

Çalışan kalpte koroner baypas cerrahisi sırasında trimetazidine ve glikoz-insülin-potasyum kullanımının miyokard üzerine etkileri

Effect of trimetazidine and glucose- insulin-potassium use on myocardium during beating heart coronary artery bypass surgery

Abdulkadir Ercan¹, Yusuf Velioglu¹, Arzu Ercan², Orçun Gürbüz³, Hakan Özkan⁴,
İlker Hasan Karal⁵, Murat Biçer⁵, Serdar Ener⁶

¹Kalp ve Damar Cerrahisi, Özel Balıkesir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye

²Kalp ve Damar Cerrahisi, Özel Bahar Hastanesi, Bursa, Türkiye

³Kalp ve Damar Cerrahisi, Eğitim Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

⁴Kardiyoloji, Özel Medikal Park Hastanesi, Bursa, Türkiye

⁵Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

⁶Kalp ve Damar Cerrahisi, Özel Acıbadem Hastanesi, Bursa, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 16.06.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 11.07.2011

ÖZET

Amaç: Çalışan kalpte koroner baypas esnasında trimetazidine ve glikoz - insülin - potasyum (GİK) solüsyonunun miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerine etkilerini araştırmak üzere ileri dönük, randomize, kontrollü klinik çalışma planlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışan kalpte koroner cerrahisi yapılacak toplam 45 koroner arter hastası randomize olarak üç gruba ayrıldı. Grup 1 (n=15) hastalar cerrahi öncesi 7 günlük süreyle bir tablet (trimetazidine 20 mg) günde 3 kez olarak aldı. Grup 2 (n=15) hastalar anestezi induksiyonu sonrası ilk 12 saat boyunca intravenöz glukoz-insülin-potasyum (GİK) solüsyonunu aldı. Grup 3 (n=15) hastalar kontrol grubu olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda kan glikozu, kreatin kinaz MB (CK-MB), Troponin I (Tn I) ölçümleri cerrahi öncesi, postoperatif 5. dakikada, 12. saatte, 24. saatte, ve 48. saatte yapıldı. Ortalama pulmoner arter basıncı ve kardiyak indeks, ameliyata ait veriler ve morbidite tüm hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemlerde kaydedildi.

Bulgular: Preoperatif risk profilleri ve operatif değişkenler karşılaştırıldığında her iki grup arasında fark yoktu. Tn I ve CK-MB değerleri koroner baypas sonrası anlamlı olarak yükseldi ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Kardiyak indeks ve ortalama pulmoner arter basıncı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu.

Sonuç: Trimetazidine ile ameliyat öncesi tedavi ve GİK infüzyon protokolü çalışan kalpte koroner baypas cerrahisinde iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılması amacıyla kullanılmaktadır. Bu çalışma sonuçları trimetazidine ve GİK infüzyon protokolünün iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine önemli etkisi olmadığını gösterdi.

Anahtar kelimeler: Trimetazidine, glikoz - insülin - potasyum, miyokardiyal koruma, çalışan kalpte koroner baypas

ABSTRACT

Objectives: This prospective, randomised, controlled, clinical study was planned to determine the effect of trimetazidine and glucose - insulin - potassium (GIK) on myocardial ischemia-reperfusion during beating heart coronary artery bypass surgery.

Materials and methods: Patients (n=45) with coronary artery disease who required beating heart coronary artery bypass grafting were randomly allocated into three groups. Patients in group 1 (n=15) was received trimetazidine (20 mg x 3 per day) 7 days before surgery. Patients in group 2 (n=15) received GIK infusion after induction of anesthesia through the first 12 hours of intensive care unit convalescence. Patients in group 3 (n=15) were control group. Measurements of blood glucose, circulating creatine kinase MB (CK-MB) and Troponin I (TnI) concentrations were obtained before surgery, 5 minutes after completion of operation and at 12, 24, and 48 hours postoperatively. Mean pulmonary artery pressure, cardiac index, morbidity and data associated with operation were recorded in all patients preoperatively and postoperatively.

Results: Preoperative risk profiles and operative variables were statistically similar when the groups were compared. The concentration of circulating CK-MB and Tn I significantly increased over time after off - pump coronary artery surgery, with no significant intergroup differences. Cardiac index and mean pulmonary artery pressure did not differ significantly between groups.

Conclusion: Pretreatment with trimetazidine and GIK infusion protocol were used as an adjunct to ischemic - reperfusion therapy in off - pump coronary artery bypass surgery. These results suggested that pretreatment with trimetazidine and GIK infusion protocol do not significantly reduce ischemic reperfusion damage.

Key words: Trimetazidine, glucose - insulin - potassium, myocardial protection, off-pump coronary artery bypass

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Abdulkadir Ercan

Özel Balıkesir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi İzmir Yolu Balıkesir, Türkiye Email. kadirercan@yahoo.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Teknolojik gelişmeler, komplikasyonların konvansiyonel tekniğe göre daha az olması ve düşük maliyet nedeniyle çalışan kalpte koroner baypas (OPCAB) tekniği hala birçok merkezde yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir.¹⁻⁶ Daha önce yapılan çalışmalarda OPCAB' de daha az kardiyak spesifik enzim salınımını olduğu gösterilmiştir.⁷⁻¹⁰ Bununla birlikte hala birçok hasta önceden tahmin edilemeyen iskemi-reperfüzyon hasarı ve sonucunda bozulabilecek kardiyak performans için risk altındadır. Bundan dolayı OPCAB esnasında miyokardı koruyucu stratejilerin geliştirilmesine olan ihtiyaç devam etmektedir.

Anti-iskemik ilaç olan trimetazidine bariz hemodinamik değişiklik yapmadan kardiyoprotektif etki gösterir.^{11,12} Anti-iskemik etkileri deneysel ve klinik olarak bildirilmiştir.¹³⁻¹⁷ Miyokardiyal koruma için glikoz-insülin-potasyum (GİK) kullanımı ilk defa 1965 yılında Sodi-Pollares ve ark.¹⁸ tarafından bildirilmiştir. GİK' in muhtemel miyokardiyoprotektif etkileri üzerine olan ilgi 1998' de yapılan Estudios Cardiológicos Latinoamerica (ECLA) çalışmasından sonra artmıştır. Bu çok merkezli çalışmada trombolitik verilen veya anjioplasti yapılan miyokard enfarktüsülü hastalarda GİK' in mortaliteyi bariz olarak azalttığı belirlenmiştir.¹⁹ İskemi esnasında kalp oksidatif rezervlerini sınırlar ve yüksek enerji fosfatları devamlı tüketir. Hipoksida GİK normal karbonhidrat ve yağ asidi metabolizmasını idame ettirerek miyokardiyal koruma yapabilmektedir. GİK' in miyosit metabolizması üzerine etkisi özellikle iskemi ve reperfüzyon esnasında karışıktır. Kalbin fonksiyonel iyileşmesi üzerindeki GİK' in protektif etkisi yaygın olarak araştırılmıştır.²⁰⁻²²

Bu çalışmada çalışan kalpte koroner baypas cerrahisinde preoperatif trimetazidine kullanımının ve intraoperatif ve peroperatif GİK infüzyonunun miyokardiyal hasarlanma üzerine etkileri miyosit hasar belirleyicileri Tn I ve CK-MB ölçülerek araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif, kontrol gruplu olarak çalışan kalpte koroner baypas yapılmak üzere seçilen 45 hasta üzerinde yapılmak üzere planlandı. Araştırma projesi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik

Kurulu tarafından onaylandıktan sonra (2003-16/2 karar no) gerçekleştirildi.

Hastalar

Elektif koroner baypas ameliyatına aday 45 koroner arter hastası çalışmaya alındı. Son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalar, acil ameliyat edilecek hastalar ve kalp yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar randomize olarak üç gruba ayrıldı ve her biri 15' er hastadan oluştu. Tüm hastalara öncesinde çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı izinleri alındı.

- Grup 1' deki hastalara operasyondan önce 7 gün süreyle trimetazidine 20 mg tablet oral olarak günde 3 kez verildi.

- Grup 2' deki hastalara anestezi induksiyonu ile birlikte GİK solüsyonu (%30 Dekstroz + 50 İÜ regüler insülin + 80 mEq KCL/L) 1 ml/kg/saat hızında 12 saat süreyle verildi.

- Grup 3 kontrol grubundaki hastalardan oluştu ve bu gruptaki hastalar herhangi bir ek ilaç kullanmadı.

Tüm hastalar için demografik veriler, preoperatif ve postoperatif kardiyak indeks değerleri, ortalama pulmoner arter basıncı değerleri, arter oklüzyon süreleri, baypas greft sayıları, ventilatörde kalış süreleri kaydedildi. Tüm hastalarda preoperatif (bazal), postoperatif 5. dakikada, 12. saatte, 24. saatte ve 48. saatte CK-MB, Tn I, glikoz, K⁺ değerleri ölçüldü. Preoperatif ve postoperatif günlük EKG takipleri yapıldı.

Operatif Teknik

Tüm hastalara 0.1 mg/kg dozunda morfin ile premedikasyon yapıldı. İndüksiyonda fentanil (5 mikrogram/kg), midazolam (0.1 mg/kg), vekuronyum (0.1 mg/kg) verildi. Anestezi idamesinde fentanil (0.5-1 mikrogram/kg), vekuronyum (0.1 mg/kg) ve 0.5-1 MAC isofloran kullanıldı. Klasik medyan sternotomi sonrası sol internal torasik arter ve diğer konduktörler standart teknik ile çıkarıldı. Heparin 100-150 Ü/kg dozunda ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) >300 sn olacak şekilde yapıldı.

Anastomozlar bitince ACT 150' nin altında olacak şekilde protamin her 100 IU heparin için 0.5 mg olarak yapıldı. Perikard açıldıktan sonra inferior vena kava ve sol superior pulmoner ven arasındaki hattın ortasına posterior perikardiyuma 0 / ipek sü-

tür konarak snerlendi. Lokal miyokard stabilizatörü olarak Octopus III ® kullanıldı. İ inferior ve posterior yüzdeki damarlarda cerrahi işleme yardımcı olmak ve sağ kalbe gelen kan hacmini artırmak için 20-30°C' lik Trendelenburg pozisyonu verildi. Tüm hedef damarlarda Bulldog (0.5 N) ile proksimal klempleme yapılırken distal oklüzyon yapılmadı. Anastomoz sırasında görüşü sağlamak için filtre edilmiş (< 5 lt/dk) oda havası ile üfleme kullanıldı. Öncelikli revaskülarizasyon, kollateralize ve kritik darlıklı damarlar dışında sol internal torasik arter - sol ön inen arter arasına yapıldı. Kritik olmayan sağ ana koroner arter (< %90) darlıklarında sağ arka inen ve sağ arka lateral arterler tercih edildi. Tüm proksimal anastomozlar tek bir yan klempleme ile yapıldı. Distal anastomozlar 7/0 polyprolen sütür ile devamlı dikiş tekniği kullanılarak uç-yan, yan-yan anastomoz teknikleri ile yapıldı. Tüm hastalarda distal anastomozlar yapılırken ve reperfüzyonda %20 mannitol 75-100 cc İV infüzyonla verildi.

Hastalar hemodinamik olarak stabil durumda yoğun bakım ünitesine alındılar ve volüm kontrollü respiratöre bağlandılar.

Hemodinamik Ölçümler

Preoperatif olarak tüm hastalara standart radial, santral venöz kateter, Swan-Ganz kateteri yerleştirildi. Preoperatif ve postoperatif olarak tüm hastalarda kardiyak indeks, kardiyak output ölçümleri termidilüsyon yöntemi ile yapıldı. Sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basınçları ile wedge basınçları her hasta için preoperatif ve postoperatif olarak kaydedildi.

Metabolik ölçümler

Santral venöz kateterden alınan kan örneklerinden Tn I, CK-MB, radial arter kateteri yoluyla alınan kan örneklerinde glikoz ve potasyum ölçümü yapıldı. Tüm hastalarda preoperatif (bazal), postoperatif 5. dakikada, 12. saatte, 24. saatte ve 48. saatte ölçümler yapıldı.

Tn I ölçümleri IMMULITE® One Model otoanalizöründe DPC® kiti ile "monoclonal capture antibody" (enzimle işaretli poliklonal antikor ile hasta örneğini birlikte inkübe eden) yöntemi ile ölçüldü. Veriler ng/ml cinsinden elde edildi. Bu test ile ölçülebilen en küçük değer 0.5 ng/ml idi ve ± 1 ng/ml normal olarak kabul ediyordu.

CK- MB ölçümleri Abbott Aeroset 2 analizöründe Randox marka kitler kullanılarak ultraviyole yöntemi ile yapıldı. Normal sınırları 0-25 U/L olarak kabul edildi.

İstatiksel Analiz

Veriler kodlanarak "SPSS for Windows" modülüne girilerek istatistiksel analizler yapıldı. Sürekli değerleri olan veriler (nicel) ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi ve tek yönlü Anova, Pearson, ve Kolmogorov-Smirnov testleriyle karşılaştırıldı. Troponin I için 0.5 ng/ml' in altındaki değerler 0.5 olarak kaydedildi. Gruplar arası Troponin I ve CK-MB değerlerindeki yüzde değişimler Kruskal-Wallis Anova testi ile değerlendirildi. Yüzde değişimler preoperatif değer ile postoperatif ölçülen değer arasındaki farkın preoperatif değere bölünmesiyle elde edildi. Yüzde değişimler tüm hastalar için ve postoperatif ölçülen her zaman için ayrı ayrı hesaplandı. Grup içindeki CK-MB, Tn I ve glikoz değişimleri Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Arter oklüzyon ortalama süreleri ile CK-MB ve Tn I değerleri arasındaki korelasyon Spearman's testi ile karşılaştırıldı. Tüm analizlerde iki yanlı hipotez testleri ve 0,05 anlamlılık düzeyi kullanıldı.

BULGULAR

Gruplara göre demografik veriler, klinik karakteristikler, preoperatif kardiyak indeks ve ortalama pulmoner arter basıncı değerleri, postoperatif ventilatörde kalış süreleri ve yapılan baypas sayıları Tablo 1' de özetlenmiştir. Grup 1' de yaş ortalaması 59.1 ± 8.5 , Grup 2' de 55.2 ± 7.2 , Grup 3' te bu oran 59.8 ± 8.9 idi. Tüm gruplarda erkek hasta oranı daha fazlaydı. Grup 1' de düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) hasta yokken diğer gruplarda düşük EF hasta sayısı 1 idi. Demografik veriler ve klinik karakteristikler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu (Tablo 1).

Tn I ortalama serum konsantrasyonları ölçüm yapılan zamanlara ve gruplara göre Tablo 2' de gösterilmiştir. Preoperatif Tn I değerleri postoperatif dönemde arttılar ve Grup 1' de postoperatif 12. saatte pik yaparken Grup 2' de 24. saatte, Grup 3' de ise 12. saatte pik yaptı. Grup içi değişimler değerlendirildiğinde Tn I tüm gruplarda preoperatif bazal değere göre yükselmişti ancak Grup 3' de istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 1' de kontrol grubuna göre

Tn I değerleri tüm zamanlarda daha düşük seyretti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. GİK grubunda postoperatif 24. saat ve 48. saatlerdeki ölçülen Tn I değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulundu. Preoperatif değere göre Tn I değerlerindeki yüzde değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

CK-MB ortalama serum konsantrasyonları ölçüm yapılan zamanlara ve gruplara göre Tablo 2' de gösterilmiştir. Preoperatif CK-MB değerleri postoperatif dönemde yükseldi ve tüm gruplarda postoperatif 24. saatte pik yaptı. Grup içi değişimler değerlendirildiğinde CK-MB tüm gruplarda preoperatif bazal değere göre yükselmişti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 1 ve Grup 2' de kontrol grubuna göre CK-MB ortalama değerleri tüm zamanlarda daha yüksek seyretti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Preoperatif değere göre CK-MB için yüzde değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak fark saptanmadı. Tn I ve CK-MB' nin postoperatif dönemde ölçülen ortalama değerleri gruplara göre grafik şeklinde Şekil 1 ve 2' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Demografik veriler ve klinik karakteristikler

	Trimetazidine Grup 1 (n=15)	GİK Grup 2 (n=15)	Kontrol Grup 3 (n=15)	p
Ortalama yaş	59.1 ± 8.5	55.2 ± 7.2	59.8 ± 8.9	AD
Kadın /Erkek	12/3	14/1	13/2	AD
Tek damar hastalığı	1(%0.6)	3 (%20)	1 (%0.6)	AD
İki damar hastalığı	4 (%26)	8 (%53)	6 (%40)	AD
Üç damar hastalığı	10 (%66)	4 (%26)	8 (%53)	AD
USAP	7 (%46)	5 (%33)	6 (%40)	AD
Geçirilmiş MI	10 (%66)	10 (%66)	8 (%53)	AD
Preop CI (L/min/m ²)	2.4 ± 0.2	2.4 ± 0.3	2.5 ± 0.4	AD
D. A. sayısı	2.5 ± 1.1	2.6 ± 0.9	2.2 ± 0.8	AD
Düşük EF (%35 altı)	0	1 (%0.6)	1 (%0.6)	AD
DM	3 (%20)	4 (%26)	7 (%46)	AD
mPAP(mmHg)	13 ± 3	11 ± 3	12 ± 3	AD
Ventilatörde kalış/s	5.7 ± 1.4	4.8 ± 1.4	5 ± 1.4	AD

GİK: Glikoz-insülin-potasyum, **DM:** Diabetes Mellitus, **mPAP:** Ortalama pulmoner arter basıncı, **CI:** Kardiyak indeks, **USAP:** Unstabil angina pectoris, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu **AD:** Anlamlı değil, **Preop:** Preoperatif, **D. A:** Distal anastomoz

Tablo 2. Ortalama Troponin I ve kreatinin kinaz-MB serum konsantrasyonları

Ölçüm Periyodu	Trimetazidine		GİK		Kontrol	
	Tn I (ng/ml)	CK-MB (unit/L)	Tn I (ng/ml)	CK-MB (unit/L)	Tn I (ng/ml)	CK-MB (unit/L)
preoperatif	0.5	9.2±3.6	0.5	11.8±5.9	0.5	8.4±3.2
po 5. dak.	0.51±0.05	15.8±9.9	0.54±0.1	19.2±10.7	0.59±0.2	13±5.4
po 12. saat	0.94±0.7	21.6±10.5	0.94±0.7	32.2±22.6	1.5±1.1	17.9±7.6
po 24. saat	0.84±0.8	29.2±12.5	1.5±1.6	35.1±15.2	1.3±1.3	24.9±15.7
po 48. saat	0.77±1.05	28.9±17.5	1.1±1.1	32.6±14.9	0.97±0.7	17±14

po: postoperatif

Glikoz ve K+ karşılaştırmaları Grup 2 ve Grup 3 için yapıldı. Glikoz ve K+ için ortalama değerler Tablo 3’ de gösterilmiştir. Kan glikozu için grup içi değişimler değerlendirildiğinde glikoz Grup 2’ de preoperatif bazal değere göre yükselmisti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar arasında postoperatif kan glikozu yükselmeleri açısından anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde K+ için postoperatif değerler karşılaştırıldığında fark saptanmadı. Glikozun postoperatif dönemde ölçülen ortalama değerleri gruplara göre grafik şeklinde Şekil 3’ de gösterilmiştir. Grup 2’ de 4 hastada kan glikoz yüksekliği nedeniyle ilave insülin gerekti.

Tablo 3. Ortalama serum glikoz (mg/dl) ve potasyum (mmol/L) değerleri

Ölçüm Periyodu	GİK		Kontrol	
	Glikoz mg/dl	K+ mmol/L	Glikoz mg/dl	K+ mmol/L
preoperatif	99±36	4.1±0.3	126±63	4.1±0.4
po 5. dak.	141±20	4.0±0.3	130±39	4.1±0.4
po 12. saat	173±45	4.3±0.6	136±22	4.2±0.7
po 24. saat	170±49	4.3±0.6	148±19	4.2±0.4
po 48. saat	143±39	4.3±0.5	149±22	4.1±0.6

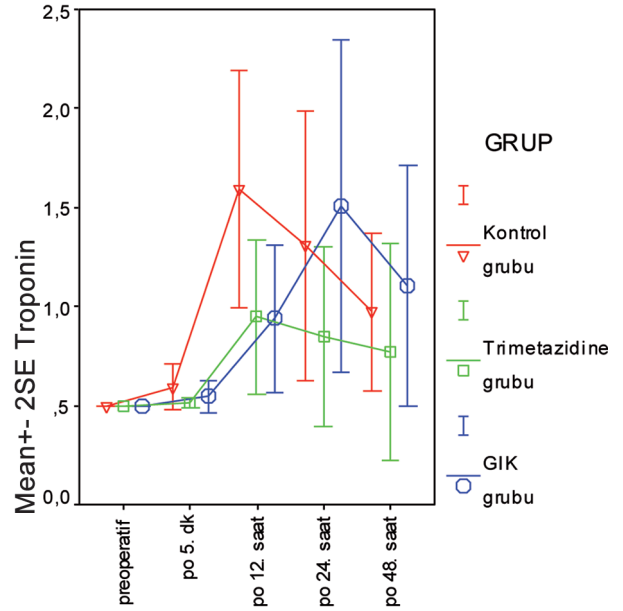
po: postoperatif

Kardiyak indeks, pulmoner arter basınçları preoperatif ve postoperatif olarak ölçüldü. Gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Grup 1’ de preoperatif CI ortalama değeri 2.4 ± 0.2 L/min/m² olurken, Grup 2’ de 2.4 ± 0.3 L/min/m², Grup 3’ de 2.5 ± 0.4 L/min/m² idi. İnotrop kullanımı açısından gruplar arasında fark yoktu.

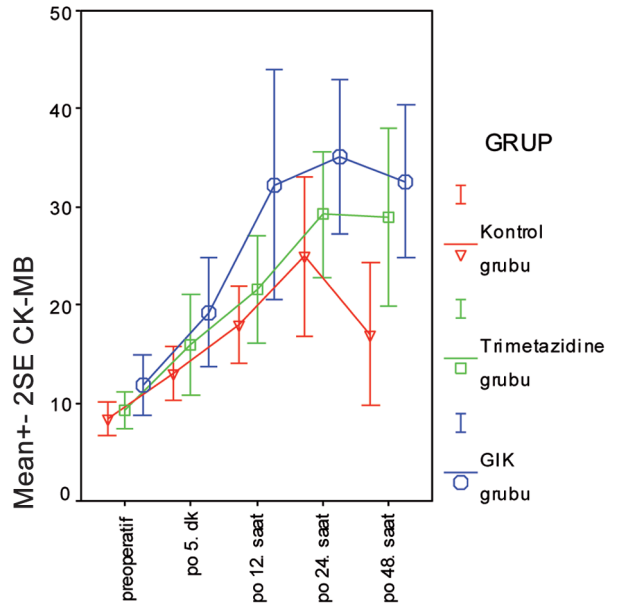
Ortalama tek anastomoz için oklüzyon süreleri Grup 1’ deki hastalarda 6.4 ± 0.9 dakika, Grup 2’ deki hastalarda 6.7 ± 0.6 dakika, Grup 3’ deki hastalarda 6.7 ± 0.7 dakikaydı ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu. Her hasta için oklüzyon süreleri ortalamaları postoperatif Tn I ve CK-MB değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu.

Grup 3’ de baypas sayısı daha az idi. Ortalama baypas sayıları Grup 1’ de 2.5 ± 1.1 , Grup 2’ de 2.6 ± 0.9 , Grup 3’ de 2.2 ± 0.8 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi.

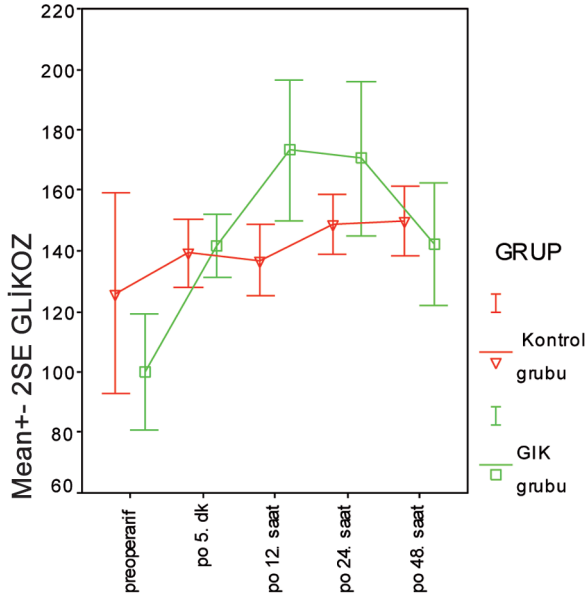
Peroperatif Mİ geçiren hasta olmadı. Günlük olarak çekilen EKG incelemelerinde yeni Q oluşumu hiçbir hastada izlenmedi. Hastane mortalitesi hiçbir olguda gelişmedi. Hiç bir hastada uzun süre inotrop ve intraaortik balon pompası gerekmedi.



Şekil 1. Gruplar arası Troponin I (ng/ml) seviyesinin karşılaştırılması



Şekil 2. Gruplar arası CK-MB (U/L) seviyesinin karşılaştırılması



Şekil 3. Gruplar arası glikoz (mg/dl) değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda konvansiyonel yöntemle oranla daha az olmak üzere OPCAB yöntemiyle ameliyat edilen hastalarda da kardiyak spesifik enzimlerin yükseldiği gösterilmiştir.⁷⁻¹⁰ OPCAB sırasında iskemi-reperfüzyon hasarı ve sonucunda kardiyak performansta bozulma oluşabilir. Anastomoz süresinde bölgesel koroner kan akımının kesilmesi söz konusudur. Teknik zorluklar iskemi süresini uzatabilir. Kalbin çekilmesi, tekrar pozisyon verme, stabilizasyon kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve global iskemi yaratabilir ve total vücut kan akımını bozar. Reperfüzyon hasarı sonucu kalp kasında geçici iskemiye bağlı olarak ‘‘stunning’’ gelişebilir ve kontraktıl fonksiyon bozulabilir ve hayatı tehdit edici aritmiler meydana gelebilir.

Çalışan kalpte koroner baypastaki geçici koroner arter tıkanması korkutucu komplikasyonlara yol açmadığı bilinen, üzerinde konuşulması gereken durumlardan biridir. Bizim hastalarımızda geçici oklüzyon Bulldog (0.5 N) klemp ile proksimal olarak yapıldı. Ortalama anastomoz başına oklüzyon süreleri Grup 1’deki hastalarda 6.4±0.9 dakika, Grup 2’deki hastalarda 6.7±0.6 dakika, Grup 3’deki hastalarda 6.7±0.7 dakikaydı ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamızda her hasta için oklüzyon süreleri ortalamaları postoperatif Tn I ve CK-MB değerleri ile karşılaştırıldığında ista-

tistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu. Daha önce kliniğimizde gerçekleştirilen başka bir çalışmada, ortalama distal anastomoz süresi 7.7 ± 2.6 dk olarak belirlenmiş ve total iskemi süreleri ile Tn I değerleri arasında korelasyon gösterilmiştir.²⁴ OPCAB esnasında TEE incelenerek yapılan çalışmalarda hedef damar alanındaki duvar hareketlerinde oklüzyon esnasında bozukluk gösterilmiştir.²³ Lümen tıkaçıcılar, geçici ve tam olmayan hemostaz sağlarlar, ek bir tekniğin kullanılmasına ihtiyaç gösterebilirler ve koroner endotelde direk hasar oluşturabilirler. Koroner içi şantların ise uygulaması zordur, koroner arter duvarında gerilmeye sebep olabilirler ve direk koroner endotelde hasar oluşturma riskleri vardır.²⁵ Bu çalışmada hiçbir hastada koroner şant uygulanmadı.

Kardiyak serum enzim ve izoenzimleri (CK, CK-MB) geçtiğimiz dekatlarda miyokardiyal hasarı gösteren veya ekarte ettiren belirleyicilerdi. Yeterince sensitif ve spesifik olmayan bu enzimler dolayısıyla tanı için yeni arayışlara gidilmiş ve Katus ve ark.²⁶ tarafından yeni tek step enzim immunoassay’in Tn T için geliştirilmesi ile miyokard hasarı için daha sensitif ve spesifik bir yöntem kullanılmaya başlanmıştır. Birlikte iskelet kası hasarı olsa bile cTn I’nin enzim immunometrik ölçümleriyle miyokard hasarlanması spesifik olarak gösterilmektedir. Tn T’ye miyokard ve iskelet adalesi arasında çapraz reaksiyon (yalancı pozitiflik olabilir) olabilir, ancak modern monoklonal yöntemlerle çok seyrek (\pm % 1). Tn I’nin Tn T’ye göre daha hassas olduğu gösterilmiştir.²⁷ ve 5 ng/ml’nin üzerindeki değerler miyokard enfarktüsü için anlamlı kabul edilmiştir.²⁸ Tn T’nin böbrek yetmezliğinde yükselmesi dezavantajdır. Kardiyak Tn I’nin irreversible kardiyak hücre hasarını göstermede CK-MB’den daha güvenilir olduğu bildirilmiştir.^{29,30} Kalp operasyonu geçiren hastaların büyük kısmında CK-MB, 6-8 saat içerisinde fazla salınır, 2-3 gün içerisinde normale döner. Bu çalışmada miyokardiyal hasarı göstermede biyokimyasal analizlerde CK-MB ve Tn I kullanılmıştır. Laboratuarda Tn I kiti (DPC®) 0,5 ng/ml altındaki değerler için hassas değildir. Preoperatif, postoperatif 5. dakikada, 12. saatte, 24. saatte ve 48. saatte ölçülmüştür.

Birçok deneysel ve klinik çalışmada^{11,13,31} trimetazidine’nin reperfüzyon sonrası direk anti-iskemik etkisini kalsiyum birikimi, asidoz, enflamasyon, serbest O₂ radikal üretimini sınırlayarak

yaptığı gösterilmiştir. Her ne kadar bu metabolik etkiler çok net değilse de son zamanlarda oksidatif stres hasarına karşı mitokondriyal koruma bildirilmiştir.³² Lavanchy ve ark.³³ trimetazidine ile tedavi edilen kalplerde adenosin trifosfat ve fosfokreatin düzeylerinin reperfüzyon esnasında kontrol grubu kalplere oranla bariz olarak yüksek olduğunu gösterdiler. Trimetazidine yüksek enerji fosfatlarının azalmasını engeller, asidozu azaltır, reperfüzyon dolayısıyla mitokondrinin fosforilasyon aktivitesini güçlendirir böylece fosfokreatin resepteri ve oksidatif fosforilasyonun yeniden başlamasına müsaade eder.^{11,32} Guernieri ve ark.³⁴ trimetazidine'nin mitokondri tarafından üretilen süperoksiti azalttığını göstermişlerdir. Bazı çalışmalar iskemi-reperfüzyon hasarı esnasında trimetazidine'nin yararlı etkilerini açıklayabildiler. Fabiani ve ark.³¹ CK-MB, miyogloblin, malondialdehit ve hemodinamik etkileri ölçerek koroner baypas ameliyatı yapılan (CPB ile) hastalarda trimetazidine ile kardiyoprotektif etki araştırdı. Bu çalışmada trimetazidine ile tedavi edilen hastalarda miyogloblin ve malondialdehit değerlerindeki düşüklük ile kardiyoprotektif etki gösterilmiş fakat postoperatif hemodinamik fayda bildirilmemiştir. Vedrinne ve ark.³⁵ çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında trimetazidine'nin sol ventrikül performansı üzerinde belirgin klinik etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Tünerir ve ark.¹⁶ çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada preoperatif 3 hafta süreyle trimetazidine verdikleri 30 koroner arter hastasını CPB kullanarak ameliyat etmişlerdir. Çalışmamızdakine benzer zamanlarda yapılan Tn T ve CK-MB ölçümleri ile trimetazidine kullanan hastalarda kardiyoprotektif etkiyi araştırmışlardır. Trimetazidine kullanan hastalarda CK-MB ve Tn T değerleri kullanmayan hastalara oranla daha düşük olarak bulunmuş ancak Tn T değerlerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Trimetazidine ile tedavi edilen hastalarda ölçülen Tn T ortalama değerleri (ortalama±SE) postoperatif 5. dakikada, postoperatif 12. saatte, postoperatif 24. saatte ve postoperatif 48. saatte sırasıyla 1.5 ± 0.3 ng/ml, 1.4 ± 0.1 ng/ml, 0.9 ± 0.1 ng/ml 0.1 ± 0.1 ng/ml olarak bulunmuştur. Kardiyak output ve kardiyak indeks ölçümleri trimetazidine'nin hemodinamik fayda sağlamadığını göstermiştir. Bu bilgiler doğrultusunda biz de trimetazidine'nin çalışan kalpte koroner baypas esnasında kardiyoprotektif etkilerini prospektif kontrol gruplu randomize çalışmamızda araştırdık. Bizim çalışmamızda

trimetazidine grubunda Tn I değerleri kontrol grubuna göre tüm zamanlarda daha düşük seyretti. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. CK-MB değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek seyretti. Kardiyak output ve kardiyak indeks ölçümleri gruplar arasında istatistiksel önemli fark göstermiyordu.

Gradinak³⁶ ve Lazar'ın³⁷ kardiyak cerrahi hastalarında GİK'in faydalı etkilerini bildirmelerine karşın GİK'in miyokardiyoprotektif etkileri üzerine olan ilgi 1998'de ECLA grubu çalışmasından sonra artmıştır. Bu çok merkezli çalışmada trombolitik verilen veya anjioplasti yapılan miyokard enfarktüsli hastalarda GİK'in mortaliteyi bariz olarak azalttığını gösterilmiştir.¹⁹ DIGAMI çalışmasında gösterildiği gibi insülin bağımlı DM hastalar özellikle GİK'ten fayda görebilmektedir.³⁸ Lazar ve ark.³⁹ tarafından yapılan 40 DM hastada GİK'in daha iyi kardiyak performans ve iyileşme sağladığı gösterildi. Hipotermik kardiyak arrest sonrası refraktör kardiyak yetmezlikte olan hastada postoperatif 48 saat süreyle GİK infüzyonu faydalı olduğu bildirilmiştir.^{36,40} GİK'in iskemik miyokardiyumun performansını güçlendirdiğini gösteren birçok mekanizma vardır: iskemi esnasında hücre için substrat desteği sağlayarak "glikojen depo" etkisi yapar,²¹ ATP sentezini artırır, sarkoplazmik retikulum fonksiyonunu ve Ca hemostazını idame eder, serbest radikal temizleyici aktivite gösterir, serbest yağ asidi konsantrasyonunda azalma sağlar,^{21,22} koroner arter rezistansında azalma sağlayarak miyokardiyal perfüzyonu artırır.²⁰

Yukarıda sayılan çalışmaların yanında Lell ve ark.⁴¹ tarafından yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada OPCAB uygulanan 41 hastada bizim çalışmamıza benzer şekilde fakat farklı dozda (%25 Dekstroz + 50 IU regüler insülin + 80 mEq KCL/L, 1.5 ml/kg/saat dozunda) GİK uygulamışlar ve Tn I ve CK-MB ölçümleri ile (postoperatif 4. saatte, postoperatif 6. saatte, postoperatif 12. saatte ve postoperatif 24. saatte) GİK kullanan hastalarda kardiyoprotektif etkiyi araştırmışlardır. GİK ile tedavi edilen hastalarda ölçülen Tn I değerleri (medyan, min-max) postoperatif 4. saatte, postoperatif 6. saatte, postoperatif 12. saatte ve postoperatif 24. saatte sırasıyla 2.4 (1.4-4.3) ng/ml, 3.5 (1.6-6.9) ng/ml, 4.2 (2.9-22) ng/ml, 8.3 (2.1-47) ng/ml olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu değerler 2.7 (1.4-5.7) ng/ml, 2.8 (1.6-9.4) ng/ml, 5.3 (1.0-8.8)

ng/ml, 2.9 (0.8-11.7) ng/ml sırasıyla olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla GİK' in faydalı olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma incelendiğinde kontrol grubu hastalar arasında 5 adet düşük EF nedeniyle preoperatif intraaortik balon pompası kullanılan hasta olduğu dikkati çekmektedir. Yine bu çalışmada ortalama oklüzyon sürelerinin uzun olduğu (GİK grubunda 33.7±13 dakika, kontrol grubunda 31.4±14 dakika) ve hipergliseminin sorun olduğu gözlenmiştir. Bruemmer- Smith ve ark.⁴² çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada CPB kullanarak ameliyat ettikleri 42 hastada GİK (%50 Dekstroz + 100 IU regüler insülin + 80 mEq KCL/500 ml, 0.75 ml/kg/saat hızında) kullanımının miyokardiyal hasar üzerine etkilerini Tn I ölçerek araştırdılar ve koruyucu olmadığını bildirmişlerdir. Biz çalışmaya alınan GİK grubu hastalara %30 Dekstroz + 50 IU regüler insülin + 80 mEq KCL/L formülündeki solüsyonu 1 ml/kg/saat hızında 12 saat süreyle verdik. GİK grubunda 4 hastada hiperglisemi nedeniyle ilave insülin gerekti ve hiperglisemi kontrol edildi. Müdahale gerektirecek hiperpotasemi gelişmedi. GİK grubunda kontrol grubuna göre glikoz değerleri yüksek seyretti. GİK grubunda postoperatif 5. dk ve 12. saat Tn I değerleri kontrol grubuna göre daha düşük seyrederken CK-MB değerleri daha yüksek seyretti.

Trimetazidine ve GİK kardiyak operasyonlarda iskemi-reperfüzyon hasarından miyokardı korumak için kullanılmaktadır. Çalışmaya alınan hastalarda düşük EF' li hasta oranı azdı, hatta Grup 1' de düşük EF' li hasta yoktu. Operasyon sonrası hiçbir hastada intraaortik balon pompasına ihtiyaç duyulmadı ve peroperatif Mİ gözlenmedi. Uzun süre inotrop hiç bir hastada gerekmedi. Ventrikül fonksiyonu iyi olan bu hastalarda ameliyatın ve sonrasında sorun-suz olması ve oklüzyon sürelerinin de kısa olması (± 15 dakika) olası iskemi-reperfüzyon hasarının şiddetini azaltmıştır. Hassas olan Tn I sonuçları gözönüne alındığında oklüzyon süresinin ameliyat öncesi uzun olabileceği düşünülen ve kötü ventrikül fonksiyonlu hastalarda preoperatif trimetazidine kullanımı faydalı olabilecektir. Gruplardaki hasta sayısının az olması, çift kör, plasebo kontrollü olmaması çalışmanın her iki bölümü için kısıtlayıcı faktörlerdi. GİK ile ilgili literatürde bizim elde ettiğimiz sonuca benzer çalışmalar bulunmakla birlikte sonuçlar genellikle GİK lehinedir. Bizim çalışmamızda GİK verilen gruptaki sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışan kalpte koroner

baypasta GİK' in miyokard üzerine önemli etki göstermediği belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Parolari A, Alamanni F, Polvani G et al. Meta-analysis of randomized trials comparing offpump with on-pump coronary artery bypass graft patency. *Ann Thorac Surg* 2005; 80 (6): 2121-5.
2. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 102 (1): 188-203.
3. van der Heijden GJ, Nathoe HM, Jansen EW, Grobbee DE. Meta-analysis on the effect of off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(1): 81-4.
4. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; 359 (9313): 1194-9.
5. Hart JC, Puskas JD, Sabik III JF. Off-pump coronary revascularization: current state of the art. *Seminars Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14 (1): 70-81.
6. Bergsland J, Ancona GD, Karamanoukian H, Ricci M, Salerno T. Technical tips and pitfalls in OPCAB surgery. The Buffalo Experience. *Heart Surg Forum* 2000; 3 (3): 189-93.
7. Bonatti J, Hangler H, Hormann C, Mair J, Falkensammer J, Mair P. Myocardial damage after minimally invasive coronary artery bypass grafting on the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1998; 66 (3): 1093-6.
8. Babatasi G, Massetti M, Nataf P, et al. Minimally invasive coronary surgery: surgical considerations and assessment of cardiac troponin I. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14 Suppl 1:S82-7.
9. Ascione R, Lloyd CT, Gomes WJ, Caputo M, Bryan AJ, Angelini GD. Beating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial function in a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15 (5): 685-90.
10. Bouchard D, Cartier R. Off-pump revascularization of multivessel coronary artery disease has a decreased myocardial infarction rate. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14 Suppl 1:S20-4.
11. Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Poirier JP. Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1988; 6: 292-312.
12. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37 (3): 279-88.
13. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: 31P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286 (1): 97-110.
14. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angio-

- plasty: effects of trimetazidine. *Eur Heart J* 1992; 13 (8): 1109-15.
15. Bricaud H, Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J. Cardioprotective effect of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 Suppl 4:861-5.
 16. Tunerir B, Colak O, Alatas O, Beşoğul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (6): 2173-6.
 17. Tepliakov AT, Dzhavadova GK, Akhmedov SD, Vecherskiĭ II, Vesnina ZV. Effect of trimetazidine on regression of ischemic dysfunction of myocardium after coronary bypass surgery on beating heart. *Kardiologiya* 2004; 44(4): 51-56.
 18. Sodi-Pollares D, Testelli MR, Fishleder BL, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium - glucose- insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-81.
 19. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998; 98 (21): 2227-34.
 20. Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, Horowitz GL, Apstein CS. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ Res* 1991; 68 (2): 466-81.
 21. Taegtmeyer H, Goodwin GW, Doenst T, Frazier OH. Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart. *Am J Cardiol* 1997; 4; 80(3A): 3A-10A.
 22. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343 (8890): 155-8.
 23. Malkowski MJ, Kramer CM, Parzivi ST, et al. Transient ischemia does not limit subsequent ischemic regional dysfunction in humans: a transesophageal echocardiographic study during minimally invasive coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (5): 1035-9.
 24. Atasoy MS. Çalışan Kalpte Koroner Bypass Cerrahisi ve Peroperatif Miyokard Hasarlanması (Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık tezi, Danışman : Serdar ENER). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 1999.
 25. Herbert BH, Kristian P, Herwig A, Otto ED, Johannes OB. Coronary endothelial injury after local occlusion on the human beating heart. *Ann Thorac Surg* 2001; 71 (1): 122-7.
 26. Katus HA, Loser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38 (3): 386-93.
 27. Lofberg M, Tahtela R, Harkonen M, Somer H. Cardiac troponins in severe rhabdomyolysis. *Clin Chem* 1996; 42 (7): 1120-1.
 28. Vermes E, Mesguich M, Houel R et al. Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection? *Ann Thorac Surg* 2000; 70 (6): 2087-90.
 29. Gerhardt W, Katus HA, Ravkilde J, Hamm CW. S-troponin-T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Chem* 1992; 38 (6): 1194-5.
 30. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997; 43 (11): 2047-51.
 31. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33 (4): 486-91.
 32. Veitch K, Maisin L, Hue L. Trimetazidine effects on the damage to mitochondrial functions caused by ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995; 76(6): 25-30.
 33. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Trimetazidine preservation of the energy potential of the myocardium during ischemia and reperfusion. Phosphorus NMR spectroscopy study of the isolated heart. *Presse Med* 1986; 15 (35): 1758-61.
 34. Guarnieri C, Finelli C, Zini M, Muscari C. Effects of trimetazidine on the calcium transport and oxidative phosphorylation of isolated rat heart mitochondria. *Basic Res Cardiol* 1997; 92 (2): 90-5.
 35. Vedrinne JM, Vedrinne C, Bompard D, Lehot JJ, Boissel JP, Champsaur G. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine. *Anesth Analg* 1996; 82 (4): 712-8.
 36. Gradinac S, Coleman GM, Taegtmeyer H, Sweeney MS, Frazier OH. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1989; 48 (4): 484-9.
 37. Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin RJ, Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113 (2): 354-62.
 38. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes insulin-glucose in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17 (9): 1337-44.
 39. Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 2000; 70 (1): 145-50.
 40. Svedjeholm R, Huljebrant I, Hakanson E, Vanhanen I. Glutamate and high-dose glucose-insulin-potassium (GIK) in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: (2 Suppl): S23-30.
 41. Lell WA, Nielsen VG, McGiffin DC, Schmidt FE Jr, Kirklin JK, Stanley AW Jr. Glucose-insulin-potassium infusion for myocardial protection during off-pump coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73 (4): 1246-51.
 42. Bruemmer-Smith S, Avidan MS, Harris B, et al. Glucose, insulin and potassium for heart protection during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88 (4): 489-95.