

# Alternatif Miyokard Koruma Yöntemlerinin Değerlendirilmesinde Miyokard Çinko Düzeyinin Yeri

THE PLACE OF MYOCARDIAL ZN LEVEL IN THE ASSESSMENT OF ALTERNATIVE MYOCARDIAL PRESERVATION METHODS

Yard.Doç.Dr. Münevver YÜKSEL, Dr. Suat BUKET, Dr. Alp ALAYLINT, Dr. Berent DİŞÇİGİL, Dr. Mustafa ÖZBARAN, Dr. Faik OKUR, Dr. Işık MUTAF, Prof.Dr. Bütan ERSÖZ, Prof.Dr. Oya BAYINDIR\*

H.Ü.T.F. Kalp Damar Cerrahisi ABD. »Biyokimya ABD, İZMİR

## ÖZET

*Enfarktüs geçiren hastalarda leze olan miyokard alanında doku Zn düzeyinin düştüğü bilinmektedir. Açık kalp cerrahisi uygulamasında da çeşitli miyokard konuna yöntemlerine rağmen bir miktar iskemik hasar oluşur. İskemik hasarın belirlenmesinde doku ATP ve glikojen düzeyinin düşmesi, lipid peroksidlerin (LP) yükselmesi önemli birer kriterdir.*

*Bu bilgilerin ışığı altında değişik miyokard konuna yöntemlerinin üstünlüğünün araştırılmasında, sözü edilen kriterlerle birlikte doku Zn düzeyinin de bir gösterge olup olmayacağı araştırılmak istenin iştir.*

*E.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen çalışma 10'ar adetlik üç grup köpekte yapılmıştır. Her üç grupta önemli koroner lezyon olan bir ventrikülün cerrahi şartları eşit olarak yaratılmış ve farklı miyokardial konuna yöntemleri uygulanarak açık kalp operasyonu gerçekleştirilmiştir. Gniplardaki iskemik hasar miyokardial biopsilerle saptanmış, doku ATP, glikojen ve LP düzeyleri tayin edilmiştir. Yine her üç grupta doku Zn düzeyleri ölçülmüş ve diğer kriterler ile uyumlu olup olmadığı araştırılmıştır.*

## SUMMARY

*It's known that the Zn levels decrease in the jeopardized myocardium of patients with myocardial infarction. Despite the different preservation methods of myocardium, ischemic injury is occurred during open heart surgery. Die decrease in tissue ATP and glycogen levels and the Increase of lipid peroxide (LP) are valuable indicating ischemic injury.*

*In this study, it has been investigated whether Zn tissue levels like others can be considered as a criterium in the assesment of different myocardial preservation methods or not.*

*In E.U. Faculty of Medicine Experimental Surgery Laboratories a study was performed with three groups of ten dogs. In each of these groups myocardium with significant coronary lesion was prepared in a similar way and open heart surgery was peronned with using different methods of myocardial preservation. Die degree of ischemic injuries were assesed by the tissue ATP, glycogen and LP levels in the myocardial biopsy species. Die myocardial Zn levels were also measured in this three different groups and compared with the other criteria.*

Geliş Tarihi: 29.5.1990

Kabul Tarihi: 8.0.1990

Yazışma Adresi: Dr. Münevver YÜKSEL,  
L.Ü.T'f.r. Kalp-Damar Cerrahisi ABD,  
İZMİR

*Sonuçta doku Zn düzeyinin cerrahi sonrasında iskemik hasarı gösteren güvenilir kriterlerle uyumlu olarak değiştiği saptanmış ve değişik miyokardial koruma yöntemlerinin karşılaştırılmasında bir kriter olarak ele alınabileceği görüşüne varılmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Zn, Miyokardın korunması

**T Klin Kardiyoloji, 1991,4:132-136**

Kalp cerrahisinde bugüne kadar miyokardı en iyi şekilde korumak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmış, pek çok miyokard koruma yöntemi ortaya atılmıştır (1,2). En iyi yöntemi saptamak için güvenilir kriterlere gerek vardır. Klinik çalışmalar ve hemodinamik ölçümler değişik teknikler arasındaki çok belirgin olmayan farkları göstermede yetersiz kalabilir. Ancak klinik erken dönemde belirli olmayan bu farklar hasla sağlığı açısından önemli sonuçlara neden olur. Bu konuda sayısız laboratuvar çalışmaları yapılmış, doku ve hücre düzeyindeki değişiklikler saptanmıştır.

Akut enfarktüste miyokard hasan ile iz elementlerin doku ve kan düzeyleri düşmektedir (3,4).

Açık kalp cerrahisinde de kros klamp sırasında tüm konuma yöntemlerine rağmen bir miktar iskemik hasar ortaya çıkar. Miyokard ne kadar iyi korunursa hasar o ölçüde az olacaktır. Miyokardial hasar oranım göstermede doku ATP ve glikojen değerlerinin düşmesi, reperfüzyon hasarını gösteren lipik peroksit (LP) düzeylerinin yükselm'csi güvenilir birer kriterdir.

Farklı yöntemlerle yapılan miyokardial korumalarda sözü edilen kriterler de belirli farklılıklar göslerceklir. Çalışmamızda dokudaki Zn düzeyleri düşmesinin bu kriterler ile parcellik gösterip göstermeyeceği araştırılmak istenmiştir. Böylece açık kalp cerrahisinde uygulanan miyokardial koruma yöntemlerini karşılaştırılmasında doku Zn düzeyinin bir kriter olup olmayacağı belirlenecektir.

## MATERYAL VE METOD

10'ar adetlik 3 grup köpekte (30-35 kg) diazepam-ketamin kontinü infüzyonu ile anestezi yapılmıştır. Endotrakeal tüp ile volüm respiratöre

*Since changes in the Zn levels after surgery correlate with the other reliable criteria indicating ischemic injury, it is suggested that Zn levels can be used as a good criterium in comparison of different myocardial preservation methods.*

**KeyVWords:** Zn, Myocardial presen-ation

**Turk J Cardiol. 1991. 4:132-136**

bağlanmış ve %100 oksijen ile ventil edilmiştir. Daha sonra sol femoral artere perkulan girilerek basınç monitörize edilmiştir. Ayrıca operasyon süresince EKG ve vücut ısısı monitörize edilerek lakibcdilmiştir.

Göğüs median sternotomi ile açılmıştır. Perikard orta hattan açıldıktan sonra fazla manipüle edilmeksizin apikal bölgeden sol ventrikül biopsileri alınmıştır. Bunlardan ATP tayini için alınan miyokard parçası derhal -170°C'deki sıvı azot içerisinde dondurulmuştur (5). Zn, glikojen ve LP tayini için alınan ise derin soğutucuda saklanmıştır (6).

Köpekler 3 mg/kg dozda heparinize edilmiş, sağ femoral arter disseke edilerek buradan arterial kanül yerleştirilmiştir. Ekstrakorporal dolaşımda buble oksijenatör kullanılmıştır. Sistem 1000 cc %5 deksloz ringer laklat + 250 cc dekstran 40000 + 250 cc heamaccel ile dondurulmuştur. İşlem süresince ortalama aort basıncının 70 mm Hg ve ACT düzeyinin 480 sn civarında olmasına özen gösterilmiştir.

Ciddi koroner lezyonu olan bir kalbe benzerlik sağlamak amacı ile sol ön inen artere (LAD) 1. diagonalden hemen sonra periarterial bir sütür yerleştirilmiş, kros klampın konması ile eşzamanlı olarak bu sülür bağlanmış ve LAD'in oklüzyonu sağlanmıştır. Aort köküne kardiopleji vermeye, vent yapmaya ve basınç almaya yarayan root kanül yerleştirilmiştir.

I. Gruptaki 10 köpekle aort kökünden 70 mm Hg basınçla 10 cc/kg dozda + 4°C'da kristaloid kardiopleji verilmiş, kros klampın 10., 20. ve 30. dakikalarında 3 cc/kg dozda kardiopleji tekrarlanmıştır. 40. dakikada yine sol ventrikül apikal bölgeden usulüne uygun biopsiler alınmış, bu biopsiler pompadan önce alınan gibi ATP, Zn, LP ve

glikojen düzeyleri tayin edilmek üzere korunmuşlardır (Kristaloid kardioplejinin bileşimi Tablo 1'de gösterilmiştir).

II. Gruptaki 10 köpekte aynı işlemler uygulanmış ancak kardiopleji solüsyonu olarak kan kardioplejisi kullanılmıştır. Solüsyon 1 birim kristaloid ve 4 birim oksijenatör kanından oluşturulmuştur (Tablo 2). Karışım ısı değiştiriciden geçirilip 4°-8°C'ye soğutulmuş, 70 mm Hg basınçla aort kökünden iniuz.c edilmiştir.

III. Gruptaki 10 köpekte de yine aynı işlemler yapılmış ve kan kardioplejisi aort kökünden verilmeye başlanmıştır. Başlangıç dozunun yarısı böylece antegrat olarak verildikten sonra diğer

yarısı koroner sinüs yolu ile retrograt olarak verilmiştir. Koroner sinüse kardiopleji vermek için sağ atriumdan retropleji kanülü koroner sinüse işlem sırasında yerleştirilmiştir. Koroner sinüsten kardiopleji verilirken aort kökünden vent yapılmıştır. 10., 20. ve 30. dakikalarda 3 cc/kg'lık doz tekrarı yine retrograt yoldan verilerek 40. dakikada biopsiler alınmıştır.

Çalışmanın istatistiksel analizi E.Ü. Bilgisayar Merkezi'nde yapılmış, değerlendirme minitab yazılımında paired t testi ile yapılmıştır.

## SONUÇLAR

Biokimyasal ölçümlerde birimler: ATP u.mol/gr yaş doku glikojen mg/100 gr yaş doku, Zn u.g/gr ve LP nmol/gr'dır.

I. grupta kristaloid kardiopleji uygulananlar da iskemi öncesi ATP 3.146 ±0.129, glikojen 283.1 ±21.8, LP 30.71 ±1.31, Zn 8.616 ±0.403 olarak bulunmuştur. İskemi sonrası ATP 2.144±0.054, glikojen 179.9 ±15.1, Zn 4.463 ±0.146'ya düşmüş, LP ise 39.53 ±1.59'a yükselmiştir. Bu değerler oranlandığında ATP'nin %30.8, glikojenin %36.3, Zn'nun %48.3 oranında azaldığı görülmektedir. LP ise %31 oranında yükselmiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Kullandığımız Kristaloid Kardioplejinin Bileşimi

Na	120	ml:q/lt
K	16	mLq/lt
Mg	32	mllq/lt
Ca	24	mf-q/lt
Cl	160	mLq/lt
HICÜ3	10	ml-q/lt
pil	78	

Tablo 2. Kullandığımız Kan Kardioplejinin Bileşimi

	KCl	80	mt-q	
	%20 Dekstroz	20	cc	
1 Birim	NaHCO <sub>3</sub>	3	cc	+ 3 Birim Oksijenize
	Perlinganit	1	mg	Oksijenatör Kanı
	CPD	180	cc	
	İzotonik NaCl	717	cc	

Tablo 3. Kristaloid Kardiopleji Uyguladığımız 10 Köpekteki Doku Zn , ATP, Glikojen ve LP Düzeyleri

7n	Kros Klcmpten Önce				Kros Klcmpten Sonra		
	ATP	Glik.	LP	Zn	ATP	Glik.	LP
6.73	2.77	333.0	36.0	3.70	2.20	213.0	44.70
10.90	3.35	382.0	34.5	4.11	2.39	242.8	35.70
7.80	2.54	157.9	22.7	4.79	1.89	189.7	30.00
10.90	3.33	343.0	30.2	3.86	2.07	229.8	43.80
7.89	3.92	270.1	28.3	5.35	2.27	164.5	42.60
9.20	2.90	250.1	34.4	4.80	2.06	165.0	45.10
8.90	3.15	190.0	31.2	4.96	2.17	118.8	40.10
9.50	3.20	310.0	34.0	4.56	2.26	190.7	43.83
7.90	3.50	285.0	26.8	4.20	2.31	199.5	35.60
8.15	2.80	310.0	29.0	4.30	1.92	185.4	37.90

Zn (ig/gr) ATP U,mol/gr yaş doku  
Glikojen mg/100gr yaş doku LP nmol/gr yaş doku

II. grupta antegrat kan kardiopijisi verilenlerde iskemi öncesi ATP  $3.883 \pm 0.28$ , glikojen  $255.8 \pm 21.8$ , Zn  $8.966 \pm 1.293$ , LP  $33.78 \pm 3.51$  bulunmuş ve bu değerler iskemi sonrasında ATP  $2.994 \pm 0.176$ , glikojen  $175.5 \pm 18.1$ , Zn  $6.85 \pm 0.453$ , LP  $36.65 \pm 3.56$  olarak değişmiştir. Yani ATP %22.2, glikojen %32.2, Zn %23.6 oranında azalmış, LP %12.5 yükselmiştir (Tablo 4).

III. grup antegrat + retrograt kan kardiopijisi verilen köpeklerde iskemi öncesi ATP  $3.222 \pm 0.153$ , glikojen  $326.59 \pm 9.65$ , Zn  $8.933 \pm 0.249$  ve LP  $32.7 \pm 1.66$  bulunmuş ve bu değerler iskemi sonrasında ATP  $2.94 \pm 0.167$ , glikojen  $285.4 \pm 10.4$ , Zn  $8.607 \pm 0.217$ , LP  $34.94 \pm 1.48$  olarak değişmiştir. Yani ATP %8.8, glikojen %12.6, Zn %3.6 oranında düşerken LP %6.6 oranında yükselmiştir (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Kalp cerrahisinde miyokardın korunması en önemli konulardan birisidir. Cerrahi işlem ne kadar başarılı olursa olsun miyokardda belirgin iskemik hasar meydana gelirse operasyondan iyi sonuç almak olanaksızdır. Bu nedenle pek çok miyokard koruma yöntemi ortaya atılmıştır (1,2). Bugüne kadarki klinik çalışmalar kan kardioplejisinin kristaloid kardioplejiye, antegrat-retrograt kan kardiopleji kombinasyonunun antegrat kardioplejiye üstünlüğü göstermiştir (7-11). Ancak bunların aralarındaki farklar klinik değil doku ve hücre çalışmaları ile belirlenebilir.

Başta mitokondrial değişiklikler olmak üzere hücre ultra strüktürü değişiklikleri bu konuda en güvenilir kriterlerdir (12). Bunun yanında doku

Tablo 4. Kan Kardiopijisi Uyguladığımız 10 Köpektaki Doku Zn<sup>++</sup>, ATP, Glikojen ve LP Düzeyleri

Kros Klempten Önce				Kros Klempten Sonra			
Zn	ATP	Glik.	LP	Zn <sup>++</sup>	ATP	Glik.	LP
9.38	4.45	288.0	47.6	4.81	3.18	201.6	52.3
6.90	4.54	161.7	57.4	5.35	3.76	109.4	61.0
9.11	2.54	258.0	24.3	5.30	2.32	169.8	30.4
9.60	5.91	403.0	24.0	8.24	3.65	290.1	26.4
9.20	3.35	260.0	30.0	7.00	2.59	169.0	33.9
9.12	4.15	315.0	33.0	7.29	3.21	245.7	36.8
9.23	2.85	189.0	28.0	7.20	2.14	109.6	31.6
9.31	3.50	220.0	32.2	6.98	2.84	149.0	36.9
8.90	3.60	257.0	26.3	6.80	2.79	171.4	29.8

Tablo 5. Antegrat + Retrograt Kan Kardiopijisi Kombinasyonu Kullandığımız 10 Köpektaki Doku Zn<sup>++</sup>, ATP, Glikojen ve LP Düzeyleri

Kros Klempten Önce				Kros Klempten Sonra			
Zn	ATP	Glik.	LP	Zn <sup>++</sup> /a	ATP	Glik.	LP
9.24	3.90	344.1	34.4	8.87	3.79	318.0	35.1
8.73	2.87	302.1	35.8	7.85	2.42	259.0	41.2
9.35	3.26	365.1	41.2	9.10	2.93	314.0	44.4
10.30	2.77	290.0	33.8	9.80	2.66	249.4	34.4
8.88	2.95	396.0	26.4	8.70	2.78	329.8	29.7
8.90	2.80	312.0	33.5	8.54	2.57	271.4	35.2
9.90	3.35	350.0	26.0	8.70	3.15	297.0	27.6
8.80	4.00	290.0	28.0	8.27	3.68	249.4	29.9
7.90	3.10	330.0	35.2	7.63	2.88	283.0	37.3
8.90	3.20	327.0	32.8	8.60	2.59	286.0	34.0

Zn M-g/gr ATP jµmol/gr yaş doku  
Glikojen mg/100gr yaş doku LP nmol/gr yaş doku

ATP, glikojen ve lipil peroksit düzeyleri de ölçü olarak alınabilmektedir (5,6).

İskemide, hücrenin kullanılmaya hazır enerjisi olan ATP tükenmeye başlar ve hasar arttıkça ATP düzeyi düşer. Aynı şekilde hücrenin enerji stoğu olan glikojen de iskemiyeye parçel olarak düşer. Kros klemp açıldığında reperfüze olan dokuda açığa çıkan oksijen serbest radikallerinin hücre membranına toksik etkisiyle LP'ler oluşur. Yani iskemik hasar ne ölçüde fazla ise o ölçüde reperfüzyon hasarı görülür ve doku LP düzeyi yükselir. Bu nedenle ATP ve glikozdaki düşme, LP'deki yükselme doku hasarını gösteren önemli birer kriterdir.

Miyokard hasarı ile birlikte iz elementlerin doku ve plazma düzeylerinde önemli değişiklikler olur. Akut miyokard enfarktüsü sonucu ani ölümlerde yapılan çalışmalar nekrotik miyokard sahalarında doku Zn seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (3,4,13). Non nekrotik miyokard alanlarında bu tür düşme görülmemektedir. Plazma Zn düzeyinde görülen düşme nekrotik alanlardan açığa çıkan Zn'nun non-nekrotik alanlardaki hücreler tarafından absorbe edilmesine bağlanmaktadır (3,4).

Literatür taramalarımızda miyokardial koruma yöntemlerinin karşılaştırılmasında doku Zn düzeyinin bir kriter olarak ele alınıp alınmadığı araştırılmış, ancak bu konuda bir yayına rastlanılmamıştır.

Araştırmamızın sonuçları tümü ile gözden geçirildiğinde I. grupta ATP, glikojen değerlerinde düşüş ve LP'deki yükselme oldukça belirgindir. Yani ihmal edilemeyecek bir doku hasarı ortaya çıkmış ve miyokard Zn değeri de o ölçüde düşmüştür. II. gruptaki iskemiye belirleyen kriterlerde daha az oranda değişiklikler saptanmış, doku Zn değerindeki düşüş de o oranda az olmuştur. III. grupta ise parametrelerimizdeki değişiklikler en az olarak bulunmuştur. Aynı şekilde bu grupta iske mi sonrası doku Zn düzeyi de çok az düşmüştür. Sonuçta her üç gruptaki doku Zn düzeyi düşmeleri glikojen ve ATP düzeyindeki düşüş ve LP düzeyindeki yükseliş ile istatistiksel olarak da ilişkili bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Böylece miyokard hasarını izleyen doku Zn düzeyi düşüşlerinin değişik miyokardial koruma yöntemlerini karşılaştırmada bir kriter olarak ele alınabileceğini sonucuna varılmıştır.

Görüldüğü gibi miyokardial koruma yöntemlerinin hepsinde çok az da olsa iskemik hasar meydana gelmektedir. İskemik hasar oranında doku Zn düzeyi düşmekte ve diğer kriterler ile uyum göstermektedir ( $p<0.01$ ). O halde değişik kardiyopleji yöntemlerinin üstünlüğünün araştırılmasında doku Zn düzeyinin de diğer güvenilir kriterler gibi bir kriter olarak alınabileceği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. 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.
2. Kirkiin JW, Conti VR, Blackstone CM: Prevention of myocardial damage during cardiac operations. *New Engl J Med,* 1979,301/3:135-41.
3. Speich M, Gelut S: Changes in magnesium, zinc and calcium in men and women after an acute myocardial infarction. *Clin Chem,* 1987, 168:19-26.
4. Speich M, Ceppuis P: Sc, Zn, Mg, K, cholesterol and creatin kinase concentrations in men during the 12 days after an acute myocardial infarction. *Clin Chem,* 1987, 33/1:21-3.
5. Roscnkranz FR, Okamalo F: Studies of controlled reperfusion after ischemia. II. Biochemical studies: Failure of tissue adensinc triphosphate levels to predict recovery of contractile function after controlled reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 1984, 92:488-501.
6. Yağı K: Assay for blood plasma on serum. *Methods in Enzymology.* 1984, 105:328-31.
7. Buckberg GD: Studies of controlled reperfusion after ischemia I. When as cardiac muscle damaged irreversibly? *J Thorac Cardiovasc Surg,* 1986, 92:483-7.
8. Cunningham JN, Adams PX: Preservation of ATP, ultra structure and ventricular function after aortic cross-clamping and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 1979, 78:708-20.
9. Frenes SC, Chrislakis GT: A trial of blood and crystalloid cardioplegia..! *J horae Cardiovasc Surg,* 1984, 88:726-41.
10. Pantinglon MI, Buckberg GD: Studies of retrograde cardioplegia. I, C>pi:lary blood flow distribution to myocardium supplied by .pen and occluded arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg,* vm. '7:605. i 2.
11. Pantington MT, Buckberg GD: Studies of retrograde cardioplegia. Advantages of amegrad/retrograd cardioplegia to optimize disrubitio" ı jeoparcized myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg,* iM-i, 97:613-22.
12. Sjostrand F, Allen BS: Studies of controlled reperfusion after ischemia. V. Fledran microscopic studies: Importance of embedding techniques in quantitative evaluation of cardiac mitochondrial structure during regional ischemia and reperfusion. *J TTiorac Cardiovasc Surg.* ;986, 92:513-24.
13. Speich M, Bousquet B, Nicolas B: Concentrations of magnesium calcium, potasium and sodium in human heart muscle after acute myocardial infarction. *Clin Chem,* 1980, 26:1662-5.