

Prostasiklin'in Koroner By-pass Yapılan Hastalarda Reperfüzyon Döneminde Miyokardial Metabolizmaya Olan Etkisi

EFFECTS OF PROSTACYCLIN ON MYOCARDIAL METABOLISM DURING REPERFUSION PERIOD IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY BY-PASS OPERATION

Dr.Salih Fehmi KATIRCIOĞLU, Dr.Deniz Süha KÜÇÜKAKSU, Dr.Gül Sevim SAYDAM, Dr.Mithat BOZDAYI, Dr.Aysel KUYAR, Dr.Ahmet SARITAŞ, Dr.Binali MAVİTAŞ, Doç.Dr. Yaman ZORLUTUNA, Doç.Dr.Oğuz TAŞDEMİR, Dr.Kemal BAYAZIT

Türkiye Yüksek İltisat Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi, ANKARA

ÖZET

Flolan 'm erken postoperatif devrede açık kalp ameliyatından sonraki etkilerini gözlemek amacı ile bu çalışma planlandı. Buna göre perfüzyondan 15' önce 5 nanog/kg/dk. dozunda flolan başlandı. Perfüzyon sırasında 10 nanog/kg/dk.ya çıkarıldı. Dozperfüzyon çıkışında 5 nanog/kg/dk.ya düşürülerek postoperatif ilk 4 saat süre ile devam edildi. 15 koroner hastası (3 damar, normal ventrikül fonksiyonlu) prostasiklin ve karşılaştırma grubu olarak 2'ye bölündü. Aortik cross-klemp sonrası biyokimyasal değişiklikler araştırıldı.

Myokardial laktat ekstraksiyonu, kontrol ve PGI₂ gruplarında şöyle değişim gösterdi; (0.19)/(0.17), (-0.31)/(-0.11), (-0.33)/(-0.19), (-0.19)/(-0.01), (-0.29)/(0.21). Miyokardial Laktat ekstraksiyonu; perfüzyon öncesi, perfüzyonun 5. ve 15. dakikasinda, Aortik kross-klemp açılışında ve perjuzyon çıkışı ölçülmüştür.

Myokardial kan akımı, Aortik kross-klemp açılışında kontrol ve PGI₂ grubunda 296-276 ml iken perjuzyon çıkışında 245-286 ml idi. Myokardial oksijen tüketim (MV0₂) değeri Aortik kross-klemp açılışında kontrol ve PGI₂ grubunda 8.1-9.7 ml/dk perjuzyon çıkışında 10.9-13.6 ml/dk idi.

Sonuç olarak PGI₂ alan hastalar, karşılaştırma grubuna oranla daha iyi miyokardial metabolik aktivite gösterdiler.

Anahtar Kelimeler: Prostasiklin, Koroner By-pass, Miyokard metabolizması

T Klin Kardiyoloji 1992, 5:147-155

SUMMARY

This study was planned to show the beneficial effects of PGI₂ on reperfusion injury and blood loss. Flolan was administered to the patients with the rate of 5 ng/kg/min. 5' min. before the perfusion and its dosage was increased to the 10 ng/kg/min during cardiopulmonary by-pass (CPB) and its dosage was reduced to 5 ng/kg/min after weaning off the bypass. 15 patients with coronary artery disease (triple vessel disease and normal ventricular function) were divided into two equal groups, half of them received Flolan (PGI₂, Epoprostenol) while the other group did not.

Changes in myocardial lactate extraction in control and PGI₂ groups were (0.19)/(0.17) before XCL, (-0.31)/(-0.11) at 5' after XCL, (-0.33)/(-0.19) at 15 after XCL, (-0.19)/(-0.01) after releasing XCL (-0.29)/(-0.21) after weaning off bypass.

MBF (Myocardial blood flow, ml/min.) in control and PGI₂ groups respectively were 276-296 ml before XCL, 245-286 ml after weaning off bypass. MVO₂ (Myocardial Oxygen Consumption, ml/min.) in control and PGI₂ groups were 8.1-9.7 before XCL 10.9-13.6 after weaning off the bypass.

In conclusion, patients receiving PGI₂ showed better recovery compared with the other group in terms of biochemical changes.

Key Words: Prostacyclin Coronary By-pass operation, Myocardial metabolism

Turk J Cardiol 1992, 5:147-155

Geliş Tarihi: 1.11.1991

Kabul Tarihi: 2.1.1992

Yazışma Adresi: Dr.Salih Fehmi KATIRCIOĞLU
Türkiye Yüksek İltisat Hastanesi
Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği Sıhhiye,
ANKARA

Kardiopulmoner bypass sırasında sentetik yüzeylerden geçmek zorunda olan kan, yabancı yüzeylerle teması sırasında, trombositlerini aktifleşmesine ve granüler içeriklerini boşaltmasına neden olur (1).

Sonuçta tromboxan üretiminde artma olur (2). Kardiyopulmoner by-pass sırasında platelet agregasyonu (3), yabancı yüzeylerde mikrosirkülasyonda (4) platelet toplanması görülür. Platelet fonksiyonlarındaki bozukluk (5,6) kan kaybını yoğun bakım döneminde artırır.

Kompleman sisteminin aktifleşmesi (7,8) lökosit aktivitesinin artmasına neden olur. Lökositler aynı zamanda kanın yabancı yüzeylerle teması sırasında da aktive olur (9). Lökosit aktivasyonundaki bu artma, glikojen depolarım azaltır (10), yüksek enerjili fosfatların miktarını düşürür (11), iyon dengesizliği yaratır (12), lokal katekolaminlerin miktarını değiştirirler (13), laktik asid birikimine neden olurlar (14).

Günümüzde kullanılan kardioplejik solüsyonlar miyokardial oksijen ihtiyacını azaltıp, metabolik iyileşmeyi arttırmasına rağmen (15,16) kardioleji sonrası dönemde, metabolik ve hemodinamik sorunları çözmekten uzaktır (17). Aktive olmuş lökositlerden salgılanan oksijen free radikaller (18,19), ATP yıkımı ile oluşan oksijen free radikaller (20), endotel'de lipid peroksidasyonunu başlatarak (21) endotel harabiyetine neden olurlar (22). Sonuçta bu olaylar platelet toplanmasına (23), nötrofillerden salgılanan lökotrienler aracılığı ile miyokardda fonksiyon bozukluğu yaparlar (24,25).

Açık kalp cerrahisinde görülecek olaylardan birisi de heparin nötralizasyonu sırasında kullanılan protaminin bir takım yan etkileride beraberinde getirmesidir. Protamin verilmesini takiben miyokard fonksiyonlarında bozulma (26) pulmoner vasküler rezistansda artma görülür (27,28). Klinik, deneysel çalışmalarda Prostasiklin kullanılmasıyla platelet akümülyasyonunu azalttığı (29,30) ve lökosit aktivasyonunu engellediği bildirilmektedir (31,32). Kanama miktarına olan etkisi tartışmalıdır (33,34).

Bilgilerinize sunulacak klinik çalışma prostasiklinlinin reperfüzyon döneminde (Aortik krosklemp sonrası) miyokardial metabolizma üzerine olan etkilerini göstermek için planlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Eşit olarak iki gruba ayrılan otuz hasta çalışmaya alındı. Hastalar kendilerine yapılacak işlem hakkında bilgilendirildi. 30 hastalıklı gruptan 15 hastaya PGI₂ preparatı olan Flolan (Welcome research laboratory) kullanıldı. Bu hastaların ventrikülografi-

leri normal ve en az üç damar hastalığı vardı (Tablo 1). Ameliyattan bir hafta önce aspirin, dipridamol türü ilaçlar kesildi. Ameliyat öncesi bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ameliyattan bir gün önce hastalar diazepamla sedatize edildiler. Anestezi Royphnol (0.05 mg/kg, total=2 mg)+ Fentanyl (30-40 mikrog/kg) ile sağlanıp, idame dozları ile devam edildi. Kas gevşemesi Pavulon (0.01 - 0.6 mg/kg, total=8mg) ile sağlandı. Hastalar 100 % O₂ ile ventile edildi. Hastaların anestezi işlemi tamamlandıktan sonra internal jugular ven aracılığı ile termodilüzyon kateteri yerleştirildi.

Kardiyopulmoner bypass'a geçmeden önce Sol koroner ön inen dalına yerleştirilmek üzere tüm hastalarda sol internal torasik arter (İTA) çıkarıldı. Bundan sonra İTA, üzerine papaverin enjeksiyonu ile genişletildi. Kg başına 4 mg/kg Heparin (Liquemin, 5 ml=25.000 IU) verilip ACT (Activated clotting time) 450'nin üzerine çıkarıldı. Daha sonra sağ atriüma iki adet venöz kanül ve çıkan aortaya arterial kanül koyularak hastalar perfüzyona hazır hale getirildi. Kalp-Akciğer makinesini doldurmak için içeriği Tablo 2'de gösterilen sıvı kullanıldı. Hastaların hemotokriti %25 düşürüldü. Aortik oklüzyon sırasında vücut ısısı 28°C düşürüldü. Vücut ısısı 33°C olunca aorta kross klemp kondu ve antegrad olarak St.Thomas II kardioleji solüsyonu ile kalpte arrest sağlandı. Solüzyon kg başına 10 cc.den verildi. Çö-

Tablo 1. Vakaların özellikleri

	PGI ₂	Kontrol
—Ort.yaş	44± 3	41± 4
—Hasta no	15	15
—NYHA sınıfı	1	1
—Tıkalı damar no.	3	3
—EF (%)	56± 7	54± 6
—CPK (IU/L)	11± 2	10± 3
—SGOT	14± 5	17± 7
—Lökosit (nım3/dl)	7000	6500
—Troinbosit (mm3/dl)	125.000	140.000

Tablo 2. Primining volume

— Laktatlı ringer solüsyonu 2000 cc
— Mannitol (kgx2.5, cc)
— Heparin (kgx1/2, mg)
— Roceplüne 1 gr
— C vitamini 2 ampul
— NaHCO ₃ 3 ampul

Tablo 3. Operatif parametreler

	PGI ₂	Kontrol
—XCL süresi (nün.)	23± 5	22± 3
—Total perfüzyon zamanı (min.)	44± 8	53± 4
—Graft sayısı	3+1	3± 1
—Kardioplejik solüsyon		
tipi	St.Thomas II	ST. Thomas II
miktarı(ml)	1700± 200	1600± 250
kan	400+ 125	450± 75

zelti, ısı kaybını önlemek için kardiopleji hattından daha geniş, Alüminyumdan yapılmış buz içine konmuş helozoni bir sistemden geçirildi. Non-pulsatil perfüzyon sırasında Kardiyak index 2.5 L/dk/m² dolayında tutuldu. Kristalloid kardioplejiden sonra 15 dakika da bir kan kardioplejisi Antegrad olarak kullanıldı. Miyokardium ayrıca topikal olarak soğutuldu.

Arrest sırasında, Bypass'a başlamadan önce sağ atrium açılarak koroner sinüse koroner flow kateteri (Webster Lab. Model CF.300) ve koroner sinüs kamm direne etmek için ayrı bir kateter yerleştirildi. Distal anastomozlar kross klamp eşliğinde proximal anastomozlar kısmi kross klamp eşliğinde yapıldı. Operatif parametreler Tablo 3'de gösterilmiştir. PGJ2 kullanılan grupta İTA çıkarıldıktan sonra 5 ng/kg/min olarak Flolan başlanmış perfüzyonda 10 ng/kg/min çıkılmış perfüzyon çıkışı 5 ng/kg/min'e düşmüştür. Yoğun bakımda ilk 4 saat 5 ngr/kg/min verilmiş ortalama arter basıncı 55 mmHg üstünde tutulmuştur.

Ölçülen Hemodinamik Parametreler:

Koroner kan akımı, XCL açılışında, perfüzyon çıkışında ölçüldü.

Koroner kan akımı Ganz (36) tarafından önerildiği şekilde hesaplanarak, ölçümler Hewlett packard hesap makinası ile yapılmıştır.

Eksternal ve internal termistörü ve bir adet injeksiyon deliği olan M.B.F. kateteri, dk.da sürekli olarak verilen 50 cc.lik oda ısısındaki %5 Dextrozla ısı dağılımı incelendi. Isı dağılım grafiği Webster M.300 cihazından geçirilerek Petaş 310 kayıt cihazına yazdırıldı. Koroner sinüsdeki ısı değişimi, akıma dönüştürülerek mm cinsinden yazıcıya çizdirilmiştir. Bu işlemin daha önceden fonnüle edilen matematiksel anlatımı aşağıda ifade edilmiştir.

TurkJ Cardiol 1992, 5

$$FB = F\dot{I} \cdot 1.08 \left(\frac{T_1}{T_B} - 1 \right)$$

Fİ = dakika da sürekli olarak verilen mayı (50 cc/dk)

T1 = İndikatör ısı değişimi

TB - Kandaki ısı değişimi

Perfüzyon çıkışı için uygun hemodinami parametreleri aşağıdaki koşulları sağlayınca perfüzyon çıkışı için yeterli sayıldı.

MAP (Ortalama arter basıncı)=50 mmHg

PAP (Pulmoner arter sistolik basıncı)=13 mmHg

CVP (Santral venöz basınç)=3 cmH₂O

PCWP (Pulmoner kapiller wedge basıncı)=5 mmHg

1. Myoglobin

Yaklaşık 5 ml kan alındı. Hemen serumları ayrıldı. Serumların hemolize olmadan ayrılmasına özellikle dikkat edildi. Ayrılan serumlar aynı gün çalışıldı. Çalışmalarda Myoglobin RIA Kiti (Biomerica Catalog Na 1025) kullanıldı. Değerlendirmeler ICN Biomedicals İsoMedic Automatic Gamma Counter ile yapıldı.

2. Laktat

Laktat çalışmalarında ölçümler, kan örneklerinin soğuk perklorik asitle çöktürülmesinden elde edilen süzüntüde yapıldı. Sigma firmasının laktat kiti kullanıldı (42). Ölçümler Vitatron SPŞ spektrofotometresi ile yapıldı.

Testin prensibi, NAD (nicotnomide adenin dinukleotide) ve LD (Lactat dehidrogenase) mevcudiyetinde laktat piruvata dönüşürken NAD'nın NAOH'a indirgenmesiyle oluşan absorbans artışına bağlı kinetik tayindir.

Miyokardiyal laktat ekstraksiyonu ise aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$MLE = \frac{\text{Aort kanı laktatı} - \text{Koroner sinüs laktatı}}{\text{Aort Kanı Laktatı}}$$

3. CK-MB

CK-MB çalışmalarında Cromostat firmasının immunoinhibition Continious-Ultraviolet method kiti kullanıldı (43). Kolondan metanol ve su (U/U) geçirildi. Asetonitril ile çöktürülmüş 1 ml plazmanın süper natantı kolondan geçirildi. Kolona tekrar me-

tanol uygulandıktan sonra asitlendirilmiş metanol ile katı fazda tutulmuş olan cAMP elde edildi.

Testin prensibi; Kreatin kinazın M subünitine karşı oluşturulmuş antikorlarla CK-MM'nin tamamı ve CK-MB'nin ise % 50'si inhibe edilerek geri kalan CK aktivitesi ENCORE sentrifugal analizöründe (Baker instrument) kinetik olarak ölçüldü.

4. Miyokardial O₂ Ekstraksiyonu

Aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$MO_2 \text{ Ext} = (\text{Aorta} - \text{koroner sinüs kanı}) O_2 \text{ kontenti} / \text{Aorta kanı } O_2 \text{ kontenti}$.

Aorta, koroner sinüs O₂ kontenti, OSM 2 HE-MOXIMETER (Radiometer Copenhagen) aygıtı ile otomatik olarak ölçülmüştür.

5. Miyokardiyal O₂ Tüketimi

Aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

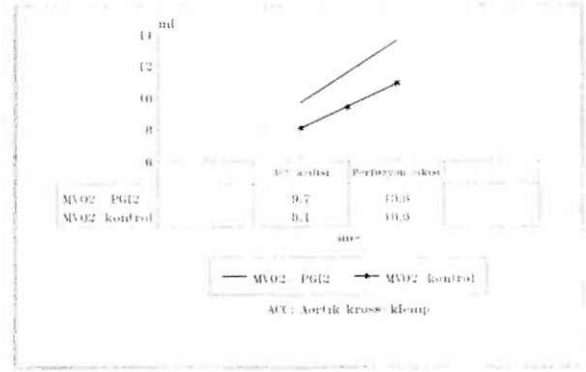
$MVO_2 \text{ (ml)} = MBF (\text{Aorta} - \text{Koroner sinüs kanı}) O_2 \text{ kontenti}$

MBF: Miyokardial kan akımı

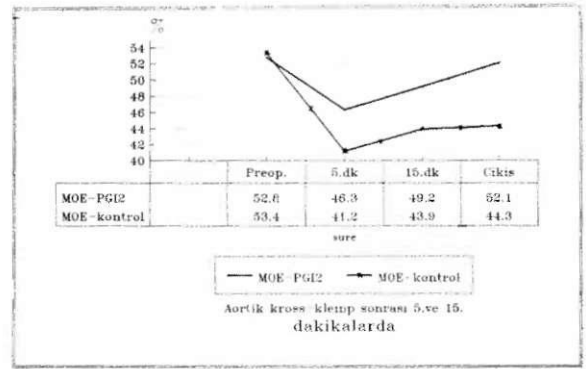
İstatistiki çalışma için unpaired t testi kullanıldı. p<0.05 istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

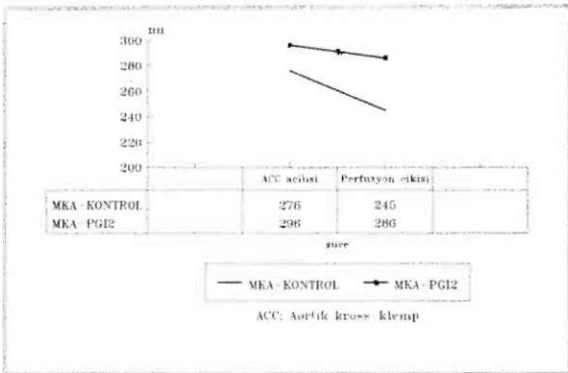
Her iki gruptaki tüm hastalar perfüzyondan rahatça çıktılar ve her iki grupta da hastane mortalitesi olmamıştır. PGI₂ grubunda hipotansiyon problemi nedeni ile toplam 8 hastada PGI₂ dozu düşürüldü, 3 hastada da kesildi. Kontrol grubunda düşük debi nedeni ile 3 hastaya dopamin verildi (10 ml/kg/dk). PGI₂ grubunda 1 hastada ürologlarca sondaya bağlanan üretral kanama gözlemlendi.



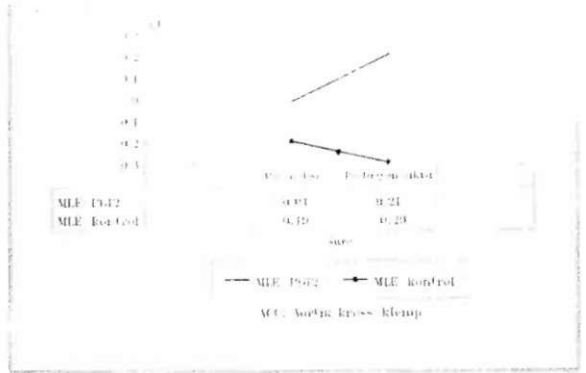
Şekil 2. Miyokardiyal Oksijen Tüketimi (MV02)



Şekil 3. Miyokardiyal Oksijen Ekstraksiyonu (MOE)



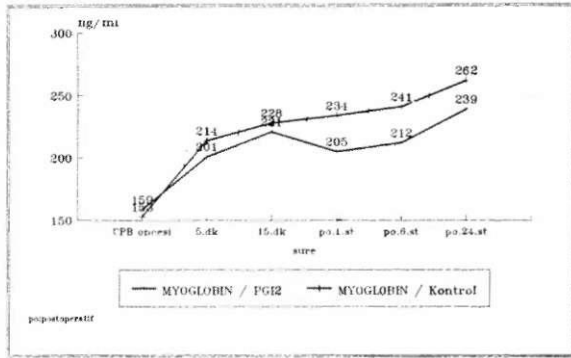
Şekil E. Miyokardial Kan Akımı (MKA)



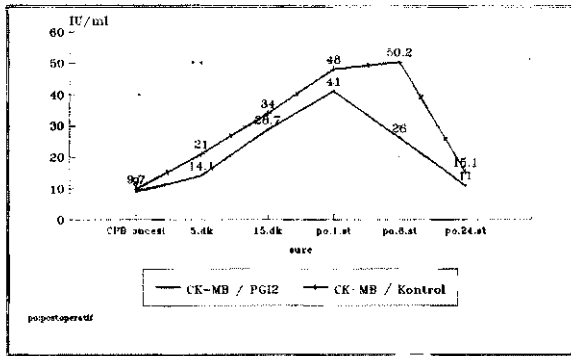
Şekil 4. Miyokardiyal Lakta! Ekstraksiyonu (MLE)

Koronere kan (MBF) akımı aortik krosklepin (XCL) açılışından itibaren yüksekti (Kontrol grubu = 276 ml, PGI₂ grubu = 296 ml), PGI₂ grubundaki yükseklik istatistik olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 1). Akımdaki artışı takiben MVO₂ de artmıştır (Şekil 2). Her iki grupta da aortik XCL açılışından sonra O₂ ekstraksiyonunda düşme (Şekil 3), Laktat miktarında artma saptandı (Şekil 4). Perfüzyon çıkışında O₂ ekstraksiyonunda ve Laktat ekstraksiyonunda değerlerinde düzelme gözlemlendi.

Perfüzyon çıkışından Postoperatif 24. saatte Myogloblin (Kontrol grubunda = 262 ng/ml, PGI₂ = 239 ng/ml) (Şekil 5), CK-MB (Kontrol grubunda = 15.1 IU/ml, PGI₂ = 11 IU/ml) (Şekil 6) değerleri saptandı.



Şekil 5. Myogloblin (PGI₂ ve kontrol grupları)



Şekil 6. CK-MB (PGI₂ ve kontrol grupları)

TARTIŞMA

Prostasiklin, "Siklooksijenaz" enzimi aracılığı ile Araşidonik asitten oluşan bir maddedir. Araşidonik asit metabolizması sırasında prostaglandinler ve PGI₂ oluşur. PGI₂ esas olarak Akciğerlerde ve damar endotelinde oluşur. Katabolizması diğer prostaglandinlerin aksine pulmoner yatakta olmayıp non-enzimatik hidrolizle karaciğerde olur. PGI₂ yan ömrü kısa olup 2.7 dakikadır. Devamlı infüzyonla 15 dakika sonra serumda etkin konsantrasyona ulaşır. İnfüzyonun durdurulmasını takiben 5 dakika sonra farmakolojik aktivitesi azalır. Başlıca metaboliti; 6-keto PGF₁ alfa'dır.

1970'li yılların başında Braunwald ve diğer ekoller miyokardial yaralanmada en önemli faktörün miyokardial oksijenin dokulara ulaşması ve kullanılması (supply/demand) olduğunu gösterdi (44,45). Bu gözlemlerden sonra miyokardial oksijen kullanımını azaltan ilaçların (p adrenoreseptör blokörleri, Ca⁺⁺ antagonistleri) kullanılmasına geçildi. Bu düşüncelerdeki temel amaç şu idi: Miyokardiumun oksijen almaşım ve tüketmesini değiştirerek iskemik miyokardiumu koruma düşüncesi. Bu fikir koroner arterlerin hayatiyetini sürdüren ancak iskemik kalmış hücrelere oksijen ve diğer maddeleri sağlamakta yetersiz kalması görüşünden kaynaklanmaktadır. Yine bu görüşün devamı olan bir başka kavram iskemik miyokardiuma kan akımının düzenlenmesiyle hücrede geriye dönülmez yıkımın bütünüyle önlenmesi şeklindedir. Yukarıda açıklanan yöntemlere tam olarak uyulsa bile başarılı/kanlanmanın ardından reperfüzyon sırasında harabiyet devam etmektedir (46,47). İskeminin miyokardial perfüzyonla sonlandırılması, miyokardial düzelme için gerekli olmakla beraber iskemik olayın yayılması ilede sonlanabilir (46,47). Oksijen free radikaller ve intrasellüler Ca⁺⁺ akümülyasyonu iskemik ve reperfüzyon yaralanmasının iki önemli mediatörüdür (48,49). Oksijen iskemik periyoddan sonra dokuya ulaştığı zaman, oksijen free radikal (OFR) üretimine ve miyokardial disfonksiyona yol açacaktır (50). OFR'ler aynı zamanda selüler ve subselüler düzeyde lipid membranlarda peroksidasyon yapar (51). Membranlardaki yaralanma sonrası membran fosfolipidlerinin parçalanması (52) aracılığı ile Ca⁺⁺ geçirgenliğinde artma olur (53). Ca⁺⁺ geçişi sırasında membrana bağlı proteazlar ve fosfolipazlar aktive olur (54). Bu enzimler araşidonik asit kaskatını aktive edip daha fazla OFR oluşmasına neden olurlar. İntrasellüler Ca⁺⁺ miktarındaki artış mitokondri-

deki oksidatif fosforilasyonu bozar (55) ve Ca ATP ase aktivitesini arttırır (56). Bu iki neden myositlerdeki enerji miktarını daha fazla düşürür. OFRİer aracılığı ile gözlenen lökosit (57), trombosit aggregasyonu (32) kapiller sirkülasyonu bozar. Lökosit ve trombositlerden salgılanan lökotrienler (58), Tromboxanlar (59) dolaşım bozukluğunu ilerletir.

Prostasiklin kullanılan ve kullanılmayan çalışma gruplarında kross klampin açılmasını takiben O₂ ekstraksiyonunda azalma, Lakıat miktarında artma, koroner kan akımında artma gözlemlendi. Perfüzyonun yirminci dakikasında Laktat ve O₂ ekstraksiyon değerleri normale yaklaştı. PGI₂ grubundaki düzelme kontrol grubundan daha önce oluştu. Klinik çalışmamızda laktat seviyesinin yükselmesi O₂ ekst. düşmesine eşlik ediyordu. Bu değişim anaerobik metabolizma lehine yorumlandı. Ancak bu çalışma parametreleri metabolik defektin hücre içi lokalizasyonunu saptamada yetersiz kaldı. Yine benzeri bir şekilde myokarddaki lokalize lezyonları bu parametrelerle saptamakta yetersiz kaldık. Düşüncemize göre gösterdiğimiz O₂ ekstraksiyonundaki düşüş ve laktat ekstraksiyonundaki artış şu nedenlerle açıklanabilir;

1. Arteriovenöz, arterio-arteryel shuntların açılması sonucu O₂ dokulara ulaşmadan venöz dolaşıma karışmaktadır. 2. Aortik kross klempden sonra koroner vasküler rezistansındaki düşüş myokardial gereksinmenin çok üstünde olacağından CH'nin yetersiz kullanılmasına yol açacaktır (reactive hyperemi 60). 3. Hücre düzeyinde oluşan yıkım sonucu (Kardiopleji, Reperfüzyon harabiyeti) kapiller düzeyde oksijen kullanmakta geçici yetersizlik oluşmaktadır. Isom ve ark (61) belirli bir iskemik perioddan sonra laktat miktarında önemli bir artış olduğunu belirtmektedir. Kanter ve ark.(62) Mass spektrometri aracılığı ile intersitisiel O₂ tansiyonu ölçmüşler sonuçta O₂ ext. düşüklüğün santiara bağlı olmadığını göstermişlerdir. Lukas ve ark. (63) O₂ eşit ve laktik asid metabolizmasındaki bozukluğun doğrudan intrasellüler metabolizmanın bozulmasından kaynaklandığı göstermişlerdir. Lucas (63) ve Kanter (62) bu bozukluğun mitokondrial kökenli olduğunu saptamışlardır. Mitokondrial lezyon ya ultrastruktürel bozukluk şeklinde (64,65) yada Adenin nükleotidlerin birikimi şeklinde olabilir (66). Ferrari ve ark (67) kısa süreli iskemiden sonraki reperfüzyonda Laktat ext. yükselmenin bir süre sonra düştüğünü, Ca⁺⁺ hemostazisi korunduğunu yalnızca Mg⁺⁺ ve CPK oranlarının değiştiğini buldular, fakat uzun süreli iskemiden sonra yaptıkları re-

perfüzyonda laktat miktarında uzun süreli yükseklik, Mg; CPK açığa çıkması hücre içine Ca⁺⁺ akışı ve ciddi mitokondrial harabiyet saptadılar. Bu olaylar hücre zarındaki geçirgenliğin reperfüzyonda takip edilmesi sonucudur (67). Yeterli myokardial korumaya rağmen miyokardial laktat kullanımının geçici olarak deprese olması aortic oklüzyon sırasında oluşan iskemik yaralanmaya bağlıdır (68).

Çalışma grubumuzda laktat değerleri enzim değerleri ile karşılaştırıldığında PGI₂ grubunda CPK-MB değeri sürekli olarak diğer gruptan düşük bulunmuştur. Bunda en önemli faktör PGI₂ hücre membranını koruyucu etki ile Ca⁺⁺ hemostazisini düzenlemesidir (32). Yeterli sanılan miyokardial korumayı şu faktörler bozabilir; Myokardial koruma sırasında 10°C altında hipotermi (69), Myokardiuma kardioplejik solüsyonların eşit olarak dağıtılmaması (70), reperfüzyon sırasında koroner arter basıncının düşük olması (71), kardiopleji verilmesi sırasında ani arrest oluşmaması, miyokarda genel ısı gradientleri ATP dalgalarını hızla eksiltir (72). Kardioplejik solüsyonların myokarda homojen dağılımı sağlayan vazodilatör ajanlarla miyokardial korumada daha eşit bir fayda sağlanır (72). Mitokondrial fonksiyonlar iskemik zaman dilimi ile orantılı olarak bozular (73). Yetersiz korunan myokard bölgelerinde ATP kullanımı daha fazla olacağından (73) laktat miktarı sürekli yüksek kalır.

Kardioplejik aresten sonra koroner kan akımında artma görülür (60). Bu değişim MVO₂*ye de yansır, ancak MVC)2'deki değişim perfüzyon çıkışında dolaşımı desteklemek zorunda olan kalpde görülür (74). Uzun süreli ekstrakorporal sirkülasyon myokardial kan akımını artırdığı halde, MVO₂ basınç volüm yüklenmesinde pek değişmez (75). Bu ilkedan yola çıkılarak denilebilir ki myokardium değişik uyaranlara karşı eğer iskemik değilse MVO₂ değerlerinin sürekli değiştirilebilmelidir. Mokuman ve Feigl yaptıkları çalışmalarda vasküler dilatasyon ve konstrüksiyonda flow ve o₂*ext.de önemli değişiklikler göstermişlerdir (76).

Çalışma grubunda pompa çıkışında MVO₂ olarak PGI₂ olan hastalarda yüksekti. Kontrol grubunda MVO₂ hem düşüktü hem de sistolik basınç diğer gruptan düşüktü. MVO₂ ve sistolik basınç oluşumuna etki eden en önemli faktörlerden biri ventrikül volümüdür. Her iki grupta da perfüzyon çıkışında ventrikül volümlerinde anlamlı fark bulunmamasına rağmen, MVO₂-SBP değerleri farklı sonuçlar verdi. Çalışma normal ventrikülü olan hastalardan yapılm-

dığı için MVO₂ değerindeki (kontrol grubundaki) düşüş karşımıza, yetersiz ATP yapımı sonucu, ventriküler kontraktilite değerlerinde düşme ile çıkmıştır. PGI₂ grubunda oksidatif fosforilasyon daha çabuk sağlandığı için daha yüksek ATP ve basınç eğimleri elde edilebilir.

Kardiak operasyonlarından sonra, miyokardium orijinli enzimler, kardiopulmoner bypassın sonucu olarak yükselir (77). Enzim değerlerindeki bu yükseldik perfüzyon süresi ve kross klamp süresi ile orantılıdır (78). CPK-MB aktivitesi irreversible olarak nekroza uğrayan miyokard dokusunu göstermektedir (79). Ancak ventrikülotomiye bağlı travma apekten yapılan işlemlere ait travma (vent yada hava çıkannak için iğne kullanma) kalbin manüplasyonu, defibrilasyon, pacemaker telleri, aortic cross klempe bağlı iskemik harabiyet, periop myocard infarktüsü CPK-MB miktarını artırabilir (80). Miyokardial harabiyeti gösteren maddelerden biride iskelet ve kalp kasında bulunan myoglobulindir (81). Bu iki madde ile ilgili çalışmamızda PGI₂ grubunda diğer gruba oranla CPK-MB ve myoglobin değerlerinde daha fazla düşme vardı.

Bu çalışmada prostasiklinin reperfüzyon döneminde (Aortik krosklemp sonrası) miyokardiyal metabolizmaya olan etkileri araştırıldı. Prostrasiklin vazodilatatör etkisi ile miyokardiyal kan akımını artırdı, miyokardiyal kan akımı artışı ile dokulara daha fazla oksijen taşınarak prostasiklin alan hastalarda miyokardiyal oksijen tüketimi değerleri yüksek çıktı. Miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu ise düşük bulundu. Prostrasiklin doku koruyucu etkisi ile CK MR ve miyoglobin miktarlarının artışı önledi.

Çalışmamızda prostasiklin alan hastalarımızda kontrol grubuna oranla daha iyi bir metabolik aktivite sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Davies GC, Salzman EW, Sobel M; Elevatel plazma fibrinopeptid A, Tromboxane A₂ levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1980; 61:808.
- Addonizio VP, Simim JB, Strauss IE, Colmon RW, Edmunds EH. Thromboxane synthesis and platelet secretion during cardiopulmonary bypass with bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:91.
- Dutton RC, Edmunds LH, Hutchinson IC, Roe BB. Platelet aggregate emboli produced in patients during cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenator and blood filter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 67:258.
- Teoh KH, Cnristakis GT, Weisel RT, et all. Prevention of myocardial platelet deposition and thromboxane release with diprydamole. *Circulation* 1986; 74 (Suppl III): 145.
- Friedenberg WR, Myers WO, Plolka ED, Bealhart JN, Kummer DJ, Gatlin PF, Storber DL, Ray JF, Saulter RD. Platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1978;25:298-305.
- Harburg CB, Galvan C. Acquired Decrease in Platelet Secretory ADP Associated with increased postoperative bleeding in postcardiopulmonary bypass patients and in patients Willi severe valvular heart disease. *Blood* 1978; 52:13-23.
- Kirklin JK, Weslaby S, Blackstone Kirklin JW, Chenoweth DE, Pasifico AD. Complement damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845-57.
- Chenoweth DI-, Cooper SW, Hug) TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence fon generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497-503.
- Moneada S. Biological importance of prostacyclin. *Br J Pharmac* 1982;76:3-31.
- Comblath M, Radie PJ, Parmeggiani A, Morgen HE. Regulation of gliticoneolysis in muscle: effect of glucagon and anoksi on lactate production, glycogen content and phosphorylase activity in the perfused isolated nil heart. *J Biol Chem* 1963;238:1592-7.
- Mentzer RM, Ely SW, Lasley RD, Berne RM. the acute effects of AICAR on purine nucleotide metabolism and post ischemic cardiac function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:286-93.
- Case RB. Ion alterations during myocardial ischemia. *Cardiology* 1971; 56:245-62.
- Wolleiberger A, Krause, EG. Metabolic control characteristics of the acutely ischemic myocardium. *Am J Cardiol* 1968;22:349-59.
- Ogletree ML, Lefer AM. Influence of non steroidal anti inflammatory agents on myocardial ischemia in the cat. *J Pharmacol Exp Titer* 1976; 197:582-93.
- Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, Mc Cannell OH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia 011 regional myocardium blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass I, Adequately perfused beating, fibrillated and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 78-87.
- Jones RN, Hill ML, Reirner KH, Weclister AS, Jenning RB. Effect of hypothermia 011 the relation ship between adenosine triphosphate depletion and membrane damage in total ischemia. *Surg Fonun* 1981; 32:250.
- Dewitt DF, Jochm KE, Beheendt DM. Nucleotide degradation and functional impairment during cardioplegia: *Circulation* 1983; 67:171-7.
- Lucchesi BR. leukocytes and ischemia-induced myocardial injury. *Aim Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26:206-24.
- Tauber AL, Babior BB. Evidence for hydroxyl radical production by human neutrophils. *J Clin Invest* 1977; 60:374-9.

20. Downey JM, Heause DJ, Yellon DM. The role of Xantlúne oxidase during myocardial ischemia in several species including in man. *J Moll Cell Cardiol* 1988; 20 (supplment II):55-63.
21. Gaudnel Y, Duvelleroy MA, Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *J Moll Cell Cardiol* 1984; 16:459-70.
22. Sacks T, Moldow CP, Craddock PR, Bowers TK, Jacob HS. Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement stimulated granulocytes an invitro model of immune vascular damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:815-22.
23. Feinberg H, Rosenbaum DS, Levitshy S, Silverman NA, Kokler J, LeBreton G. Platelet Deposition after surgically induced myocardial ischemia: an etiologic factor for reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:815-22.
24. Semb AG, Vaage J, Mjos OD. Oxygen free radical producing leukocytes cause functional depression of isolated rat hearts: Role of leukotrienes. *J Mol Gell Cardiol* 1990; 22:555-63.
25. Rowe GT, Manson NH, Caplan M, Hess ME. Hydrogen peroxide and llydroxyl radical mediation of activated leukocyte depresión of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circ Res* 1983;53:584-91.
26. Wakefield TW, Ucros I, Kresowik TF, Hinshaw DB, Stanley JC. Decreased oxygen consumption as a toxic manifestation of prolamine sulphate reversal of heparin anticoagulation. *J Vase Surg* 1989; 9:772-7.
27. Horrow JC. Review article Protamine: A review of its toxicity. *Anesth Analg* 1985; 64:348-61.
28. Lowenstein E, Johnston WE, Lappas DG, D'ambra MN, Schneider RC, Daggett WM, Akms CW, Plulbtn DM. Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Anesthesiology*. 1983; 59:470-3.
29. Faichney A, Davidson KG, Wheatley AJ, Davidson JF, Walker ID. Prostacyclin in cardiopulmonary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:601-8.
30. Thomas Akerne, Price DC, Yee ES, Ilsich WR, Ebart PA. Prevention of ischemia induced myocardial platelet deposition by exogenous prostacyclin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:99-104.
31. Simpson PJ, Mitsos SE, Ventura A, Gallagher KP, Fantone JC, Abrarn GD, Schork MA, Lnccheis BR, Arbor A. Prostacyclin protecis ischemic reperfused myocardium in the dog by inhibition of neutrophil activation. *Am Heart J* 1987; 113:129-37.
32. Gilst WII, Boonstra PW, Terpstra JA, Wildevuur CRM, Langen CDJ. Improved reovery of cardiac function after 24(lt of hypothermic arrest in the isolated rat heart: Comparison of a prostacyclin Analogue (ZK 36 374) and a calcium entry blocker (Diltiazem). *Journal of Cardiovasc Pharmacology* 1985 (Raven press); 17:520-4.
33. Fish KJ, Samquist PII, Stenuis C, Mitchell RC, Hilbennan M, Jamieson SW, Line! OI, Miller C. Apraspective randomized study of the effects of prostacyclin on platelet on blood loss during coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:436-42.
34. Addomzio VP, Fisher CA, Jenkin BK, Strauss JF, Musial JF, Edmunds LIE Iloprost (2K36374), a stable analogue of prostacyclin, preserves platelets during simulated extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:926-33.
35. Pearl RG, RosenUial MH, Nielson L, Ashton JPA, Brown BW. Effect of injectate volume and temperature on thermodilution. Cardiac output determination. *Anesthesiology* 1986;64:798-801.
36. Ganz W, Tarnura K, Marcus HS, Donoso R, Yoshida S, Swan IJJC. Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermadilution in man. *Circulation* 1971; 44:181-95.
37. Tada M, Augmented Thromboxan A2 generation ord efficacy of its blackage in acute myocardial infarction. *International journal of cardiology* 1985; 8:301-12.
38. Tilmon Friedrich MD. Follow up prostaglandin plasma levels after acute myocardial infarction. *Am Hearth J* 1985; 109:218.
39. Pekka Natila. Prostonoids and Hemodynamics in man before and during cardiopulmonary Bypass. *Prostaglandins*. Vol 1984; 28:4.
40. Powell WS. Rapid extraction of arochidonic asid metabolites from biological somptes using octocylsityl silica, methods in *Enzymology* 1982; 86:467-77.
41. Mc Cann DS, Tokarsky J, Sorkin RP. Radioimmunassay for plasma throuiboxan B2. *Clin Chein* 1981; 27:1417-20.
42. Hanry RJ. *Clinical chemistry principle and techniques*: pg 1968; 664-8 New York.
43. Richard Wicks et all. immunochemical determination of CK-MB in human serum (An enzymic approach). *Clinical Chemistry* Vol 1982; 28:54-7.
44. Mavoho PR, Kjelishus JK, Sobel BE, Watauabe T, Tovell 3W, et all. Factors influencing the infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971; 43:67-82.
45. Manoho PR, Braunwald E. Modification of infarct size after coronary occlusion. *Ann Intern Med* 1973; 79:720-33.
46. Fox K A A , Saffitz JE, Carr PB. Pathophysiology of myocardial reperfusion. *Cardiology clinics* 1987; 5:31-48.
47. Nayler WG, Elz JS. Reperfusion injury: Laboratory artifact or clinical dilemma? *Circulation* 1986; 74:215-21.
48. Mavklund SL. Role of toxic effects of oxygen in reperfusion damage. *J Moll Cell Cardiol* 1980; 20 (Suppl H):23-30.
49. Dhalla NS, Panagio V, Singal PK, Makiua N, Dixon IMC, Eyegson DA. Alterations in Heart Membrane transport during the development of ischemia reperfusion injury *J Moll Cell Cardiol* 1988; 20 (Suppl II):3-13.
50. Greenfield PT, Greenfield LJ, Hess ML. Enhancement of crystalloid cardioplegic protection against global normothermic ischemia by superoxide dismutase plus catalase but not Diltiazem in the isolated, working rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:799-813.

51. Chien KU, Reeves JP, Buya EM, Bonle F, Parkey RW, Willerson JT. Phospholipid alterations in canine ischemic myocardium. *Circ Res* 1981; 48:711-9.
52. Fellings RB, Reimer KA. Intial myocardial ischemic injury. *Am J Pathol* 1981; 13:867-80.
53. Grinwald PM, Wangler WG. Ca. entry in the Ca paradox. *J Moll Cell Cardiol* 1981; 13:867-80.
54. Kueltl HA, Humes JE, Haut EA. Inflammation the role of peroxide-derived products. *Adv. Prostaglandin. Thromboxane Res* 1980; 9:77-86.
55. Lehninger AE. Mitochondria and calcium ion transport. *Biochem J* 1970; 119:129-38.
56. Cliegn JY, Bovenre JV, Malis CD, Leaf A. Calcium and ischemic injury. *N Engl J Med* 1986; 314:1670-76.
57. Engler RL, Schonbein GWS, Povelec RS. Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol* 1983; 111:98-111.
58. Bittl JA, Pfeffer MA, Lewis RA, Mebralramm, Corey EJ, Austen KE. Mechanism of the negative inotropic action of leukotrienes C4 and D4 on isolated rat heart. *Cardiovascular Research* 1985; 19:426-32.
59. Teoh KII, Fremes SE, Weisel RD, Chrislahis GT, Teasdale SJ, Modonik MM, Ivanou J, Wee V, Wong PY. Cardiac release of prostacyclin and thromboxane A2 during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:120-6.
60. Schlager NG, Gerbode P, Osborn JJ, Colm KE. Patterns of myocardial oxygen and lactate, extraction in patients under going cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 1982; 83:167-78.
61. Isam OW, Kulin WD, Falk EA, Spencer FC. Patterns of myocardial metabolism during cardiopulmonary bypass and coronary perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66:705-21.
62. Kanter KR, Glowar DD, Scaft TW, Gambier TJ. Mechanism of defective oxygen extraction following global ischemia. *Journal of Surgical Research* 1982; 30:482-8.
63. Lucas SK, Kanter KR, Schaff HW, Elmer EB, Glower DD, Gardner TJ. Reduced oxygen extraction during reperfusion: A consequence of global ischemic arrest. *Journal of Surgical research* 1980; 28:434-41.
64. Singh AK, Farringo R, Teplitz C, Karlson KE. Electrolyte versus blood Cardioplegia. Randomized clinical and myocardial ultrastructural study. *Ann Thorac Surg* 1982; 33:218-27.
65. Kotahm K, Miyazahi Y, Ogawa K, Salake T, Sugiyama S, Ozawa T. Reversal of ischemia induced mitochondrial dysfunction after coronary reperfusion. *J Moll Cell Cardiol* 1982; 14:201-23.
66. Pasque MK, Spray TL, Pellom GL, Van Tripl P, Peyton RB, Carrie WD, Weschler AS. Ribose enhanced myocardial recovery following ischemia in the isolated working rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:390-8.
67. Ferrari R, Ceconil, Cnrellos, Cangani A, Condorelli E, Beloli S, Albenidini A, Visioli O. Metabolic changes during post-ischemic reperfusion. *J Moll Cell Cardiol* 1988; 20 (Suppl II): 119-33.
68. Fremes SE, Weisel RD, Mickle DAG, Ivanov J, Madonik MM, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR, Baird RJ. Myocardial metabolism and ventricular function following cold potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:531-46.
69. Kaijser L, Jansson E, Schmidt Bomfin V. Myocardial energy depletion during profound hypothermic cardioplegia for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:896-90.
70. Aldea GS, Austin RE, Flynn AE, Coggins DL, Illesseini W, Hofman JIE. Heterogeneous delivery of cardioplegic solution in the absence of coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:345-53.
71. Rosenfeldt FL, Rabinov M, Little P, Campbell G. The relationship between coronary pressure during reperfusion and myocardial recovery under hypothermic cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92:414-24.
72. Efficacy of crystalloid cardioplegic solutions in patients under going coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:90-6.
73. Sugiyama S, Ozawa T, Kato T, Suzuki S. Recovery time course of ventricular vulnerability after coronary reperfusion in relation to mitochondrial function in ischemic myocardium. *Am Heart J* 1980; 100:830-7.
74. Krukenkamp I, Silverman M, Sorlie D, Pridjian A, Feinberg II, Leviisky S. Myocardial energetics after thermally graded hyperkalemic crystalloid cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 9:2-56-62.
75. Knikenkap IB, Silverman NA, Sovlie D, Pridjian A, Feinberg II, Lewitsky S. Oxygen utilization during isovolumic pressure volume loading the effects of prolonged extracorporeal circulation and cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:407.
76. Mokuman DE, Feigl EO. Competition between sympathetic constriction and metabolic vasodilation in the canine, coronary circulation. *Circ Res* 1978; 42:56.
77. Fee ME, Sethna DA, Conklin CM, Shall WE, Malloff JM, Gray RJ. CK-MB release following coronary artery bypass grafting in the absence of myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 1983; 35:277-9.
78. Strom S, Benz R, Olin C, Lundberg S. Serum enzymes with special reference to CK-MB following coronary bypass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 13:53-9.
79. Kjekskus JK. Assessment of myocardial injury with creatine Phosphokinase (CPK). *Circulation* 1978; 53 (Suppl I): 106.
80. Lenle FV, Martin A, Ratliff NB, Kazmierczak SC, Toop FD. The predictive value of serum enzymes for perioperative myocardial infarction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:704-10.
81. Seguiii J, Saussine M, Ferrieve M, Sany C, Conlon P, Grolleau R, Chaplal PA. Comparison of myoglobin and creatine kinase MB levels in the evaluation of myocardial injury after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:294-294.