

Aralıklı İzotermik Kan Kardiyoplejisinin, Aralıklı Soğuk Kan Kardiyoplejisi ile Karşılaştırılması ve Kardiyak Troponin I (CtnI) Salınımına olan Etkisi

INTERMITTENT ISOTHERMIC BLOOD CARDIOPLEGIA COMPARED WITH INTERMITTENT COLD BLOOD CARDIOPLEGIA AND EFFECTS ON THE RELEASE OF CARDIAC TROPONIN I (CtnI)

Atilla ARAL*

*Doç.Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, ANKARA

Özet

Amaç: Aralıklı antegrade izotermik kan kardiyoplejisi ile aralıklı antegrade soğuk kan kardiyoplejisini karşılaştırmak için prospektif bir çalışma planlandı. Amaç izotermik kan kardiyoplejisinin myokard koruma ve kardiyopulmoner bypass (CPB) sonrası hemodinamik düzelmeye olan etkisini, soğuk kan kardiyoplejisi ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.

Materyal ve Metod: Soğuk ve izotermik kan kardiyoplejisini karşılaştırmak amacı ile koroner bypass operasyonu uygulanacak 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Yirmi hastaya orta derecede sistemik hipotermi altında aralıklı antegrade izotermik kan kardiyopleji uygulanırken, diğer 20 hastaya orta derecedeki sistemik hipotermi altında aralıklı antegrade soğuk kan kardiyopleji uygulandı. Preoperatif ve postoperatif veriler prospektif olarak toplandı. Postoperatif 3, 6, 12. Saatlerde hemodinamik parametreler ölçülerek sol ventrikül atım iş indeksi (LVSWI) hesaplandı. Kardiyak Troponin I (CtnI) konsantrasyonları venöz kan örnekleri alınarak ölçüldü ve kardiyak troponin I değerleri myokard hasarının göstergesi olarak kabul edildi.

Sonuç; İki grup arasında, postoperatif klinik sonuçlar ve postoperatif hemodinamik düzelve bakımından istatistiki olarak fark saptanmadı. Hernekadar postoperatif Sol ventrikül atım iş indeksi, izotermik grupta, soğuk gruba göre biraz yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiki olarak önemsizdir. Postoperatif kardiyak troponin I değerleri izotermik kan kardiyoplejisi kullanılan grupta soğuk kan kardiyoplejisi kullanılan gruba göre belirgin düşük olarak saptandı.

Karar. Aralıklı antegrade izotermik kan kardiyoplejisi klinik olarak yeterli ve güvenilirdir ve aynı zamanda kardiyak spesifik marker salınımı sonuçlarına göre, soğuk kan kardiyoplejisi ile karşılaştırıldığında daha az myokardial hücre hasarına neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak cerrahi, Myokardial koruma, Kardiyak troponin I, İzotermik kan kardiyoplejisi

Summary

Objective: We performed a prospective trial to compare intermittent antegrade isothermic blood cardioplegia with intermittent antegrade cold blood cardioplegia. The aim of this study was to test the quality of myocardial protection, and hemodynamic recovery after cardiopulmonary bypass (CPB) provided by isothermic blood cardioplegia by comparing it with cold blood cardioplegia.

Institution: Ankara University School of Medicine, Cardiovascular Surgery Department.

Materials and Methods: Forty patients undergoing coronary artery bypass grafting were enrolled in a prospective trial comparing cold and isothermic antegrade intermittent blood cardioplegia. Isothermic group (n = 20) received intermittent antegrade isothermic cardioplegia with moderate systemic hypothermia, cold group (n = 20) received intermittent antegrade cold cardioplegia with moderate systemic hypothermia. Preoperative, and postoperative data were prospectively collected. Hemodynamic parameters were measured in postoperative 3th, 6th, 12th hours, and left ventricular stroke work index (LVSWI) was calculated. Cardiac troponin I concentrations were measured in serial venous blood samples and protector was assessed by measuring cardiac troponin I release.

Results: Outcome variables were not significantly different in two groups. There was no significant statistical difference in hemodynamic recovery between the two groups. Although postoperative Left ventricular stroke work index (LVSWI) was slightly higher in isothermic group than cold group after CPB, the difference was statistically insignificant. Postoperative Cardiac Troponin I levels were significantly lower in isothermic group versus cold group.

Conclusions: Intermittent antegrade isothermic blood cardioplegia is appropriate and clinically safe, and results in less myocardial cell damage than cold blood cardioplegia, as assessed by the release of cardiac-specific markers.

Key Words: Cardiac surgery, Myocardial protection, Cardiac troponin I, Isothermic blood cardioplegia

Açık kalp cerrahisi sırasında, hipotermik, hiperkalemik kardiyopleji kullanılmaya başlanması myokard korunmasındaki önemli dönüm noktalarından birini oluşturmuş ve yaygın kabul görmüştür. Bu yöntem genelde yararlı olduğu halde, özellikle yüksek riskli hastalarda çok daha iyi bir myokardial koruma gerekmektedir. Bu amaç ile yıllardır kardiyoplejik solusyonların içerikleri, sıcaklıkları değiştirilerek yada bir takım ilaçlar eklenerek daha iyi bir myokardial korumanın sağlanmasına çalışılmaktadır (1-3).

Çalışmada iki grup oluşturuldu, çalışma grubuna vücut perfüzyon sıcaklığı ile eşit sıcaklıkta “izotermik” kan kardiyoplejisi aralıklı olarak sadece antegrade yoldan uygulanırken, kontrol grubuna ise aynı şekilde hazırlanan ve uygulanan ancak 6°-8° C kadar soğutulmuş “soğuk” kan kardiyoplejisi uygulandı. Bu iki değişik sıcaklıkta, ancak içerikleri aynı olan kardiyoplejik solusyonların kardiyopulmoner bypass sonrası hemodinamik parametrelere, ve kardiyak enzim salınımına olan etkileri incelendi.

Materyel ve Metod

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında tek bir cerrahi ekip ve cerrah tarafından Aorta koroner bypass operasyonu uygulanan 29 erkek 11 kadın, toplam 40 hasta çalışmamıza dahil edildi. Yirmi hastaya soğuk kan kardiyoplejisi uygulanırken, yaş, cinsiyet ve kardiyak performans açısından bu grup ile benzer olan diğer yirmi hastaya izotermik kan kardiyoplejisi uygulandı. Bu gruplar “Soğuk” ve “İzotermik” grup olarak adlandırıldı.

Hastaların preoperatif klinik özellikleri Tablo 1’de ve operatif verileri ise Tablo 2’de özetlendi. Yapılan istatistikî çalışmalar sonucunda iki grubun preoperatif klinik özellikler ve operatif veriler bakımından benzer oldukları saptandı.

Premedikasyon amacı ile atropin (0.4 mg İM) ve diazepam (5 mg İM), anestezi induksiyonu ve idamesi için ise Fentanil (5 mcg/kg), etomidat (0.3 mg/kg), panküronyum (0.1 mg/kg) ve izofloran kullanıldı.

Tablo 1. Hastaların preoperatif klinik özellikleri

ÖZELLİK	SOĞUK	İZOTERMİK	Probability	P
Hasta Sayısı	20	20		
Yaş	55.00 ± 12.10	57.40 ± 7.86	0.23	P > 0.05
Erkek /Kadın	14 / 6	15 / 5	0.72	P > 0.05
EF (%)	48.10 ± 7.07	48.60 ± 6.55	0.42	P > 0.05
BSA	1.84 ± 0.15	1.84 ± 0.16	0.46	P > 0.05
Ant. MI	% 30 (6 hasta)	% 40 (8 hasta)	0.50	P > 0.05
İnf. MI	% 30 (6 hasta)	% 30 (6 hasta)	1	P > 0.05

Değerler aritmetik ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu, BSA : Vücut Yüzey Alanı, Ant. MI : Anterior Myokard İnfarktüsü
İnf. MI : İnferiyor Myokard İnfarktüsü

Tablo 2. Hastaların operatif özellikleri

ÖZELLİK	SOĞUK	İZOTERMİK	Probability	P
Kross klemp süresi	61.50 ± 37.63	55.90 ± 18.36	0.27	P > 0.05
Bypass süresi	84.25 ± 41.38	81.30 ± 23.49	0.39	P > 0.05
İ.M.A Kullanımı	% 85 (17 hasta)	% 90 (18 hasta)	0.63	P > 0.05
Distal anastomoz sayısı	3.00 ± 1.29	3.20 ± 0.76	0.27	P > 0.05

Değerler aritmetik ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

İ.M.A: İnternal Mammarian Arter

Ameliyat boyunca arteriyel, santral venöz ve pulmoner arter basınçlarına ek olarak rektal sıcaklık ve idrar çıkışı monitörize edildi. Tüm cerrahi işlemler mediyan sternotomi ve standart kanülasyonu takiben kardiyopulmoner bypass'a girilerek yapıldı. Operasyonda non-pulsatil flow, membran oksijenatör, orta derecede hipotermi (28°-32°C) yöntemi kullanıldı. Ektrakorporéal sistem, 1500 cc Ringer Laktat, 70 ml Bikarbonat, 200 ml %20 Mannitol ile dolduruldu. Aralıklı olarak bakılan kan gazı sonuçlarına göre arteriyel kan gazı pH'sı 7.35-7.45 olacak şekilde bikarbonat eksiği tamamlandı. Ortalama pompa debisi 1.8-2.2 litre/m²-dak olacak şekilde ayarlandı, pompa sırasında arteriyel kan basıncının 50- 60 mm Hg olması sağlandı. Kan sıcaklığı 28°C olacak şekilde hasta soğutuldu, rektal sıcaklığın 28°-32°C'de kalması sağlandı. Kross klemp uygulandıktan sonra, aort köküne konulmuş olan kardiyopleji kanülü ile her iki grupta da sadece antegrade kardiyopleji kullanımı ile kalp durduruldu. Operasyon sırasında aort köküne konulan bu kardiyopleji kanülünden sol kalp dekomprese edildi.

Kardiyopleji Verilme Protokolü

Her iki grupta da kardiyopleji sadece antegrade yoldan ve aralıklı olarak verildi. Kross klemp konulduktan sonra, başlangıçta ani kardiyak arrest sağlamak için 750 ml Plegisol (Abbott's Cardioplegic Solution for cardiac perfusion) kristaloid kardiyopleji verildi. Başlangıç kristaloid kardiyopleji izotermik grupta oda sıcaklığında, soğuk grubunda ise 6-8°C'de verildi. İlk kardiyoplejiden 20 dakika sonra veya ilk anastomoz bittikten sonra aşağıda tarif edildiği şekilde hazırlanan kanlı kardiyopleji başlangıçta 1000ml, daha sonra 500ml olacak şekilde, her distal anastomoz bittiğinde veya anastomoz bitmemiş ise 20. dakikada aort kökünden verildi. Ancak son anastomozdan sonra kardiyopleji verilmedi.

Kardiyopleji Grupları

Kardiyopleji verilme sistemi çok basit bir şekilde oluşturuldu. Kristalloid Kardiyopleji (Plegisol) solusyonundan yukarıda anlatıldığı şekilde 750 ml hastaya verilerek kalp durdurulduktan sonra, kalan 250 ml kardiyoplejik solusyon saklandı,

Oksijenatörün resirkülasyon hattına 2 adet 3lü musluk eklendi ve buradan kardiyopleji torbasına serum seti ile kan aktarıldı, kardiyopleji verileceği zaman oksijenatörden başlangıçta 750 ml kan, kardiyopleji torbasına gönderildi, 4:1 oranında oluşturulan 1000 ml lik bu karışıma 1 ampul (10 mEq) KCl eklenerek izotermik grupta doğrudan, ve soğuk grupta ise 6°-8°C soğutularak verildi.

İkinci kardiyopleji bu şekilde verildikten sonra kardiyopleji verilme zamanı geldiğinde boşalan kardiyopleji torbasına, oksijenatörün resirkülasyon hattından, 500 ml arteriyel kan alındı ve o dönemki arteriyel K⁺ değerine göre, kardiyoplejinin K⁺ değerini 10 mEq/L olmasını sağlayacak kadar KCl eklendi. Yukarıda açıklandığı gibi izotermik grupta hazırlandığı şekilde ve soğuk grupta ise 6°-8°C'ye soğutularak hastaya verildi. Ve bu işlem her 20 dakikada bir veya her anastomoz bittiğinde tekrarlandı.

Operasyon tamamlandıktan ve kan 36°C'ye kadar ısıtıldıktan sonra sistemin havasının alınmasını takiben, kross klemp kaldırıldı, kalbin spontan olarak çalışmadığı durumlarda, kalp DC akım ile çalıştırıldı. Yeterli hemodinami sağlandıktan ve hasta ısıdıktan sonra pompadan çıkılarak heparin protamin ile nötralize edildi.

Operasyon öncesi her hastaya Swan-Ganz termodilüsyon kateteri (Biosensors International 7 F Thermodilution) yerleştirildi ve aortik kross klempin kaldırılmasından sonraki 3., 6., 12. saatlerde, kalp cerrahisi yoğun bakımda Viggo-Spectramed SP 1445 HEMOPRO 1 ile kalp debisi ölçüldü, ve LVSWI (Sol Ventrikül Atım İş İndeksi) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$LVSWI = (MAP - PCWP) * SI * (1,36 / 100)$$

LVSWI : Sol Ventrikül Atım İş İndeksi

MAP : Ortalama Aortik Basıncı

PCWP : Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı

SI : Atım İndeksi

Operasyon öncesinde ve kross klemp kaldırıldıktan sonraki 6., 12., 18., 24., 48., 96. saatlerde periferik venöz kan örnekleri alınarak Kardiyak Troponin I (CTnI) düzeylerine bakıldı.

İstatistiksel Analiz: Hasta verileri Microstat (Ecosoft. Inc. 1984) programına yüklendi, verilerin özelliklerine göre “iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi”, “Ki-kare testi” veya “Fisher Kesin Ki-kare testi” uygulandı.

Bulgular

Her iki gruptaki hastaların postoperatif dönemdeki klinik durumları Tablo 3’de gösterilmektedir. Soğuk kardiyopleji kullanılan gruptaki bir hasta postoperatif 4. günde yüksek doz inotropik ajan kullanımı ve intraaortik balon desteğine rağmen düşük kalp debisi sonrasında gelişen multiple organ yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Kırk hastalık serimizde sadece bu kaybedilen hastaya intraaortik balon desteği uygulandı. Mortalite oranı soğuk kardiyopleji grubunda 1 hasta ile %5 iken, izotermik grupta hiç hasta kaybedilmedi. Soğuk

kardiyopleji grubunda 3 hastaya, ve izotermik kardiyopleji grubunda ise 1 hastaya düşük kalp debisi nedeni ile yoğun bakım takibi sırasında inotropik ajan kullanılması gerekti. Bu sonuçlar istatistiki olarak incelendiğinde, mortalite, düşük kalp debisi ve intraaortik balon kullanımı bakımından iki grup arasında fark olmadığı saptandı.

Sol Ventrikül Atım İş İndeksi’ne (LVSWI) 3, 6, 12. saatlerde bakıldı ve sonuçlar Tablo 4’de gösterildi. Sol Ventrikül Atım İş İndeksi zamana bağlı olarak artış gösterdi. Sol Ventrikül Atım İş İndeksi, izotermik kan kardiyoplejisi uygulanan grupta, soğuk kardiyopleji uygulanan gruba göre bir miktar yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiki açıdan önemsiz olarak değerlendirildi.

Hastaların CtnI değerleri Tablo 5’de gösterildi. Her iki grupta CtnI değerleri 6. Saatde en yük-

Tablo 3. Hastaların postoperatif değişkenleri

ÖZELLİK	SOĞUK	İZOTERMİK	Probability	P
Mortalite	% 5 (1 hasta)	% 0 (0 hasta)	0.311	P > 0.05
Düşük kalp debisi	% 15 (3 hasta)	% 5 (1 hasta)	0.291	P > 0.05
İ.A.B.P kullanımı	%5 (1 hasta)	% 0 (0 hasta)	0.311	P > 0.05

İ.A.B.P : İntraaortik Balon Pompası

Tablo 4. Hastaların sol ventrikül atım iş indeksi (LVSWI) değerleri

	SOĞUK	İZOTERMİK	Probability	P
3.saat LVSWI gr.m/ m ²	27.75 ± 0.41	27.85 ± 0.57	0.44	P > 0.05
6. saat LVSWI gr.m/ m ²	28.60 ± 0.74	29.50 ± 0.72	0.19	P > 0.05
12.saat LVSWI gr.m/ m ²	30.65 ± 0.62	32.20 ± 1.16	0.12	P > 0.05

LVSWI : Sol Ventrikül Atım İş İndeksi

Değerler aritmetik ortalama ± Standart Hata şeklinde verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların kardiyak troponin I (CtnI) değerleri

	SOĞUK	İZOTERMİK	Probability	P
CtnI 6.saat	2.00 ± 0.09	1.28 ± 0.08	5.99E-07	P < 0.05
CtnI 12.saat	1.44 ± 0.10	0.90 ± 0.07	6.22E-05	P < 0.05
CtnI 18.saat	0.98 ± 0.08	0.61 ± 0.07	1.59E-03	P < 0.05
CtnI 24.saat	0.67 ± 0.05	0.31 ± 0.05	4.39E-05	P < 0.05
CtnI 48.saat	0.40 ± 0.05	0.14 ± 0.03	1.59E-04	P < 0.05
CtnI 96.saat	0.25 ± 0.06	0.06 ± 0.02	3.09E-03	P < 0.05

CtnI : Kardiyak Troponin I

Değerler aritmetik ortalama ± Standart Hata şeklinde verilmiştir.

sek düzeyine çıktı ve sonra her iki grupta da tedrici olarak bir düşüş gözlemlendi. 6. ile 96. saatler arasında izotermik kan kardiyopleji uygulanan gruptaki CtnI değerlerinin, soğuk kan kardiyoplejisi uygulanan gruba göre belirgin olarak düşük olduğu saptandı.

Sonuç olarak: izotermik kan kardiyoplejisi uygulanan hasta grubunun, postoperatif dönemde klinik özellikler ve hemodinamik parametreler bakımından soğuk kan kardiyoplejisi uygulanan grubdan istatistiksel olarak farklı olmadığını, ancak iskemik hasarın göstergesi olan, CtnI değerlerinin izotermik kardiyopleji grubunda soğuk kardiyopleji grubuna göre belirgin olarak daha az yükseldiğini ve bu nedenle iskemik miyokardial hasarın izotermik kan kardiyoplejisi grubunda daha az olduğunu saptadık.

Tartışma

Son 45 yılda oluşan gelişmeler sonucunda kalp cerrahisi "rutin" hale geldi. Cerrahi tekniklerde, kardiyak anestezide ve yoğun bakımdaki gelişmeler kalp ameliyatlarındaki mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak azalttı. Ancak bütün bu gelişmelerin yanında miyokardial koruma yöntemlerindeki gelişmelerin ayrı bir önemi bulunmaktadır. Kardiyoplejinin kompozisyonu ve sıcaklığı konusundaki tartışmalar halen sürmektedir (1-4).

Açık kalp cerrahisi, özellikle koroner arter bypass cerrahisi sırasında miyokardial hasarın tanınması zordur. Son zamanlarda kardiyak troponin I (CtnI) açık kalp cerrahisi sırasında miyokardial hücre hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, kardiyak troponin I'nın CK-MB, LDH ve myoglobulin'e göre özellikle miyokardial iskemide daha güvenilir bir gösterge olduğunu ortaya koydu (5,6). Horvath CTnI değerlerinin her çeşit kardiyak cerrahiden sonra arttığını bildirdi (7). Adams ve arkadaşları CTnI'nin insan kalp kasındaki dağılımını incelediler ve %3'nün sitoplazmada ve %97'sinin ise myofibrillere bağlı olduğunu saptadılar (8). İskemi sırasında ilk aşamada miyokardial hücre zar geçirgenliği bozulmakta ve molekül ağırlığı nispeten hafif olan sitozolik yapılar hücre dışına çıkmaktadır. CtnI 28.000 kd, CK-MB 80.000 kd ve LD 180.000 kd dir (6,9).

Dolayısıyla hücre zar geçirgenliği iskemiyeye bağlı bozulduğunda serum CTnI değerleri derhal yükselirken, bu dönemde CK-MB ve LDH değerlerinde yükselme olmamaktadır. Langendroff tekniği ile iskemik-reperfüzyon hasarı incelendiğinde CTnI salınım profilinin, CK ve CK-MB salınım profilinden belirgin olarak farklı olduğu tespit edildi. CtnI salınımında erken ve geç olarak iki yükselme olmaktadır, sadece geç dönemde olan yükselme CK ve CK-MB ile paralellik göstermektedir. CTnI'deki ilk yükselme iskemiyeye bağlı hücre zar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak ortaya çıkmakta, daha sonra iskemik olay devam ederse, hücrede ölüm olmakta, hücre zarı parçalanmakta ve myofibriller CTn-I, CK-MB hücre dışına çıkmakta ve serum düzeylerinde yükselme olmaktadır. İşte bu nedenle kardiyopleji sırasında ortaya çıkan olası **iskemik** dönemlerin değerlendirilmesinde CTn-I değerleri, CK-MB ve CK değerlerine göre daha duyarlı olarak kabul edilmektedir. Chocron yaptığı çalışmalar ile bu konuya öncülük etmektedir (6, 10-12).

Kardiyoplejinin iki değişik sıcaklığının, miyokard korumasındaki etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmamızda, postoperatif venöz CTnI değerlerini miyokardın **iskemik** hasarının göstergesi olarak kabul ettik.

Miyokardial koruma tekniklerinin hepsi miyokardın oksijen ihtiyacı ile miyokarda sunulan oksijen miktarını dengelemeyi amaçlamaktadır. Miyokardın oksijen ihtiyacı, kalbin elektromekanik aktivitesinden, bazal metabolik hızından ve duvar geriliminden etkilenmektedir. Bu nedenle miyokardial korumanın temelini, genelde potasyum ile oluşturulan elektromekanik arrest, hipotermi ile sağlanan bazal metabolik hızdaki azalma ve dekompresyon oluşturmaktadır (4).

Bigelow, Lindsay, Greenwood 1950'lerde ve Shumway, Lower 1959'da miyokardial korumada hipoterminin önemini ortaya koymuşlardır (13,14).

Hipoterminin kalp korumasındaki temel etkisi, miyokardın bazal metabolik hızında ve oksijen talebinde azalma sağlamasıdır. Ancak hipotermi ne kadar derin olursa olsun metabolizmayı hiç bir zaman sıfıra indiremez. Kardiyak arrest ve

hipotermi altında dahi hücrelerin canlılığını sürdürülebilmesi ve hücre bütünlüğünün korunabilmesi için bazal bir enerjiye gereksinimleri bulunmaktadır. Hipotermi tek başına myokardial oksijen tüketimini %10 düşürürken, kardiyak arrest ile kombine edildiğinde bu oran %97'yi bulmaktadır (4,13-15). Myokardial oksijen tüketimindeki bu azalmanın en büyük kısmı 37°C ile 28°C arasında meydana gelmekte ve myokardın daha fazla soğutulması oksijen tüketimini daha fazla düşürememektedir. (12,15,16) Yapılan çalışmalar iskemi sırasında sıcaklığa bağlı myokard korumasının en büyük kısmının 28°C'ye kadar olan soğutma ile gerçekleştiğini gösterdi (4).

Aortik klemp sırasında, iskemik myokardial hasarlanmaya engel olmak için hipotermi yanında, kalbin daha hızlı durmasını sağlamak ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için kardiyoplejik solusyonlar geliştirildi (17,18).

Oksijenize kardiyopleji kullanımı konusunda tartışmalar halen sürmektedir. (17) Kan kardiyoplejisi ilk defa 1955 yılında Melrose ve arkadaşları tarafından kullanıldı daha sonra kristaloid kardiyopleji ile sağlanan başarılı sonuçlar sonunda popülaritesini yitirmekle birlikte ilerleyen yıllarda daha riskli hastaların ameliyata alınması ile daha iyi bir myokardial koruma gereksinimi ile 1977 yılında tekrar kullanılmaya başlandı (1).

Yapılan çalışmalar genelde kanlı kardiyoplejinin, kristaloid kardiyoplejiye göre daha üstün olduğunu, myokardial ultrastruktürü ve myokardial ATP düzeylerini daha iyi koruduğunu ortaya koydu (4,19,20).

Kan kardiyoplejisinin hangi sıcaklıkta kullanılacağı konusunda tartışmalar sürmektedir (1, 4).

Antegrade intermittant sıcak ve soğuk kan kardiyoplejisi bir çok çalışmada incelendi (12). Calafiore ve arkadaşları non randomize olarak yaptıkları bir çalışmada sıcak kan kardiyoplejisi ile klinik sonuçların daha iyi olduğunu gösterdiler (21). Pelletier ise klinik sonuçlar arasında fark olmamakla beraber kardiyak troponin T ve CK-MB kitle indeksinin sıcak grupta daha az olduğunu, dolayısı ile myokardın sıcak kan kardiyopleji ile daha iyi korunduğunu ortaya koydular (22).

Chocron ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarda CTnI değerlerine bakarak sıcak kardiyoplejinin soğuk kardiyoplejiye göre myokardı daha iyi koruduğunu vurguladılar (12). Bizim yaptığımız çalışmada da aynı şekilde CTnI değerlerinin izotermik grupta, soğuk gruba göre daha az yükseldiğini, yani izotermik grupta myokardın daha iyi korunduğunu tespit ettik.

Kan kardiyoplejisi kullanımı sırasında, dokulara oksijen verilmesi bakımından da hipotermi önemi büyüktür. 20 ° C de kan oksijen içeriğinin %50'sini dokulara verirken, 10°C'de bu oran %37'ye düşmektedir. Yapılan bir çok çalışma sonucunda kan kardiyoplejisinin en etkili olduğu sıcaklığın 20°C olduğu, 10°C'nin altında kanlı kardiyoplejinin kristaloid kardiyoplejiye bir üstünlüğü olmadığı, 4°C'nin altında ise kanlı kardiyoplejinin kristaloid kardiyoplejiye göre daha başarısız olduğu saptandı. (1,4,23-25) dolayısı ile özellikle kan kardiyoplejisinin kullanıldığı durumlarda, myokardın daha fazla soğutulmasının herhangi bir fizyolojik temeli bulunmamaktadır.

İleri derecedeki hipotermik şartların; myokarda niçin zarar verdiği incelendiğinde şu gerçek ile karşılaşıldı; arrest altındaki myokardın bazal hücresel aktivitelerinin ve hücre zarı fonksiyonlarının devam edebilmesi için azda olsa enerjiye ihtiyacı bulunmaktadır. İntermittant kan kardiyoplejisi kullanılan durumlarda, kardiyopleji aralarında veya kristaloid kardiyopleji uygulamalarında kardiyak arrest sırasında, bu enerji anaerobik glikolizis ile sağlanmaktadır. Ancak derin hipotermi, anaerobik glikolizisi inhibe etmekte, bu şekilde sağlanabilecek enerjiye engel olarak, myokardın bazal hücresel aktivitelerini bozarak, myokardın hasarlanmasına neden olmaktadır (4,26).

Yukarıda anlatılan nedenlerden ötürü, myokardı ileri derecede soğutmanın bir faydası bulunmamaktadır. Bizde çalışmamızda soğuk kan kardiyoplejisi kullanılan grupta, myokardın daha fazla hasarlandığını saptadık.

Soğuk kan kardiyoplejisi, myositlerde mitokondrial disfonksiyona neden olarak, myokardial glukoz, laktat, ve yağ asidi oksidasyonunu deprese

etmekte, mitokondrial evre 3 respirasyonda defekte ve sitrat sentetaz aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır (27-29). Soğuk kardiyopleji süresince mitokondrilerde ve sarkolemma fonksiyonlarında meydana gelen bu depresyonun, membran lipid komponentlerindeki faz değişikliklerine bağlı olabileceği gösterildi (29). Koroner arter endotel hücrelerinin iskemik hasara karşı myokard hücrelerine oranla çok daha duyarlı olduğu ve soğuk kardiyoplejinin koroner arter endotelinde de disfonksiyona neden olduğu saptandı (30,31). Normotermik ve ılık kan kardiyoplejisi ise membran disfonksiyonuna ve oksidatif metabolizmada bozulmaya neden olmamaktadır. Sıcak kardiyopleji ile myokardın daha iyi korunduğunun ortaya konması sıcak kalp cerrahisinin geliştirilmesine neden oldu. Sıcak kalp cerrahisi, sürekli sıcak kan kardiyoplejisi ve normotermik kardiyopleji bypassdan oluşmaktadır. Christakis ve arkadaşları çok merkezli prospektif randomize bir çalışmada, yukarıda anlatılan sıcak kalp cerrahisi tekniğini, intermittand soğuk kan kardiyoplejisinin kullanıldığı, hipotermik kardiyopleji bypass uygulanan grup ile karşılaştırdılar. Sıcak kalp cerrahisinde eşit idrar miktarına karşın daha yüksek oranda hiperpotasemi, sistemik vasküler resistansda azalma ve dolayısı ile daha fazla kristalloid ve alfa agonist kullanımı saptandı.(32) Martin ve arkadaşları Emory Üniversitesinde yaptıkları çalışmaların sonucunda sıcak kalp cerrahisi ile daha sık oranda perioperatif nörolojik olayların ortaya çıktığını vurguladılar (33).

Sıcak kalp cerrahisini yukarıda açıkladığımız olası sorunları nedeni ile tercih etmemekteyim. Bu nedenle operasyonları 28-32 C'deki orta derecedeki hipotermide gerçekleştirmekteyim. Ancak şu konu da fizyolojik bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır. "Sıcak kan kardiyoplejisi, soğuk kan kardiyoplejisine göre myokardı daha iyi korumaktadır." Bu nedenle "izotermik" yani perfüzyon sıcaklığı ile aynı sıcaklıkta kan kardiyoplejisi kullanılmaktadır. Operasyonun evresine göre vücut kaç derecelik kan ile perfüze ediliyorsa aynı sıcaklıktaki kan ile kardiyoplejiyi hazırlamaktayız. Bu şekilde myokard sıcak kan kardiyoplejisinde olduğu kadar etkin olarak ko-

runmakta ve hasta sıcak kalp cerrahisinin risklerinden uzak tutulmaktadır. Hafif hipotermik (28-32°C) kan sıcaklığının sıcak yani 37°C'deki kan kardiyoplejisi kadar etkin olacağını fizyolojik temellerini aşağıdaki çalışmalar oluşturmaktadır.

Buckberg ve arkadaşları sıcaklık 37°C'den 29°C'ye düştüğünde myokardial oksijen kullanımında çok hafif bir azalma olduğunu ortaya koydu (15). Hayashida ise sıcak ve ılık kan kardiyoplejisi uygulanan gruplarda, myokardial oksijen kullanımı ve laktik asit üretimi bakımından fark olmadığını saptadı.(16) Bu nedenle 28 ° C ile 32 ° C arasındaki myokardial sıcaklıkların, myokardial metabolizmayı bozmadığı ve myokardial metabolizmanın 37°C'deki performansını koruduğu belirlendi (34).

İşte bu nedenle çalışmamızda hem myokarda maksimum oksijenin verilebilmesi, hem de myokardın en ideal şartlarda korunabilmesi için kanlı kardiyoplejiyi operasyonun evresine göre 28°C-37°C arasında vücutun perfüze edildiği sıcaklık ile eşit sıcaklıkta vererek etkinliğini araştırdık. Bunu yaparken savunduğumuz nokta "Myokardın daha fazla soğutulmaya çalışılmasının fizyolojik bir temeli olmadığı gibi myokardial metabolizmayı bozarak ve enerji üretimi için gerekli olan ara kademelerin kaybedilmesine neden olarak postiskemik dönemde myokardın daha geç düzelmesine neden olmaktadır." (4) fizyolojik gerçeğidir. Yaptığımız çalışmanın sonucunda, hemodina-mik parametrelere yansımaya dahi izotermik kardi-yopleji ile myokardın daha iyi korunabileceğini saptadık.

Yapılan bir çok çalışmanın sonucunda, sıcak kan kardiyoplejisi ile erken dönem sol ventrikül fonksiyonlarının soğuk kan kardiyoplejisine göre daha iyi olduğu saptandı. Ancak serebral ve renal komplikasyon oluşma riskinin fazlalığı bu yöntem için önemli bir dezavantajdır (35,36). Normotermik koşullarda, cerrahi süresince ve erken postoperatif dönemde sistemik vazodilatasyona eğilim ve buna bağlı olarak kan basıncı kontrolünün daha zor olduğu gösterildi (35).

Ilık (tepid) kan kardiyoplejisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, postoperatif dönemde ölçülen LVSWI değerleri tepid grubunda hem normoter-

mik, hem de soğuk grubundan daha yüksek bulundu (16,34,37). Tepid ve soğuk kan kardiyoplejinin karşılaştırıldığı çalışmalarda tepid grubunda LVSWI değerleri, özellikle postoperatif erken dönemde, soğuk grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (27).

Çalışmamızda ise LVSWI değerleri, postoperatif erken dönemde, izotermik grupta soğuk gruba göre daha yüksek olmakla birlikte, aradaki fark istatistiki olarak önemsiz olarak saptanmıştır.

Günümüzde kullanılan myokardial koruma yöntemleri genelde yeterlidir. Bu nedenle myokardial koruma yöntemlerini karşılaştırırken; hastaların hemodinamik parametrelerinde yöntemler arasında belirgin farklılıklar tespit edilememektedir. Zaten hemodinamik parametreler myokardial korumanın doğrudan göstergesi olamaz, çünkü hemodinamik parametreler kardiyak kontraktilite dışında birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Çalışmamızda CtnI düzeyleri izotermik kardiyopleji uygulanan grupta daha düşük olarak saptandı. Yani bu şekildeki bir myokardial koruma ile myokardın daha az iskemik kaldığı ve muhtemelen daha az hasar olduğu saptandı. Bu fark hemodinamik parametrelere yansımamıştır. Ancak bir çok yayında belirtildiği gibi bu farkın özellikle yüksek riskli grupta ve preoperatif ventrikül fonksiyonları deprese olan hastalarda hemodinamik parametrelere etkili olacağı düşünülmektedir (38). Çünkü bu grupta oluşan myokardial hasarlanma hemodinamisi etkileyecek kadar fazla olmaktadır.

Sonuç olarak: izotermik kan kardiyoplejisi uygulanan hasta grubunun, postoperatif dönemde klinik özellikler ve hemodinamik parametreler bakımından soğuk kan kardiyoplejisi uygulanan grubdan farklı olmadığını, ancak iskemik hasarın göstergesi olan, CtnI değerlerinin izotermik kardiyopleji grubunda soğuk kardiyopleji grubuna göre belirgin olarak daha az yükseldiğini ve bu nedenle iskemik myokardial hasarın izotermik kan kardiyoplejisi grubunda daha az olduğunu saptadım.

KAYNAKLAR

1. Barner HB. Blood Cardioplegia; A review and comparison with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:1354-67.
2. Tabayashi K, Suzuku Y, Nagamine S, İto Y, Mohri H. A clinical trial of allopurinol (Zyloric) for myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101: 713-8.
3. Rashid MA, Olsson GW. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 127-9.
4. Mauney MC, Kron IL. The Physiologic Basis of Warm Cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 819-23.
5. Raman JS, Bellomo R, Hayhoe M, Tsamitros M, Buxton BF. Metabolic changes and myocardial injury during cardioplegia: a pilot study. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1566-71.
6. Chocron S, Alwan K, Toubin G, Kantelip B, Clement F, Kantelip JP, et al. Effects of myocardial ischemia on the release of cardiac troponin I in isolated rat hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 508-13.
7. Horvath KA, Parker MA, Frederiksen JW, Palmer AS, Fullerton DA. Postoperative Troponin I Values: Insult or Injury ? *Clin Cardiol* 2000; 23: 731-3.
8. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994; 40: 1291-95.
9. Hornykewycz S, Gabriel H, Huber K. Biochemical markers of myocardial necrosis in acute myocardial infarction and thrombolysis. *Ann Hematol* 1994; 69: 59-63.
10. Chocron S, Alwan K, Toubin G, Clement F, Etievent JP. Crystalloid cardioplegia route of delivery and cardiac troponin I release. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 481-5.
11. Etievent JP, Chocron S, Toubin G, Taberlet C, Alwan K, Clement F, et al. The use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1192-94.
12. Chocron S, Kaili D, Yan Y, Taubin G, Latini L, Clement F, et al. Intermediate lukewarm (20C) antegrade intermittent blood cardioplegia compared with cold and warm blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 610-6.
13. Buckberg GD. Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 1991; 102: 895-903.
14. Allen BS, Buckberg GD, Rosenkranz ER, Plested W, Skow J, Mazzei E, et al. Topical hypothermia in patients with coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 626-31.
15. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 87-94.
16. Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD, Shirai T, Ivanov J, Carson SM. The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 961-71.

17. Buckberg GD. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and again reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 127-39.
18. Buckberg GD, Beyersdorf F, Allen BS, Robertson JM. Integrated Myocardial Management: Background and Initial Application. *J Card Surg* 1995; 10: 68-89.
19. Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77: 803-15.
20. Follette DM, Steed DL, Foglia R, Fey K, Buckberg GD. Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aorta clamping. *Circulation* 1977; 58 (suppl 1):200-9.
21. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 398-402.
22. Pelletier LC, Carrier M, Leclerc Y, Cartier R, Wesolowska E, Solymoss BC. Intermittent antegrade warm versus cold blood cardioplegia: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 41-8.
23. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge Mv.. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation* 1976; 54: 193-202.
24. Digerness SB, Vanini V, Wideman FE. In vitro comparison of oxygen availability from asanguineous and sanguineous cardioplegic media. *Circulation* 1981;64: 80-3.
25. Magovern GJ, Flaherty JT, Gott VL, Buckley BH, Gardner TJ. Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures. *Circulation* 1982; 66: 60-7.
26. Kaijser L, Jansson E, Schmidt W, Bomfim V. Myocardial energy depletion during profound hypothermic cardioplegia for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 80: 896-900.
27. Dişçigil B, Gürcün U, Badak İ, Boğa M, Özkısacık E, Alayunt A, ve ark. Miyokard korunmasında tepid kan kardiyoplejisi kullanımı ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi. *TGKDÇD* 1999; 7: 426-9.
28. Teoh KH, Mickle DA, Weisel RD, Madonik MM, Ivanov J, Harding RD, et al. Improving myocardial metabolic and functional recovery after cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 788-98.
29. See YP, Weisel RD, Mickle DA, Teoh KH, Wilson GJ, Tumiati LC, et al . Prolonged hypothermic cardiac storage for transplantation: the effects on myocardial metabolism and mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 817-24.
30. Aoki M, Kawata H, Mayer JE. Coronary endothelial injury by cold crystalloid cardioplegic solution in neonatal lambs. *Circulation* 1992;86: 346-51.
31. Yau TM, Ikonomidis JS, Weisel RD, Mickle DA, Ivanov J, Mohabeer MK, et al . Ventricular function after normothermic versus hypothermic cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:833-44.
32. Christakis GT, Koch JP, Deemar KA, Fremes SE, Sinclair L, Chen E, et al. A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 449-59.
33. Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, et al . Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 298-304.
34. Hayashida N, Weisel RD, Shirai T, Ikonomidis JS, Ivanov J, Carson SM, et al. Tepid antegrade and retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:723-9.
35. Arom KV, Emery RE, Northrup WF. Warm heart surgery: A prospective comparison between normothermic and tepid temperature. *J Card Surg* 1995; 10: 221-6.
36. Craver JM, Bufkin BL, Weintraub WS, Guyton RA. Neurologic events after coronary bypass grafting: further observations with warm cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1429-34.
37. Kaukoranta P, Lepojarvi M, Nissinen J, Raatikainen P, Peuhkurinen KJ. Normothermic versus mild hypothermic retrograde blood cardioplegia: A prospective; randomized study. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1087-93.
38. Ray C, Chiu J. Cardioplegia; From the bedside to laboratory and back again. *Ann Thorac Surg* 1991;52: 1209-15.

Geliş Tarihi: 09.04.2002

Yazışma Adresi: Dr.Atilla ARAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi AD
Kalp Merkezi, Dikimevi, 06340, ANKARA