured Vascular Endothelial Cells. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 1552 – 55.
55. Bolli R, Davemphort NJ, Goldstein RE. Myocardial Proteolysis During Acute Myocardial Ischemia. *Cardiovasc. Res.* 1983; 17:274 – 81.
56. Cannon R, Butany JW, Mcmanus BM. Early Degradation of Collagen After Acute Myocardial Infection in the Rat. *Am. J. Cardiol* 1983; 52: 390 –95.
57. Bolling S, Halldorsson A, Allen BS. Prevention of the Hypoxic Reoxygenation Injury With the Use of a Leukocyte – Depleting Filter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 1081 – 90.
58. Oldfield GS, Commerford PJ, Opie LH. Effects of preoperative glucose – insulin – potassium on myocardial glycogen levels and uncomplcations of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 874.
59. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD. Safety of Prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 402.
60. Nayler VG. Reperfusion injury: Laboratory artefact or clinical dilemma? *Circulation* vol 74, No 2 August 1986.

61. Bucberg GD. Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 895 – 903.
62. Nishioka K, Nakanishi T, Jarmakani JM. Effect of ischemia on calcium exchange in the rabbit myocardium *Am. J. Physiol* 247 (Heart Circ Physiol. 16: H 177 – H 184, 1984.
63. Rousseau G, Prowost P, Tran D. Clentiazem given at reperfusion improves supendocardial reflow and reduces myocardial infarct size in the dog. *J. Pharmacol and Exp. Ther.* 1994; vol 268 No 3 1252 – 59.
64. Coghlan MB, Flitter WD, Clutton M. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 248 – 56.
65. Emerit I, Fabiani JN, Ponzio O. Clastogenic factor in ischemia – reperfusion injury during open heart surgery: Protective Effect of Allopurinol. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 619 – 24.
66. Kirklin JW, Barrat – Boyes BG: Hypothermia, Myocardial Management During Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass In: *Cardiac Surgery*. 2<sup>nd</sup> Edition New York<sup>®</sup> Churchill Livingstone Inc. 1993 p 79.
67. Masuda M, Demeulemeester A, Chang – Chun C. Cardoprotective effects of nucleoside transport inhibition in rabbit hearts. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1300 – 5



68. Pridjian AK, Bove EL, Bolling SF. Developmental differences in myocardial protection in response to 5' nucleotidase inhibition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 520 – 6.
69. Burton KP: Evidence of direct toxic effects of free radicals on the myocardium. *Free Radical Biol Med*. 1988; 4: 15 – 24.
70. Buckberg GD. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 127 – 39.
71. Okamoto F, Reperfusion conditions: Importance of ensuring gentle versus sudden reperfusion during relief on coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 613 – 20.
72. Fontan F, The effect of reperfusion pressure on early outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 265–70.
73. Yau MT, Weisel DR, Mickle D. Optimal delivery of blood cardioplegia. *Circulation* 1991; 84: III – 380 – III – 388.
74. Eliot R. Rosenkraz, Fumiyuki Okamoto, Gerald D. Buckberg: Safety of Prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:428-435.
75. Y.S. Choong, J-B.Gavin: L-Aspartate improves the functional recovery of explanted hearts stored in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution at 4° C. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:510-7.

76. B.H. Walpoth: Assessment of troponin-T for detection of Clinical cardiac rejection. *Transpl. Int.* (1998). (Supply). Spimger-Verlag 1998.
77. Carisi A. Polanezyk, Thomas H. Lee: Cardiac Troponin I as a predictor of Major Cardiac Events in Emergency Department Patients With Acute Chest Pain. *JACC* Vol: 32. July 1998.
78. Braunwald E: Coronary blood flow and myocardial ischemia. A Textbook of Cardiovascular Medicine Fourth Ed., Ed: Feigenbaum H., W.B. Saunders, Company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1992; pp: 1218
79. Siydney C, Kifah A: Effects of myocardial ischemia on the release of cardiac troponin I in isolated rat hearts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* August 1996;508-513.
80. Hooman R. Ghomeshi, Ganghong Tian, Jian Ye: Aspartate / Glutamate-enriched blood does not improve myocardial energy metabolism during ischemia-reperfusion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1997;113:1068-80.
81. A. Cootzee, J. Kotze, J. Louw: Effect of oxygenated crystalloid cardioplejia on the functional and metabolic recovery of the isolated perfused rat heart. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:259-269.
82. John A. Rousou, Richard M. Engelman: Metabolic enhancement of myocardial preservation during cardioplegic arrest. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:270-276

83. Gerald D. Bucberg: Invited editorial on "effects of Glutamate and Aspartate on myocardial substrate oxidation during potassium arrest". J. Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:1661-3.
84. Choang YS, Gravin JB: L-Aspartate improves the functional recovery of explanted hearts stored in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution at 4° C. J. Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:510-7
85. Butler J, Pillai R. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumour necrosis factor. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 25 – 30