

# AÇIK KALP CERRAHİSİNDE 72 SAATLİK TRİMETAZİDİN UYGULAMASININ MİYOKARD İSKEMİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

*Effects of 72-Hour Trimethazidine in Open Heart Surgery on Myocardial Ischemia*

Hüseyin GEMALMAZ<sup>1</sup> , Yıldırım GÜLTEKİN<sup>2</sup> , Tuğrul KURAL<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Memorial Bahçelievler Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, İSTANBUL, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D., Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D., ESKİŞEHİR, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı açık kalp cerrahisi öncesi 72 saatlik trimetazidin (TMZ) uygulamasının miyokard iskemisi üzerine etkilerini göstermektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma, 2009-2010 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya elektif koroner arter bypass greft operasyonu planlanan, yaşları 43-76 yıl aralığında olan, 12'si erkek, 8 kadın olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 72 saat öncesinden başlayarak preoperatif 3x20 mg, oral TMZ verildi (çalışma grubu). İkinci grup kontrol grubuydu. Son 6 hafta içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olan, koroner arter bypass cerrahisine ek kardiyak cerrahi uygulanan, önceden böbrek hastalığı olan, cerrahiden 24 saat önce kardiyak enzim düzeyleri yüksek olan ve hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaş, vücut yüzey alanı, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu, komorbidite, kardiyopulmoner bypass zamanı, kros-klemp zamanı, hasta damar sayısı ve bypass sayıları kaydedildi. Troponin I (TnI) baz değeri için kan numuneleri hasta uyutulmadan hemen önce alındı. Operasyon sırasında kros-klemp kaldırılınca sağ atriyumdan ikinci örnek alındı. Kros-klemp kaldırıldıktan sonra 6., 12. ve 24. saatlerinde TnI için kan örnekleri alındı.

**Bulgular:** Hastalar uyutulmadan hemen önce, kros-klemp kaldırıldıktan hemen sonra ve 6. 12. ve 24. saatlerde bakılan TnI değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla, p=0.7734, p=0.3390, p=0.5624, p=0.1296, p=0.1796).

**Sonuç:** Açık kalp cerrahisinde preoperatif kısa süreli TMZ tedavisinin miyokard korunması üzerine bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner bypass, trimetazidin, troponin I, miyokard hasarı

**Objective:** The aim of this study is to show the effects of 72-hour long trimethazidine (TMZ) administration on myocardial ischemia before open heart surgery.

**Material and Methods:** This prospective study was carried out between 2009 and 2010 in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery. A total of 20 patients, 12 male and 8 females, aged between 43-76 years, who were scheduled for elective coronary artery bypass graft operation were included in the study. The patients were divided into two groups. 3 × 20 mg oral TMZ was given to the first group 72 hours before the preoperative period (study group). Group 2 was the control group. Patients who had myocardial infarction within the last 6 weeks, who underwent additional cardiac surgery to coronary artery bypass surgery, who had previous kidney disease, who had high cardiac enzyme levels 24 hours before surgery, and who were hemodynamically unstable were excluded from the study. Age, body surface area, gender, ejection fraction, comorbidity, cardiopulmonary bypass time, cross-clamp time, patient vessel number and bypass numbers were recorded. Blood samples for the troponin-I (TnI) base value were taken just before the patient was anesthetized. When the cross-clamp was removed during the operation, a second sample was taken from the right atrium. Blood samples for TnI were taken at 6, 12 and 24 hours after the cross-clamp was removed.

**Results:** When the TnI values were measured just before the patients were anesthetized, immediately after the cross-clamp was removed, and at the 6th, 12th and 24th hours, there was no statistically significant difference between the groups (p=0.7734, p=0.3390, p=0.5624, p=0.1296, p=0.1796, respectively).

**Conclusion:** It was found that preoperative short-term TMZ treatment had no effect on myocardial protection in open heart surgery.

**Keywords:** Coronary bypass, trimethazidine, troponin I, myocardial damage



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

Tel / Phone: +90 505 2230082

Geliş Tarihi / Received: 12.11.2020

Dr. Yıldırım GÜLTEKİN

E-posta / E-mail: dr.ygultekin@hotmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2020

## GİRİŞ

Koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi, iskemik kalp hastalığının temel tedavisidir. Birçok çalışmada, direkt koroner arter revaskülarizasyonunun, medikal veya perkütan translüminal koroner anjioplasti tedavisiyle karşılaştırıldığında, yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Son 30 yıl içinde, cerrahi tekniklerdeki gelişmeler yaşam kalitesini artırdığı gibi, KABG cerrahisine bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmış ve postoperatif bakımı kolaylaştırmıştır (1). Günümüzde kardiyopulmoner bypass (KPB) ile KABG uygulaması üzerinde yoğun araştırmalar devam etmekte olup KPB'nin organlara olan etkileri ve zararlarının en aza indirgenmesi veya ortadan kaldırılması için çalışmalar yapılmaktadır (2).

Kalp cerrahisinin gelişiminde üzerinde en çok tartışılan ve araştırılan konu miyokardiyal korumadır. KPB sistemi cerrahlara kansız bir alanda daha konforlu ve uzun süre çalışma imkânı sağlamış olmakla birlikte kardiyak arrest durumunda gelişen iskemik hasarı, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için beraberinde miyokardiyal koruma gerekliliğini doğurmuştur (3). Bigelow ve arkadaşlarının hipotermik arrest yöntemi, Lewis'in hipotermiyle atrial septal defekt tamiri, Melrose'un potasyumdan zengin kardiyoplejiyle kalbi durdurmasının amacı miyokard dokusunu korumaktır (4,5). Bunun için de kardiyak miyositlerde metabolizmayı azaltan ve iskemi sırasında miyokardın perfüzyonunu sağlayan ajanlar birtakım kombinasyonlarla test edilmiştir (6). İskemi/Reperfüzyona (İ/R) bağlı miyokardiyal hasar, miyositlerde kasılma kaybı, ritm bozuklukları, apoptozis ve geri dönüşümsüz miyosit hasarını kapsar (7). İ/R bozukluğunun sebebi hala tartışmalı olmakla birlikte iskemideki patoloji özellikle de kalsiyum ve potasyumdaki anormallik ve reperfüzyonda fazla miktarda serbest oksijen radikal üretimi, geçerli hipotezler olarak görülmektedir (8). Yine koroner endotel hücreleri, lökositler, trombositler ve miyositler

de hasar oluşumu önemli hücresel patolojilerdir. Reperfüzyon miyositlerde nötrofilin yapışmasına ve kümelenmesine ortam oluşturur (9,10). Ayrıca meydana gelen endotelial fonksiyon kaybı, plateletler, pro-inflamatuvar sitokinler ve lökosit aktivasyonu oksidanların üretimine neden olur (11).

Koroner cerrahi müdahalenin kendisine bağlı hücre zedelenmesi ile miyokard infarktüsünü (MI) mutlak ayıracak bir biyolojik belirteci yoktur. Kandan bakılabilen kardiyak biyomarker miktarının yükselmesi, hasar mekanizmasından bağımsız olarak etkilenen miyokard miktarının arttığını gösterir (12). Troponin kardiyak formları spesifik miyokard zedelenme göstergeleridir. Troponin I (TnI) ve troponin T'nin salınımları birbirine benzerlik gösterir. Her ikisi de miyokard zedelenmesi başladıktan hemen sonra saatler içinde artar ve 12. 24. Saatlerde en üst seviyeye çıkar (13,14). Troponin T salınımı bifazikdir. TnI bir kez zirve yapar. Troponin T 14. güne kadar, TnI ise 7. güne kadar kanda bulunabilir. TnI MI'nin erken tanısında kandan bakılan hassas bir kardiyak göstergedir (15). Carrier ve arkadaşları, ameliyat sonrası 24. saatte TnI'nın 3.9 ng/ml'den yüksek olmasının ve 48. saatte troponin T'nin 3.4 ng/mL'den fazla olmasının MI'yi gösterebileceğini söylemişlerdir (16). Adams ve arkadaşları, TnI için üst sınır olarak 3.1 ng/mL olduğunu belirtmişlerdir (17).

Hücre sel metabolizma düzenleyici ajanların tedaviye katılmasıyla kardiyomyositlerin görevlerini düzenlemek ve ortaya çıkacak olan çeşitli patolojik durumlar karşısında dayanıklılığını artırmak mümkün olmuştur. Trimetazidin (TMZ) bu grupta yer alan bir ilaç olup yıllar önce tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (18). Negatif inotropik ya da vazodilatör özelliği olmayan klinik olarak etkili metabolizma düzenleyicisi olarak bilinen bir antianginal ilaçtır (19). Tek ya da tekrarlanan dozlardan sonra TMZ'nin yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Uygulanan TMZ dozunun %80'den çoğu 48 saat içinde ve %62'si değişmeksizin idrarla atılır (20). TRİMPOL-1

çalışmasının diyabetik hastalarda uygulanan alt grubunda geleneksel antianginal ilaçlara TMZ eklenmesiyle, egzersiz süresi %15 ve ST segment çökmesine kadar geçen sürede %19 oranında iyileşmiştir (21). Lopaschuk ve arkadaşları, TMZ'nin iskemi ve reperfüzyon durumunda kalbin iş gücünü yeniden kazanmasını %33 oranında artırdığı ve kardiyak etkinlikte %24 oranında bir artış sağlandığını göstermişlerdir (22).

Bu prospektif çalışmada miyokard iskemisine üzerine olumlu katkısı nedeniyle uzun yıllardır kullanılan TMZ'nin açık kalp cerrahisi esnasında ortaya çıkan İ/R hasarını peroperatif ve postoperatif değerlendirmek amacıyla operasyondan 72 saat önce başlanan tedavisinin iskemik miyokard hasarı üzerine olan etkisini göstermeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (Tarih 29.05.2009, sayı no: 2009/250) izni alınarak elektif KABG ameliyatı planlanan, yaşları 43-76 yıl arasında değişen, 12 erkek, 8 kadın olmak üzere toplam 20 koroner arter hastasında yapıldı. Çalışmada tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapıldı.

Hastalar rastgele olarak 10'ar kişilik iki gruba ayrıldı (çalışma ve kontrol grubu). 6 hafta içinde MI geçirmiş olan, KABG cerrahisine ek olarak başka bir kardiyak cerrahi uygulanan, böbrek hastalığı olanlar, cerrahiden 24 saat önce yüksek kardiyak enzim düzeyi olanlar, hemodinamik olarak stabil olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Koroner arter hastalığı olup KPB kullanılarak elektif KABG operasyonu yapılacak hastalar çalışmaya alındı. Hastaların 10 tanesine operasyondan 3 gün (72 saat) önce 3x20 mg şeklinde TMZ başlandı. Operasyon sonrasında da TMZ almaya devam ettiler. Bu hastalar çalışma grubunu oluşturdu. TMZ kullanmayan 10

kişilik hasta da kontrol grubunu oluşturdu. Hastalara ameliyattan 30 dakika önce premedikasyon amacı ile morfin 0.05 mg/kg IM (kas içine) olarak uygulandı. Entübasyon sonrası santral venöz basınç takibi için sağ internal juguler venden kateter, cerrahi boyunca ısı takibi için özafagiyal ısı probu, böbrek fonksiyon takibi için Foley idrar kateteri yerleştirildi. Ameliyatın sona ermesi ile hasta yoğun bakıma transfer edildi ve ventilatöre bağlandı. Her iki grupta bulunan hastalar için anestezi ve cerrahi protokoller aynı ekip tarafından ve standart olarak uygulandı. İndüksiyonda thiopental 5 mg/kg ve fentanil 0.05 mikrogram/kg kullanıldı. Nöromusküler blokaj pancuronium 0.1 mg/kg ile sağlandı. Entübasyon sonrası anestezi O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O (%50-%50) ve 1-1.5 MAC izofluran ile idame ettirildi. Ventilatöre bağlandı.

### Cerrahi Yöntem

Ameliyatta hastaların tamamında median sternotomi yapıldı. Ardından sol internal mammariyan arter ve safen ven greft olarak hazırlandı. Aort kanülasyonundan önce hastalar 300 ü/kg dozdan heparinize edildi. Aktive edilmiş koagülasyon zamanı değeri 400 ve üzerine ulaşınca kanülasyon yapıldı. Arteriel kanülasyon assenden aortadan yapıldı. Venöz kanülasyon sağ atriumdan two-stage venöz kanül kullanılarak yapıldı. Aortaya kardiyopleji vermek ve kalbi boşaltmak için root kanülü yerleştirildi. Kanülasyondan sonra membran oksijenatör ve roller pompa (Stockert SIII® Heart Lung System) kullanılarak KPB başlatıldı. Hastalar vücut ısıları 28-32 °C olacak şekilde soğutuldu. Sistemik sıcaklık 30 °C'nin altına indiğinde aortaya kros-klemp konuldu. Aorta kros-klemp konulduktan sonra root kanül yardımıyla antegrad olarak 20 ml/kg'dan hipotermik-hiperkalemik kristaloid kardiyopleji verilerek kalp diastolde durduruldu. İdame dozlar 20 dakikada bir 10 ml/kg olarak hesaplandı. Kardiyopleji infüzyonu tekrarlandı. Tüm distal anastomozlar kros-klemp altında yapıldı. Son distal anastomoz biterken hasta ısıtılmaya başlandı. Distal anastomozlar bittikten sonra

kros-klemp kaldırıldı, kalp spontan çalışmamışsa kalp defibrile edildi. Ardından parsiyel klemp yerleştirilerek proksimal anostomozlar tamamlandı. Proksimal anostomozlar bittikten sonra KPB sonlandırıldı. Dekanülasyon işleminin ardından heparin nötralizasyonu için 1.3/1 oranında protamin sülfat infüzyonu uygulandı. Kanama kontrolü sonrası dokular katlar usulüne uygun olarak kapatıldı

Bazal kan örnekleri hasta uyutulmadan önce alındı. Operasyon esnasında kros-klemp kaldırıldığında sağ atriumdan ikinci örnek alındı. Daha sonra kros-klemp kaldırılmasının 6., 12. ve 24. saatlerinde periferik venlerden alınan kan örnekleri jel içeren kuru biyokimya tüplerine alındı. Biyokimya tüplerine alınan örnekler 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrılmış, TnI testi bekletilmeden çalışılmıştır. Serum TnI düzeyleri Dimension (Dade Behring Diagnostic, Amersfoort, The Netherlands) analizöründe sandviç prensibine göre tek adım enzim electrochemiluminescence immunoassay ölçüm yöntemiyle ölçülmüştür. Referans aralığı TnI için 0-0.2 ng/ml olarak alındı.

**Tablo 1:** Komorbidite verileri

	Ç (n:10)	Ç (%)	K (n:10)	K (%)	P
DM	3	30	2	20	1.0000
HT	4	40	3	30	1.0000
KOAH	3	30	2	20	1.0000
PAH	1	10	2	20	0.6052
RY	2	20	1	10	0.6052
HL	4	40	3	30	1.0000

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,

PAH: Periferik arter hastalığı, RY: Renal yetmezlik, HL: Hiperlipidemi, Ç: Çalışma grubu, K: Kontrol grubu.

Olguların yaş, vücut yüzey alanı, preoperatif ejeksiyon fraksiyonu, kros-klemp süreleri, total bypass süreleri, hasta damar sayısı ve anastomoz sayısını içeren demografik ve intraoperatif verileri Tablo 2'de

İstatistiksel veri analizleri için SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. İki gruptan oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler student-t testi ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen değişkenlerinden oluşan verilere ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik verilerde ise Ki-kare testi yapılmıştır. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya elektif KABG yapılan toplam 20 hasta alındı. Çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki eşit gruba bölündü. Çalışma grubuna TMZ verildi. Araştırmayı oluşturan çalışma ve kontrol grupları arasında komorbidite verileri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Yine olguların cinsiyet verileri Tablo 3'te gösterildi. Gruplarda kadın ve erkek sayısı eşitti.

Çalışma ve kontrol grubunda ameliyata başlamadan önce (bazal değer-T0), aortaya konulan kros-klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası-T1), aortaya konan kros-klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati-T2), aortaya konan kros-klemp kaldırıldıktan 12 saat sonra (reperfüzyonun 12. saati-T3), aortaya konan kros-klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati-T4) ölçülen plazma TnI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (sırasıyla, p=0.7734, p=0.3390, p=0.5624,

p=0.1296, p=0.1796). Değerler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubunda preoperatif (T0) bakılan ortalama TnI değerine göre ile postoperatif 24. saatte (T4) bakılan ortalama TnI değeri daha yüksek tespit edilmiştir. Ortalama TnI değeri 6. saatte (T2) maksimuma seviyeye ulaşmıştır. Veriler Şekil 1'de gösterilmiştir. Çalışmada her iki grupta mortalite görülmemiştir.

**Tablo 2:** Demografik ve intraoperatif veriler

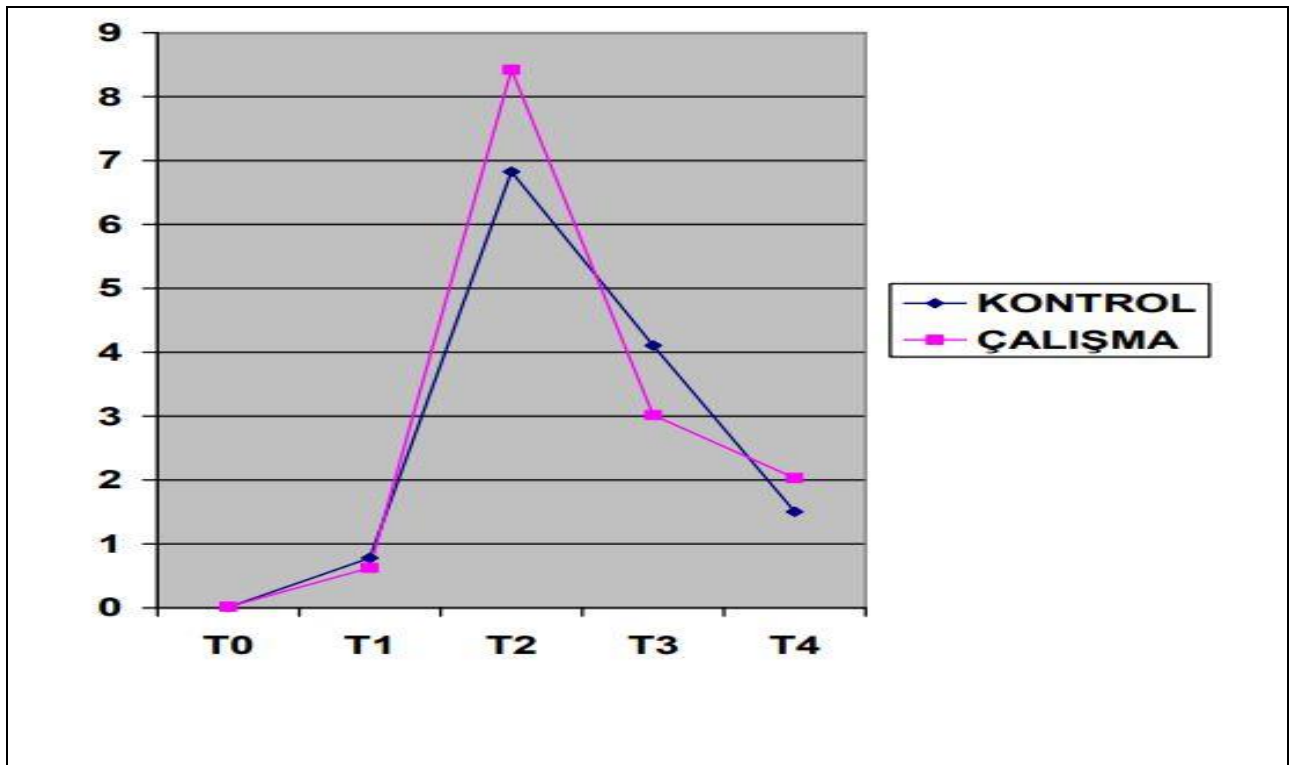
	Grup	N	Ortalama	Std sapma	P
Yaş	Kontrol	10	61.9	10.005	0.8348
	Çalışma	10	62.7	6.5498	
Vücut yüzey alanı (m <sup>2</sup> )	Kontrol	10	1.85	0.3752	0.8668
	Çalışma	10	1.88	0.4127	
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	Kontrol	10	48.4	5.4573	0.7669
	Çalışma	10	47.7	4.9335	
Kros-klemp süresi (dk)	Kontrol	10	56.1	13.312	0.3463
	Çalışma	10	51.1	9.4921	
Total bypass süresi (dk)	Kontrol	10	95.7	18.324	0.3742
	Çalışma	10	89.1	13.739	
Hasta damar sayısı	Kontrol	10	4 (3-4)	1.1324	1.0000
	Çalışma	10	4 (4-4)	0.9829	
Anastomoz sayısı	Kontrol	10	3.5 (3-4)	1.0983	0.3419
	Çalışma	10	3 (3-4)	1.1903	

**Tablo 3:** Olguların cinsiyet verileri

	Erkek	Kadın	Toplam
Kontrol	6	4	10
Çalışma	6	4	10
Toplam	12	8	20

Tablo 4: Troponin I değerleri

	Grup	25	Ortalama	75	P
T0	Kontrol	0.010	0.010	0.045	0.7734
	Çalışma	0.010	0.015	0.030	
T1	Kontrol	0.395	0.780	2.492	0.3390
	Çalışma	0.305	0.625	1.622	
T2	Kontrol	5.865	6.820	10.650	0.5624
	Çalışma	6.2525	8.420	10.150	
T3	Kontrol	1.711	4.105	7.930	0.1296
	Çalışma	1.335	3.015	6.342	
T4	Kontrol	0.932	1.505	4.660	0.1796
	Çalışma	0.737	2.030	3.997	



Şekil 1: Troponin I düzeyi

## TARTIŞMA

Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak uygulanan KABG cerrahisinde amaç hastanın yaşam kalitesini yükseltmek ve sağ kalım süresini artırmaktır. Son yıllarda koroner arter cerrahisindeki teknik gelişmelere

rağmen KPB yardımıyla yapılan cerrahi önemini korumaktadır (23). KPB sırasında aortik kross-klemp uygulanması ve kardiyak arrest, miyokard dokusunda I/R hasarına neden olur. Kardiyak cerrahideki erken ve geç dönem başarı operasyonun mekanik problemi ne



kadar düzelttiği kadar, teknik düzeltme sırasında iskemiye bağlı görülebilen miyokardiyal hasarın ne kadar önlenebildiğine de bağlıdır (24). Halen kalp ameliyatlarında miyokardiyal I/R zedelenme, bunun klinik sonuçları ve korunma yöntemleri günümüzde birçok yeni araştırmaya neden olmaktadır. Bu araştırmalar neticesinde miyokardiyal korumada çok önemli gelişmeler olurken ideal bir ilaç, sıvı, teknik veya metot henüz gösterilememiştir. Bu durum I/R hasarı fizyopatolojisindeki karmaşıklığa bağlıdır (25). I/R ve bundan korunma çabalarının sonucu olarak kalp cerrahisi kliniklerinde antioksidanlar ve metabolizma düzenleyici ajanlar kendilerine önemli bir yer edinmeyi başarmışlardır

İskemi, hücre içi ATP üretimini azaltarak hücre zarı fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Ayrıca hipoksi, kardiyak miyositlerde ve vasküler endotel hücrelerinde mitojen aktive edici protein kinazı aktive ederek koroner mikro sirkülasyonun bozulmasına neden olur (26). KPB etkisi ile miyokard ödemi görülür. Bunun nedenleri arasında KPB'nin uzun sürmesi, ventriküler fibrilasyon, ventrikülün aşırı gerilmesi, plazma onkotik basıncında azalma, yüksek koroner basıncı sayılabilir. KPB sırasında salgılanan endotelin-1 koroner vazokonstriksiyona neden olur (27).

I/R'a bağlı miyosit zedelenmesinin patogenezinde oksijen radikallerinin fazla olması ve antioksidan enzimlerin buradaki rolü, antioksidan ve serbest radikal önleyici tedavilere odaklanmasına neden olmuştur. TMZ de bu grup ilaçlardan biridir (28).

TMZ ile ilgili ilk klinik çalışma Fabiani ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yapılmıştır (29). Bu çalışmada, kardiyak cerrahi esnasında oluşan I/R hasarında TMZ'nin etkisini araştırmışlardır. Çalışma 19 hastayla yapılmış olup 10 hastaya operasyondan 3 hafta önce 20 mg'lık TMZ tedavisi başlanmış ve operasyonda TMZ kardiyopleji solüsyonuna da eklenmiştir. Diğer 9 hasta ise kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Metabolik gösterge olarak kros-klemp kaldırılmasından 20 dakika

sonra bakılan malondialdehid düzeyleri kullanılmıştır. Düzeyleri TMZ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Ayrıca TMZ grubunda daha iyi ventriküler fonksiyon ve daha yüksek bir stroke volüm tespit etmişler. Bu çalışmayla yazarlar ilk kez, kardiyak cerrahideki I/R hasarına karşı TMZ'nin kullanılarak daha iyi bir ventrikül fonksiyonu elde edebileceklerini yayınlamış oldular (29). Biz çalışmamızda kısa süreli ve sadece oral TMZ tedavisinin miyokart üzerine koruyucu etkisini değerlendirdik. Benzer sonuçları deneysel olarak 1993 yılında Aussedat ve arkadaşları, 2000 yılında da El Banani ve arkadaşları kardiyopleji solüsyonuna TMZ ekleyerek ulaştılar (30,31). Bu konudaki bir diğer çalışma 1996 yılında Vedrinne ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi. Bu noktada ikinci çalışmada istenen sonuçlara daha az yaklaşılmıştır (32).

Koçarslan ve arkadaşları, 2013 yılında 35 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada KABG operasyonundan iki hafta önce başlanan TMZ tedavisini postoperatif oksidatif değerlendirme ve total antioksidan değerlendirmesini yapmışlar. Miyokart üzerine bir koruyucu etki görmediklerini belirtmişlerdir. Daha fazla hasta üzerinde ve daha uzun süreli TMZ verilmesi oksidatif stres üzerine etkilerinin incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (33). Non Zhang ve arkadaşları, 2015 yılında yaptıkları meta analiz çalışmasında KABG öncesi TMZ tedavisinin miyokardial korumada olumlu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir (34).

Çalışmalarda, operasyondan önce TMZ'nin kullanma süresinin 10-60 gün arasında değiştiği daha uzun süreli kullanımların olduğu görülmektedir (35,36). Sher-i Murtaza ve arkadaşları, 2019 yılında yaptıkları çalışmada ise KABG operasyonundan önce hastalara iki doz (2x20mg) TMZ vermişler ve kreatin kinaz (CK)-MB ile iskemiye değerlendirmişler. Miyokardial koruma açısından bir fark bulamamışlar (37). Biz çalışmamızda günümüz hastane kalış süreleri ve koroner arter hastalarında operasyon kararı

verilmesiyle cerrahiye alınması arasındaki zaman diliminin kısalması nedeniyle, 72 saatlik daha kısa süreli TMZ kullanımını tercih ettik.

KABG sonrası oluşan morbidite ve mortalite oranlarını tahmin edebilmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Kardiyak troponin, kalp kasında bulunan ve miyokart dokusuna özel olan bir proteindir. Bu protein miyokard nekrozuna oldukça duyarlıdır (38). Pratikte kullanılan CK, CK-MB, laktat dehidrogenaz (LDH), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) ve serum glutamik piruvik transaminazın (SGPT) tanıda yeterli olmadıkları belirtilmiştir. Bu belirleyiciler, miyositi zedelenmesi haricinde, diğer kas hücresi zedelenmesi ve genel anestezi sonrasında da artabilmeleri nedeni ile doğru değerlendirme yapılmasına engel olabiliyorlar. Çalışmalar kardiyak troponinlerin tanısız olarak CK, CK-MB, LDH, SGOT ve SGPT'ye göre daha spesifik ve sensitif olduğu belirtilmiştir (39). Biz de bu çalışmamızda TMZ'nin I/R üzerine etkinliğini değerlendirmek için TnI'yı kullandık.

Aksun ve arkadaşları, 2020'de KABG yapılan 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada TMZ tedavisinin diyabetik hastalarda miyokardı koruyabileceğini belirtmişlerdir ve bu sonuçların doğrulanması için daha fazla hasta sayısı üzerinde çalışmanın gerektiğini bildirmişlerdir (40). Bizim çalışmamızda gruplar arasında diyabetes mellitus açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu.

Çalışmamızda 72 saat önce başlanılan TMZ'nin miyokard üzerine olan etkilerini seri TnI ölçümleriyle değerlendirdik. Hasta ve kontrol grubundaki TnI değerleri değişiklik gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi. Çalışma ve kontrol grubunda preoperatif (T0) bakılan ortalama TnI değerine göre ile postoperatif 24. saatte (T4) bakılan ortalama TnI değeri daha yüksek tespit edilmiştir. Bakılan ortalama TnI değeri 6. saatte (T2) maksimuma seviyeye ulaşmıştır. Bu sonuç KABG sırasında KPB'nin kalp üzerine olan iskeminin göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Perioperatif mortalite, ameliyatta

veya ameliyatı takip eden 30 gün içerisindeki ölümlerdir. Bizim çalışmamıza alınan olgularda perioperatif mortalite saptanmamıştır. Gruplar arasında mortalite açısından fark yoktur.

Sonuç olarak TMZ tedavisinin anti iskemik etkinliğini gösterir çalışmaların yanında, 72 saatlik kısa süreli tedavinin miyokart koruması üzerine etkin olmadığı saptanmıştır. Ancak daha geniş hasta grupları üzerinde çalışılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:** Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

**Çatışma Beyanı:** Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Destek / Teşekkür Beyanı:** Çalışmada herhangi bir kişi ya da kuruluştan maddi destek alınmamıştır.

**Etik Kurul Onamı:** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, tarih 29.05.2009, sayı no: 2009/250.

## KAYNAKLAR

1. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1198-204.
2. Parissis T, Adamopoulos S, Farmakis D, Flippatos G, Paraskevaidis I, Kremastinos TH et al. Effect of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart.* 2006;92(1):1768-72.
3. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1977;73(1):87-94.



4. Akgün S. Erişkin kalp cerrahisinde miyokard korunması. In: Duran E, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1st ed. İstanbul. Çapa Tıp Kitabevi, 2004:1091-106.
5. Buckberg GD. The duality of cardiac surgery: mechanical and metabolic objective. In: Salerno TA, Ricci M, eds. Myocardial Protection. 1st ed. New Jersey. Blackwell Publishing, 2004:13-7.
6. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury. J Pathol. 2000;190(6):255-66.
7. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res. 2000;47(3):446-56.
8. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: A novel protective agent against oxidative injury of the ischemic-reperfused heart. Cardiovascular Research. 2003;58(1):10-9.
9. Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. Ann Thorac Surg. 1999;68(5):1898-904.
10. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res. 1999;43(4):860-78.
11. Reiter RJ. The aging pineal and its physiological consequences. BioEssays. 1992;14(3):169-75.
12. Efthimiadis A, Cheiridou M, Lefkos N, Doumalas A, Arampatzis P, Tsapas G. The predictive value of TnT in patients who underwent an extracardiac surgery operation. Acta Cardiol. 1995;50(4):309-13.
13. Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. Curr Opin Cardiol. 1995;10(4):355-60.
14. Bertinchont JP, Larue C, Pernel I, Ledermann B, Fabbro-Peray P, Beck L et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. Clin Biochem. 1996;29(6):587-94.
15. Collinson PO. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). Eur Heart J. 1998;19(4):16-24.
16. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier LC. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2000;96(2):435-40.
17. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I N Engl J Med. 1994;330(10):670-4.
18. Timour Q, Harpey C, Durr F, Faucon G. Is the antianginal action of trimetazidine independent of hemodynamic changes? Cardiovasc Dugs Ther. 1991;5(6):1043-44.
19. Chierchia SL, Fragasso G. Protective effects of trimetazidine on ischaemic myocardial dysfunction. European Heart Journal. 1999;1(0):24-27.
20. Chocron S, Alwan K, Toubin G, Clement F, Kaili D, Taberlet C et al. Crystalloid cardioplegia route of delivery and cardiac troponin T release. Ann Thorac Surg. 1996;62(2):481-5.
21. Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria JL, Jean-Pierre PJP. Trimetazidin, a cellular anti ischemic agent. Cardiovasc. Drugs Rev. 1989;6(4):292-312.
22. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JRB. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase. Circulation Research. 2003;93(3):33-7.
23. Carr JA, Haithcokk BE, Paone G. Long term outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction: Ann Thorac Surg. 2002;74(5):1531-36.
24. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review The use of antioxidant vitamin supplements to scavenge free radicals could

- decrease the risk of disease. *Am Pharm.* 1994;34(9):26-35.
25. Allman K.C, Shaw LJ, Hachamovitch D. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary arter disease and left ventrikular dysfunction: A meta analysis. *JACC.* 2002;39(7):1151-58.
26. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002;33(2):110-8.
27. Yekeler İ, Abanoz M, Akçay F, Varoğlu E, Ege E, Ateş A ve ark. Kalp kapak replasmanı ve koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda ekstrakorporeal dolaşımın endotelin-1 ve atriyal natriüretik peptid düzeyleri üzerine etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.* 1997;5(3):104-11.
28. Mehta JL, Nichols WW, Saldeen TG, Chandna VK, Nicolini FA, Lawson DL et al. Superoxide dismutase decreases reperfusion arrhythmias and preserves myocardial function during thrombolysis with tissue plasminogen activator. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16(1):112-20.
29. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, Massonet-Caste S, Paris M, Chevalier P et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg.* 1992;33(4):486-91.
30. Aussedat J, Ray A, Kay L, Verdys M, Harpey C, Rossi A. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;21(1):128-35.
31. El Banani H, Bernard M, Baetz D, Cabanes E, Cozzone P, Lucien A et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res.* 2000;47(4):688-96.
32. Vedrinne JM, Vedrinne C, Bompard D, Lehot JJ, Boisell JP, Champsau G. Myocardial production during coronary bypass graft surgery:a randomized, double blind, placebo controlled study with Trimetazidine. *Anest Analg.* 1996;82(4):712-8.
33. Koçarslan A, Hazar A, Aydın MS, Aksoy N, Göz M The impact of preoperative trimetazidine use on oxidative parameters in patients undergoing coronary bypass surgery. *Dicle Tıp Dergisi.* 2013;40(4):589-96.
34. Zhang N, Lei J, Liu Q, Huang W, Xiao H, Lei H. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology.* 2015;131(2):86-96.
35. Tünerir B, Colak O, Alata O, Besogul 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.
36. Xu P, Wen B, Jiao Z, Liu C, Zhao W: The cardioprotective effects of trimetazidine during off-pump coronary artery bypass grafting. *Henan Med Res.* 2014;23(3):29-31.
37. Sher-i-Murtaza M, Zubair M, Jalal A. Is there any benefit of preoperative oral trimetazidine in coronary artery bypass graft? *J Pak Med Assoc.* 2012;62(12):1271-6.
38. Parsomet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation.* 1989;79(6 [Suppl. 2]):13-22.
39. Lee TH, Thomas EJ, Ludwing LE, Sacks DB, Johnson PA, Donaldson MC et al. TnT as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 1996;77(12):1031-6.
40. Aksun M, Aksun S, Kestelli M, Kuru V, Tanyeli HF, Girgin S et al. The postoperative effects of use of trimetazidine before the coronary artery bypass graft surgery. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(7):997-1001.