

# ARAŞTIRMALAR

## Koroner Arter Bypass Cerrahisinde İyi Bir Miyokardiyal Korunma İçin E Vitamini

VİTAMİN E FOR BETTER BYOCARDIAL PROTECTION IN  
CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

M.Halit ANDAÇ\*, Naci EMİROĞULLARI\*, Ramazan AŞIK", Hakan CEYRAN",  
Hasan YILMAZTÜRK", Metin AYIK\*\*

\* Yard.Doç.Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi ABD,  
\*\* Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi ABD, KAYSERİ

### ÖZET

*Kaib cerrahisinin son yıllarında reperfüzyon olayının artırdığı miyokardiyal iskemik hasarın mekanizması üzerine pekçok araştırma yapılmıştır. Reperfüzyon hasarında, serbest oksijen radikalleri sarkolemmal fosfolipidlerin peroksidasyonunda önemli rol oynayarak membran bütünlüğünü bozmaktadır. E vitamini (a-tokoferol) miyokardiyal hücre membranları için en uygun, yağda eriyebilen bir antioksidandır.*

*Bu çalışmada, preoperatif ekzojen antioksidanların (E vitamini) kullanımı ile, lipid peroksidasyonunun azaltılabileceği ve daha iyi bir intraoperatif miyokardiyal koruma sağlanabileceği araştırılmıştır.*

Anahtar Kelimeler: E Vitamini, Miyokardiyal koruma,  
Reperfüzyon hasarı

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15: 340-342

Genel tanımıyla reperfüzyon hasarı, iskemik dokuya dolaşımın yeniden sağlanması ile doku hasarında ortaya çıkan artış olarak bilinir.

Reperfüzyon iskemik dokulardaki hücrelerin iyileşebilmeleri için hayati önem taşıyan oksijen ve substratların sağlanması, zararlı atıkların uzaklaştırılması için mutlak gereklidir. Bununla beraber bu hücrelerde reperfüzyonu takiben süratli hücre şişmesi, yapısal bütünlüğün bozulması gibi hücre hasarına ait ultrastrüktürel değişiklikler gözlenir. Reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu olaya no-reflow fenomeni, kalsiyum oksijen paradoksu, iskemik bölgeye nötrofil akümüasyonu ve serbest oksijen radikalleri neden olmaktadır (1,2). Serbest oksijen radikalleri hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerini peroksidasyona tabi tutarak,

Geliş Tarihi: 07.02.1995

Yazışma Adresi: M.Halit ANDAÇ  
Erciyes Evler Mahallesi  
30 Ağustos Bulvarı  
Burak Apt. 9/13, KAYSERİ

### SUMMARY

*The mechanism by which reperfusion may exacerbate myocardial ischemic injury has been extensively investigated in recent years. Oxygen-derived free radicals play a significant role in the pathogenesis of reperfusion injury, particularly by oxidizing sarcolemmal phospholipids and thus disrupting membran integrity. Vitamin E or alpha-tocopherol is the major lipid-soluble antioxidant in the myocardial cell membranes.*

*In this study, we examined that reducing lipid peroxidation by means of exogenous antioxidants (vitamin E) might improve intraoperative myocardial protection.*

Key Words: Vitamin E, Myocardial protection,  
Reperfusion injury

T Klin J Med Sci 1995, 15: 340-342

hücre membranının barlyer fonksiyonunun azalmasına ve neticede hücre hasarına sebep olurlar (2,3). Bu nedenle açık kalp cerrahisinde miyokardiyal iskemisi sonrası gelişebilecek reperfüzyon hasarına yönelik pek çok uygulama yapılmıştır. Bunlar antinötrofilik ajanlar, serbest oksijen radikalleri scavengerleri ve antioksidanların kullanımı şeklinde olmuştur (4,5). E vitamini (a-tokoferol) yağda eriyebilen bir antioksidandır. Bu özelliğinden dolayı miyokard hücreleri için uygun bir antioksidan özelliğine sahiptir (6).

Bu çalışmada, preoperatif olarak E vitamini ile doyurulmuş olgularda, E vitamininin antioksidan özelliğine bağlı olarak reperfüzyon hasarının daha az olması gerektiği, bunun sonucunda da daha iyi bir miyokardiyal koruma ve daha iyi bir hemodinamik performans oluşabileceği araştırılmıştır.

### MATERYEL VE METOD

24 Ekim 1994 ve 28 Kasım 1994 tarihleri arasında kliniğimizde aorto-koroner bypass cerrahisi uygulanan olgulardan 20 tanesi randomize olarak bu ça-

Tablo 1. Preoperatif Karşılaştırmalar

	Grup I	Grup II
Yaş	56.9±8.55*	56.9±8.91*
Cins	7 Erkek, 3 Kadın	10 Erkek
Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) %	51.4±8.48*	44.4±6.38*
LVEDP (mmHg)	7.7±2.90*	9.5±7.61*

\*p&gt;0.05

Tablo 2. Operatif karşılaştırmalar

	Grup I	Grup II
Distal anastomoz sayısı	3.7±1.05*	3.3±1.05*
Apikal plikasyon	2	3
AKZ (dakika)	48.6±11.83*	45.4±18.99*
KPBZ (dakika)	92.5±17.92*	91.2±33.51*

\*p&gt;0.05

İşmaya dahil edildi. On olguya operasyon öncesi on gün süreyle günde 600 mg E vitamini (Ephynal) oral olarak verildi (Grup I). Olguların 17'si erkek, yaşları 44-74 arasında, ortalama 58.9±8.25 bulundu. Preoperatif karşılaştırmalar Tablo 1'de görülmektedir.

Olgular median sternotomi ile açıldıktan sonra standart kanülasyon uygulandı. Kardiyopulmoner bypass başlatılarak orta derecede (28°C-30°C) hipotermi sağlandıktan sonra aortik kros klemp ve potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ile kardiyak arrest sağlandı. Sol ventrikül anevrizması olan olgularda anevrizma plikasyonu yapıldıktan sonra distal anastomozlar tamamlandı. Her distal anastomozdan sonra greft yoluyla 100-150 cc soğuk kardiyoplejik solüsyon greft yoluyla verildi. Distal koroner anastomozlar tamamlandıktan sonra aortik kros klemp alındı ve proksimal anastomozlar çalınan kalpte yapıldı.

#### Biyokimyasal Değerlendirmeler

Postoperatif onikinci saatte alınan kan örneklerinde CK-MB değerleri araştırıldı.

#### Hemodinamik Değerlendirmeler

Olguların tümüne internal juguler ven yoluyla termodilüsyon kateteri yerleştirildi. Sternotomi öncesi, postoperatif birinci ve onikinci saatlerde hemodinamik ölçümler yapılarak hemodinamik parametreler hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirmeler t-Testi kullanılarak yapıldı ve p değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlarda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların preoperatif karşılaştırmalarında yaş, damar hastalığı, sol ventrikül diastol sonu basıncı (LVEDP) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) yönünden istatistiksel farklılık bulunmadı.

Grup I'de ortalama distal anastomoz 3.7±1.05, Grup II'de 3.3±1.05; Grup I'de aortik klemp zamanı (AKZ) 48.6 dak.±11.83 dak. Grup II'de 45.4 dak.±18.99 dak.; Grup I'de kardiyopulmoner bypass zamanı (KPBZ) 92.5 dak.±17.92 dak., Grup II'de ise 91.2 dak.±33.51 dak. olarak belirlenip aralarında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p>0.05) Tablo 2).

Sternotomi öncesi yapılan hemodinamik değerlendirmelerde Grup I'de kardiyak debi (CO) 3.47 L/dak.±0.81 L/dak., Grup II'de 3.87 L/dak.±0.57 L/dak.;

Tablo 3. Postoperatif Karşılaştırmalar

	Grup I	Grup II
Kardiyak Debi (CO) (L/dakika)	1. saat 4.88±1.25*	3.47±0.52*
Kardiyak indeks (CI) (L/dak.m <sup>2</sup> )	1. saat 2.52±0.80*	1.89±0.26*
Atım hacmi (SV) (ml)	1. saat 44.30±11.25*	33.80±4.15*
CK-MB (U)	12. saat 38.30±9.47*	49.50±9.08*

\*p&lt;0.05

kardiyak indeks (CI) Grup I'de 1.90 L/dak. m<sup>2</sup>±0.36 L/dak. m<sup>2</sup>, Grup II'de 2.00 L/dak. m<sup>2</sup>±0.35 L/dak. m<sup>2</sup>; atım hacmi (SV) Grup I'de 39.70 ml.±12.18 ml, Grup II'de ise 48.2 ml±8.62 ml olarak bulunmuştur (p>0.05). Ancak, operasyon sonrası birinci saatte yapılan hemodinamik değerlendirmelerde Grup I'de CO 4.88 L/dak.±1.25 L/dak., Grup II'de 3.47 L/dak.±0.52 L/dak.; CI Grup I'de 2.52 L/dak. m<sup>2</sup>±0.80 L/dak. m<sup>2</sup>, Grup II'de 1.89 L/dak. m<sup>2</sup>±0.26 L/dak. m<sup>2</sup>; SV Grup I'de 44.3 ml±11.25 ml, Grup II'de ise 33.80 ml±4.15 ml şeklinde olmuştur (p<0.05). Postoperatif birinci saatte Grup I'de görülen bu üstün hemodinamik performans onikinci saatte de devam etmiştir (Tablo 3).

Postoperatif CK-MB değerleri Grup I'de 38.3 U±9.47 U, Grup II'de ise 49.5 U±9.08 U şeklinde olmuştur (p<0.05). Grup II'deki bir olgumuza postoperatif iki gün süreyle pozitif inotropik destek uygulanmıştır. Her iki grupta da mortalitemiz yoktur.

## TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinde miyokardiyal korumaya yönelik pek çok önlemin alınmasına rağmen, serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu miyokardiyal metabolik ve fonksiyonel anormallikler bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (2,7). Sarkolemmadaki protein ve fosfolipidler repertüvyon sonrası serbest oksijen radikallerinin lipid peroksidasyonundaki primer hedefleridir (2). Serbest oksijen radikalleri dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan atomlar, iyonlar ya da moleküllerdir. Dış orbitallerindeki eşlenmemiş elektronlar nedeniyle biyomoleküllerle reaksiyona girerek oksidasyon veya redüksiyon yapma eğilimleri fazladır

(3.8.8) , Elektron **normalde negatif yükü olduğu halde serbest radikal** kendisini **açığa** çıkaran **kimyasal reaksiyonun türüne göre negatif**, pozitif **veya yüksüz olabilir**. Serbest oksijen radikalleri oksijenin indirgenmesi sırasında meydana gelen ara ürünlerdir. Eğer bir serbest radikal hücre içerisinde veya ekstraselüler aralıkta meydana gelirse komşu yapılarda çeşitli yollarla hasar oluşturur. Bunlardan en önemli olanı lipid peroksidasyonudur. Bu olay başlangıç olarak **araşidonik asit gibi doymamış bir yağdan bir hidrojen atomunun ayrılması ile başlar**. Ortaya çıkan yağ asidi radikali moleküller oksijen ile reaksiyona girerek **lipid peroksi radikali meydana gelir**. Bu da diğer bir doymamış yağdan hidrojen atomu ayırır ve böylece zincir reaksiyonu ortaya çıkar. Sonuç olarak **lipid peroksidasyonu** hücre membranının yapı ve işlevlerinde önemli bozukluklar ortaya çıkar. **Vücutta bunlara karşı enzimatik (Süperoksit Dismutas), endojen antioksidanlar (Glutation ve serum proteinleri), diyetle alınan antioksidanlar (E ve C vitaminleri) gibi koruyucu önlemler mevcuttur** (9).

**E vitamini lipid** peroksidasyonunda zincir **kıncı** olarak **görev yaparak** peroksidasyonu **önler**. **Lipidde** çözünebilen, dolayısı ile membrandan **geçebilen** fizyolojik bir antioksidandır. Süperoksit, hidroksil ve lipid peroksitlerle reaksiyona girerek **a-tokoferoksil radikali** oluşur (2,6). Packer ve arkadaşları oluşan **a-tokoferoksil radikalinin askorbik asit, glutation gibi suda eriyebilen antioksidanlarla ya da enzimatik reaksiyonlarla redüksiyonu sonucu a-tokoferole** tekrar dönüştüğünü göstermiştir (6.8.9). **a-Tokoferol**'ün miyokardiyal tutulumu ve yarı ömrü diğer dokulara göre daha uzun olmaktadır (8). **E vitamini** gibi yağda eriyen antioksidanlar reperfüzyon hasarını önemli ölçüde engellemektedirler. Bizim çalışmamızda da muhtemelen E vitamininin antioksidan olarak reperfüzyon hasarını engellemesi sonucu postoperatif erken saatlerde **E vitamini** almış olgularda daha üstün bir hemodinamik performans **tesbit** edilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığını korumakla beraber postoperatif onikinci saatte daha azalmıştır. Bu sonuç vasküler rezistansın yüksek olduğu erken postoperatif dönemin E vitamini alan olgularda daha iyi tolere edilebildiğini göstermektedir. E vitamininin reperfüzyon hasarını önleyici üstün özelliğine rağmen bunların miyokardiyal doku tarafından yavaş tutulmaları unstable angina gibi erken operasyon gerektiren ve reperfüzyon hasan riski yüksek olgularda etkin olamamasına sebep olmaktadır. Ancak unstable angina, acil miyokardiyal revaskülarizasyon, koroner balon anjioplasti gibi reper-

füzyon **hasarı** olasılığının yüksek olduğu durumlarda E vitamininin kullanımı ile ilgili klinik araştırmalar devam etmektedir (10,11).

Sonuç **olarak**, E vitamini (a-tokoferol) koroner arter revaskülarizasyon cerrahisinde görülebilecek reperfüzyon hasarının önlenmesinde uygun bir antioksidan olarak görülmekte ve daha iyi bir miyokardiyal korumayı sağlamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Nilsson L, Brunnkvist S, Nilsson U et al. Activation of inflammatory systems during cardiopulmonary bypass. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 22:51-3.
2. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD et al. Myocardial free-radical injury after cardioplegia. Circulation 1989; 80(Suppl 111):14-8.
3. Brown J et al. Cardiac oxydase systems mediate oxygen metabolite reperfusion injury. Surgery 1988; 104:266-71.
4. Dardener TJ, Stewart JR, Casale AS et al. Reduction of myocardial ischemic injury with oxygen-derived free radical scavengers. Surgery 1983; 94:423-7.
5. Werns SW, Shea MJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial injury: pharmacologic implications. Circulation 1986; 74:1-5.
6. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM et al. Lipid peroxidation and changes in vitamin E levels during coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:268-74.
7. Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD et al. Effect of oxygen tension and cardiovascular operations on the myocardial antioxidant enzyme activities in patients with tetralogy of Fallot aorta-coronary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104:159-64.
8. Yau MI, Weisel RD, Mickle dAG, Burton GW et al. Vitamin E for coronary bypass operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:302-10.
9. Ballmer PE, Reinhart WH, Jordan P et al. Depletion of plasma vitamin C but not of vitamin E in response to cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:311-20.
10. Mickle DAG, U RK, Weisel RD et al. Myocardial salvage with Trolox and ascorbic acid for an acute evolving infarction. Ann Thorac Surg 1989; 47:553-7.
11. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD et al. Increased risk of urgent revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93:291-9.