

Koroner bypass ameliyatı öncesi trimetazidin kullanımının oksidatif parametreler üzerine etkileri

The impact of preoperative trimetazidine use on oxidative parameters in patients undergoing coronary bypass surgery

Aydemir Koçarslan¹, Abdüssemet Hazar¹, Mehmet Salih Aydın¹, Nurten Aksoy², Mustafa Göz¹

ÖZET

Amaç: Koroner arter bypass greft cerrahi (KABG)'sinde oluşan miyokardiyal iskemi- reperfüzyon hasarı üzerinde trimetazidin (TMZ) kullanımının koruyucu etkisinin prospektif olarak araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: 2008-2009 yılları arasında kliniğimizde elektif şartlarda KABG ameliyatına alınan 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Olguların 17'sine ameliyattan iki hafta öncesinden TMZ verildi, kontrol grubundaki 18 hastaya verilmedi. Hastalardan ameliyat öncesi, ameliyat esnası ve ameliyat sonrasında venöz ve kardiyopulmoner bypass başlarken ve sonrası dönemde koroner sinüs kan örnekleri alındı. Çalışma sonunda total oksidatif durum (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAS) çalışıldı ve oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Oksidatif parametreler üzerinde ameliyat stresi ve trimetazidin kullanımının etkisi tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile incelendi.

Bulgular: Trimetazidin kullanımının total antioksidan kapasite, total oksidatif stres ve oksidatif stres indeksi üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Buna karşın tekrarlayan ölçümlerde oksidatif stres parametrelerinde ameliyat stresinin etkilerini yansıtacak şekilde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Total antioksidan kapasite, total oksidatif stres, oksidatif stres indeksi değerleri, aortokoroner bypass cerrahisi öncesi trimetazidin kullanımından etkilenmezken, ameliyat stresinden anlamlı oranda etkilenmektedir.

Anahtar kelimeler: Koroner bypass cerrahisi, trimetazidin, oksidatif stres

ABSTRACT

Objective: This prospective, randomised, controlled, clinical study was planned to determine the effect of trimetazidine on myocardial ischemia-reperfusion during on pump coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Methods: Thirty-five patients undergoing elective CABS in our hospital between 2008 and 2009 were included. The patients were divided into two groups randomly. Seventeen patients consisted trimetazidine group and preoperative trimetazidine PO received for two weeks, whereas 18 cases were controls. Venous blood samples were drawn, preoperatively, intraoperatively and postoperatively, whereas coronary sinus blood samples were drawn before and after cardiopulmonary bypass. At the end, total oxidative status (TOS) and total antioxidant status (TAS) were studied and oxidative stress index (OSİ) was calculated. Repeated measures analysis of variance was used to test the influence of operative stress and trimetazidine use on oxidative parameters.

Results: Trimetazidine had no impact on total oxidative status, total antioxidant status and oxidative stress index ($p>0,05$). However, repeated measurements of total oxidative status, total antioxidant status and oxidative stress index have revealed significant impact of operative stress on oxidative parameters ($p<0,05$).

Conclusion: Preoperative trimetazidine use had no impact on total oxidative status, total antioxidant status and oxidative stress index contrary to significant influence of operative stress on oxidative parameters.

Key words: Coronary bypass surgery, trimetazidine, oxidative stress

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Aydemir Koçarslan,

Harran Üniv. Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Şanlıurfa, Türkiye Email: se-zay98@mynet.com

Geliş Tarihi / Received: 07.08.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 04.09.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Koroner arter bypass greft cerrahisi (KABG)'nde, kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında kanın nonfizyolojik yüzeyle etkileşimi, hipotermi, non-pulsatil akıma sistemik inflamatuvar yanıt ve kalbe kros klemp konmasına bağlı kardiyak iskemi-reperfüzyon hasarı (İRH) meydana gelmektedir [1]. Aorta kros klemp konması sonrası kalp iskemi periyoduna girer oluşan serbest oksijen radikalleri reperfüzyon sonrası kalp hücrelerinde geçici veya kalıcı fonksiyon kaybına ve hücre ölümüne neden olur [1].

Trimetazidin (TMZ) anjina tedavisinde kullanılan bir piperazin tuzu olup belirgin bir hemodinamik değişiklik yapmadan antiiskemik etki gösterir [2-4]. İskemi durumunda yağ asitlerinden ATP üretimi sırasında daha fazla oksijen tüketilir ve bu durum hidrojen iyonu birikimi ve hücre içi kalsiyum iyonu artışına neden olur bu da İRH artırır [4]. TMZ mitokondrial 3 ketoaçil-koa-tiyolaz enzimini inhibe ederek, yağ asitlerinden β oksidasyonla ATP üretimini durdurur ve glukoz oksidasyonunu arttırarak bu etkisini gösterir. Böylece myokard daha az enerji harcayarak daha fazla ATP üretir [5]. Bu etki kalbi İRH karşı korur.

Günümüzde İRH derecesini ölçmek için oksidan ve antioksidan molekülleri tek tek ölçmek yerine total oksidan ve antioksidan parametrelerin ölçümünün oksidatif stresi daha iyi yansıttığı görülmüştür [6-7].

Bu çalışmada KPB altında yapılan KABG'de preoperatif TMZ kullanımının miyokard koruyucu etkisi TAS, TOS ve OSİ ölçülerek incelendi.

YÖNTEMLER

Çalışma prospektif, kontrol gruplu olarak KPB altında KABG yapılmak üzere seçilen 35 hasta üzerinde yapıldı. Araştırma projesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onam formları imzalatıldı. Hastalar ameliyata giriş sıralarına göre randomize edildi. Hastalardan 17 tanesine ameliyat öncesi iki hafta süre ile 3x20 mg/gün TMZ oral yolla verildi (Grup T, n=17). Kontrol grubundaki 18 hastaya TMZ verilmedi (Grup C, n=18). Grup T'deki hastalar ameliyat sabahına kadar TMZ

kullandı, ameliyat sonrası ekstübe olduktan sonrada ilaç kullanmaya devam etti.

Son bir ay içinde myokard infarktüsü geçiren, acil cerrahi uygulanan, retrograd kardiyopleji kanülü konulamayan, antioksidan durumu etkileyecek ilaç tedavisi alan (vitamin, kortizol, kaptopril, zofenopril, karvedilol, nebivolol vs.), kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı olan, aktif enfeksiyonu olan, 75 yaş üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde KABG'ye ek kardiyak operasyon uygulanan hastalar her iki grupta da vardı.

Hastaların demografik verileri, kullanmakta olduğu ilaçlar, geçirilmiş operasyonlar, bypass greft sayıları ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri kaydedildi. Hastaların anjina yönünden fonksiyonel kapasiteleri Kanada Kalp Cemiyeti (CCS) angina skorlamasına göre tesbit edildi.

Cerrahi teknik

Tüm hastalara 0,1 mg/kg midazolam ile premedikasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu (5-8 μ g/kg) fentanil (5-8 μ g/kg), etomidat (0,3-0,6 mg/kg) ve reküronyum (0,5 mg/kg) ile sağlandı. Anestezi idamesinde %2 sevoflurane kullanıldı.

KPB'da "Roller pump" (Sorin Stockert SIII Perfusion System, Münih, Germany), oksijenatör (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) ve kapsız tubing set (Sasan, Ankara, Turkey) kullanıldı. Hastalara standart median sternotomi yapıldı. Left internal mammarian arter (LİMA) ve safen kondüiti hazırlandı. Hastalar aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 480 saniye üzerinde olacak şekilde heparinize edildi. Arteriyel ve venöz kanülasyon sonrası retrograd kardiyopleji kanülü yerleştirildi ve hastadan koroner sinüs kan örneği alındı. KPB'a geçildi ve olgular 28°C'ye soğutuldu; antegrad izotermik kan kardiyoplejisi ile kardiyak arrest sağlandı ve daha sonra 20 dakikalık aralıklarla antegrad ve retrograd kardiyopleji infüzyonu tekrarlandı. Tüm distal anastomozlar kross klemp altında yapılırken, proksimal anastomozlar aorta konulan yan klemp altında yapıldı.

Kan örnekleri hastadan servise ilk yattığında periferik venöz (T1), ameliyat masasında genel anestezi aldıktan sonra KPB öncesi venöz (T2), retrograd kardiyopleji kanülü konduktan sonra KPB öncesi koroner sinüs (C1), KPB sonrası koroner sinüs (C2), eş zamanlı olarak KPB sonrası venöz

(T3), ameliyat sonrası 4. saat (T4), ameliyat sonrası 1. gün (T5), ameliyat sonrası 3. gün (T6), ameliyat sonrası 5.gün (T7) alındı. Kan örnekleri heparinle yıkanmış cam biyokimya tüplerine kondu ve buz kabı içerisinde biyokimya laboratuvarına götürülerek bir saat sonra 4000g/dak 5 dakika santrifüj edildi, plazma ayrılarak daha sonra çalışılmak üzere -80°C de saklandı. Örnek toplanması tamamlandıktan sonra plazma eritilerek Rel-Assay Diagnostics (Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti., Gaziantep, Turkey) hazır TAS, TOS kitlerinde ELISA yöntemiyle çalışılmış ve sonrasında OSİ hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, süreksiz değişkenler frekans dağılımı veya yüzde olarak verildi. Çalışma grubu TMZ kullanan ve kullanmayan hastalar olmak üzere iki grup olarak incelendi. Grupların normal dağılıma sahip olup olmadığı One Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Bu gruplarda 7 farklı zamanda alınan venöz serum örnekleri TAS, TOS, OSİ açısından tekrarlayan ölçüm analizi ile değerlendirildi. Koroner bypass öncesi ve sonrası değerler TAS, TOS ve OSI açısından Paired Samples T Test ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplara ait demografik, klinik, ekokardiyografik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri Tablo 1'de ifade edilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), periferik arter hastalığı (PAH), hipertansiyon ve dislipidemi varlığı, sigara kullanımı, CCS angina sınıfı yönünden fark bulunmadı ($p > 0,05$). DM iki grup arasında anlamlı derecede farklıydı ($p < 0,05$).

Tablo 2 'de ameliyatla ilgili veriler sunulmuştur. X klemp süresi, KBP süresi, hasta başına düşen ortalama greft sayısı, yapılan ek kardiyak operasyon, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi, yapılan koroner endarterektomi oranları, düşük kardiyak output ve serebrovasküler olay gelişimi açısından anlamlı fark yoktu ($p < 0,05$). TMZ alan gruptan bir hastaya mitral ve triküspit kapak

onarımı, bir hastaya mitral onarımı ve sol ventrikül anevrizma tamiri yapıldı. Kontrol gurubundan bir hastaya sol ventrikül anevrizma onarımı yapıldı. Kontrol gurubundan bir hastada gastrointestinal kanama ile ölüm olayı gerçekleşti.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik verileri

	Grup T (n=17)	Grup C (n=18)	p değeri
Yaş (yıl)	63,3 \pm 2,4	60,2 \pm 2,1	0,258
Cinsiyet (% kadın)	53	55,5	0,877
BSA (m ²)	176,7	170,4 \pm 3,4	0,110
EF (%)	47,6 \pm 2,8	47,2 \pm 2	0,601
Hipertansiyon (%)	41	55,5	0,395
Dislipidemi (%)	53	27	0,129
Sigara kullanımı (%)	35,2	50	0,380
DM (%)	47	5,5	0,005
MI geçirmiş (%)	47	38,8	0,625
KOA (%)	23,5	16,6	0,330
PAH (%)	11,7	5,5	0,512
Kanada Sınıf II (%)	35,3	33,3	
Sınıf III (%)	58,8	55,5 }	0,859
Sınıf IV(%)	5,8	5,5	

Yaş, BSA, EF için gruplar arası fark bağımsız örneklem t testi ile; cinsiyet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, DM, MI, KOA, PAH varlığı

Kısaltmalar: BSA, vücut yüzey alanı; EF, ejeksiyon fraksiyonu; KOA, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; PAH, periferik arteriyel hastalık; MI, miyokard infarktüsü; DM, diabetes mellitus.

Venöz kan örneklerinin değerlendirilmesi

TAS sonuçları

TMZ kullanan gurubun TAS değerleri kullanmayan gruba göre yüksek seyretmiştir (Şekil 1). TMZ kullanan grubun T1,T2,T3,T6 zamanlarındaki TAS değerleri yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3). TAS değerinin her iki grupta da anestezi sonrası ve ameliyat sonrası düştüğü, ameliyatın 4. saatinde yükselme piki yaptığı ameliyatın 1. 3. ve 5. günü düşmeye devam ettiği görüldü (Şekil 1). TAS servis ve anestezi sonrası (T1-T2 $p=0,024$), ameliyat sonrası ve 4. saat arasında (T3-T4, $p=0,044$) ve ameliyat sonrası 3. gün ile 5. gün arasında (T6-T7, $p=0,003$) istatistiki olarak

anlamli değişim göstermiştir. TMZ kullanımının TAS değerleri üzerine etkisi çok değişkenli analiz

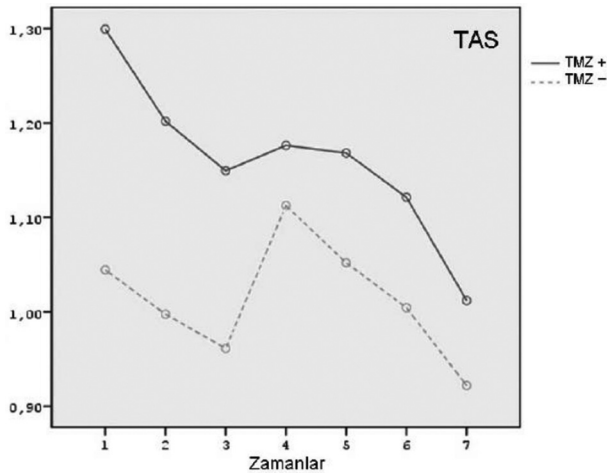
(Repeated measures - multivariate analysis) ile incelendiğinde anlamli fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların Ameliyat verileri

	Grup T (n=17)		Grup C (n=18)		p değeri
		%		%	
X klemp süresi (dk)	90,3±5,3		85,7±7,9		0.212
KPB süresi (dk)	125,6±8,0		119,5±8,4		0.447
Hasta başına düşen greft sayısı (n)	2,6±0,1		2,9±0,2		0.284
Ek kardiyak operasyon (%)	5	29,4	4	22,2	0,632
Aort kapak replasmanı (n)	1	5,8	1	5,5	0,967
Mitral kapak onarımı	2	11,7	2	11,1	0,952
Mitral +Triküspid onarımı	1	5,8	0	0	0,303
Sol ventrikül anevrizma tamiri	0	0	1	5,5	0,331
Mitral onarımı+SVAT	1	5,8	0	0	0,303
Endarterektomi	1	5,8	2	11,1	0,581
Yoğun bakımda kalış (gün)	2,7±0,4		2,0±0,2		0.233
Hastanede kalış (gün)	9,0±0,7		8,4±0,8		0.788
Serebrovasküler olay	1	5,8	1	5,5	0,967
Düşük kardiyak output	1	5,8	1	5,5	0,967
Gastrointestinal kanama	0	0	1	5,5	0,331
Ölüm (%)	0	0	1	5,5	0,331

X klemp süresi, KPB süresi, Hasta başına düşen greft sayısı, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi açısından gruplar arası fark bağımsız örneklem t testi ile, ek kardiyak operasyonlar açısından gruplar arası fark Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir. P değeri 0,05'in altında anlamli kabul edildi.

Kısaltmalar: KBP, Kardiyopulmoner bypass, SVAT, Sol ventrikül anevrizma tamiri



Şekil 1. TAS zaman değişim grafiği

TOS sonuçları

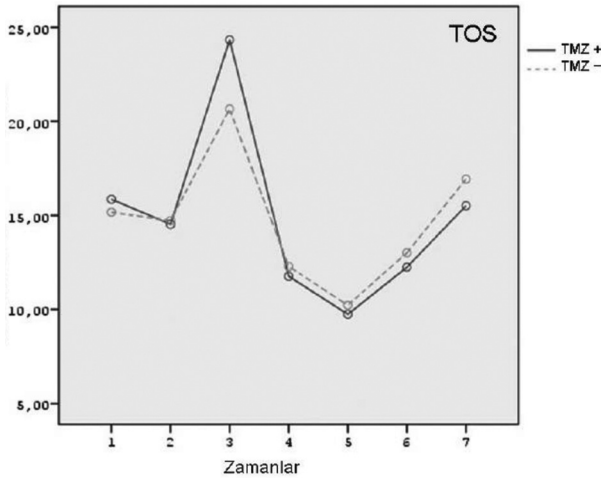
Periferik venöz kanlar arasındaki TOS değerleri incelendiğinde TMZ kullanan grupla kullanmayan grubun TOS eğrisinin birbirine yakın olduğu görüldü (Şekil 2). TMZ kullanan grupla kullanmayan grubun TOS değerleri arasında istatistiki olarak anlamli fark çıkmamıştır (Tablo 3 $p>0,05$). TOS değerlerinin her iki grupta da anestezi sonrası düştüğü, ameliyat sonrası yükselme piki yaptığı, ameliyat sonrası 4. saatte ve 1. gün düşmeye devam ettiği ameliyat sonrası 5. gün yükseldiği görüldü (Şekil 1). TOS değeri anestezi sonrası ile ameliyat sonrası arasında (T2-T3 $p=0,001$), ameliyat sonrası ile 4. saat arasında (T3-T4 $p=0,001$), ameliyat sonrası 1. gün ile 3. gün arasında (T5-T6 $p=0,001$), ameliyat sonrası 3. gün ile 5. gün arasında (T6-T7 $p=0,001$) anlamli değişim göstermiştir. TMZ kullanımının

Tablo 3. Hastalara ait venöz kan örneklerinde oksidatif parametreler

Zaman	TAS			TOS			OSİ		
	Grup T	Grup C	p değeri	Grup T	Grup C	p değeri	Grup T	Grup C	p değeri
T1	1,29±0,3	1,04±0,18	0.003	15,86±3,73	15,17±2,85	0.568	1,31±0,52	1,47±0,31	0,171
T2	1,20±0,2	0,99±0,19	0.002	14,53±4,25	14,72±3,51	0.757	1,24 0,39	1,52±0,41	0,430
T3	1,15±0,2	0,96±0,23	0.008	24,33±5,33	20,66±6,49	0.103	2,17±0,56	2,23±0,69	0,468
T4	1,17±0,2	1,17±0,21	0.184	11,76±1,87	12,28±2,67	0.613	1,02±0,19	1,16±0,42	0,838
T5	1,05±0,3	1,12±0,16	0.110	9,75± 2,49	10,23±2,16	0.405	0,87±0,29	1,07 0,45	0,196
T6	1,12±0,2	1,01±0,15	0.029	12,25±2,71	13,01±2,11	0.173	1,09±0,19	1,41±0,43	0,008
T7	1,01±0,3	0,92±0,12	0.195	15,52±4,19	16,92±2,65	0.096	1,57±0,42	1,88±0,47	0,056

Grup T (n=17), Grup C (n=18), T değerleri ortalama±SD olarak verilmiştir. Aynı zamanda alınan venöz kan örnekleri arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile incelenmiş p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

TOS değerleri üzerine etkisi çok değişkenli analiz (Repeated measures - multivariate analysis) ile incelendiğinde anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

**Şekil 2.** TOS zaman değişim grafiği

OSİ sonuçları

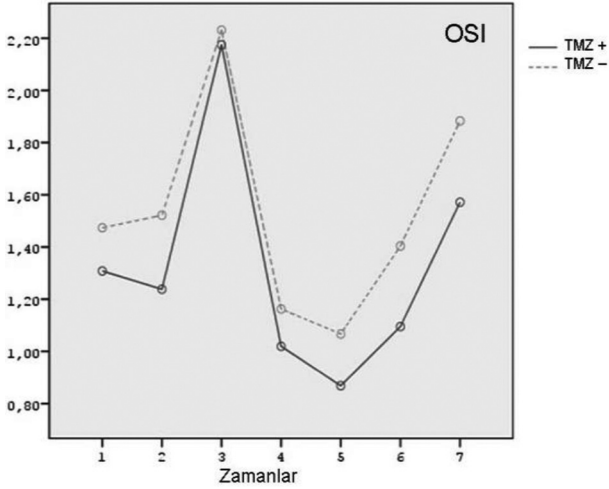
Periferik venöz kanlar arasındaki OSİ değerleri incelendiğinde TMZ kullanan grupla kullanmayan grubun OSİ eğrisinin birbirine yakın olduğu TMZ kullanan grubun OSİ değerinin tüm zamanlarda düşük seyrettiği görüldü (Şekil 3). Yalnızca ameliyat sonrası 3. gün OSİ değerinin kontrol grubunda istatistik anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (T6 =0,008) (Tablo 3). OSİ, TMZ grubunda anestezi sonrası düşmüş, kontrol grubunda yükselmiştir ancak istatistiki olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır

Tablo 4. Venöz kan örneklerinde oksidatif parametreler arası zamanla değişim oranı

Zaman	TAS p değeri	TOS p değeri	OSİ p değeri
T1-T2	0,024	0,89	0,26
T2-T3	0,274	0,001	0,001
T3-T4	0,044	0,001	0,001
T4-T5	0,537	0,202	0,004
T5-T6	0,335	0,001	0,001
T6-T7	0,003	0,001	0,001

TAS, TOS ve OSİ zamanla değişim oranı repeated measures multivariate analiz testi ile incelenmiş ve p<0,005 anlamlı kabul edilmiştir.

(p= 0,171). OSİ ameliyat sonrası anlamlı oranda yükselmiş (T2-T3 p=0,001), ameliyat sonrası 4. saatte anlamlı olarak düşmüş (T3-T4 p=0,001), ameliyat sonrası 1. gün anlamlı oranda düşmüş (T4-T5 p=0,004), ameliyat sonrası 3. gün anlamlı olarak yükselmiş (T5-T6 p=0,001), ameliyat sonrası 5. gün anlamlı olarak yükselmiştir (T6-T7 p=0,001). TMZ kullanımının OSİ değerleri üzerine etkisi çok değişkenli analiz (Repeated measures - multivariate analysis) ile incelendiğinde anlamlılık tespit edilmedi (p>0,05).



Şekil 3. OSİ zaman değişim grafiği

Tablo 5. Koroner sinüs kanında TAS, TOS değerleri ve OSİ

Parametre	Grup T			Grup C		
	KPB önce	KPB sonra	p değeri	KPB önce	KPB sonra	p değeri
TAS	1,10 ± 0,19	1,05 ± 0,25	0,45	1,01 ± 0,17	0,95 ± 0,16	0,276
TOS	8,68 ± 2,63	26,79±6,83	0,001	9,43 ± 2,71	23,9 ± 5,78	0,001
OSİ	0,81 ± 0,28	2,69 ± 1,08	0,001	0,96 ± 0,33	2,57 ± 0,73	0,001

Aynı zamanda alınan venöz kan örnekleri arasındaki fark Mann-Whitney U testinden elde edilmiştir

Kısaltmalar: OSİ, oksidatif stres indeksi; TAS, total antioksidan kapasite; TOS, total oksidatif durum

TARTIŞMA

Kalbi iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korumak kalp cerrahisinin en önemli hedeflerinden biridir. Açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypassa bağlı iskemi reperfüzyon gelişimi kaçınılmazdır [1]. Açık kalp cerrahisi sırasında kalbi iskemi reperfüzyon hasarına karşı korumanın en etkili rolü myokard koruma kurallarının eksiksiz olarak uygulanmasıdır [1]. Reperfüzyon hasarını önlemek için TMZ'ninde dahil olduğu antioksidan ajanlar ameliyat öncesi oral, intravenöz veya kardiyopleji solüsyonu içinde kullanılmıştır [8-18].

KABG'de TMZ kullanımı ile ilgili ilk klinik çalışmayı yapan Fabiani ve ark.[8] kardiyak cerrahide TMZ kullanımının daha iyi bir ventrikül fonksiyonu elde edilebilmesini sağladığını ve KABG sırasında oluşabilecek reperfüzyon hasarını azalttığını göstermişlerdir. Fabiani'nin çalışmasında hastalara kardiyopleji solüsyonu içinde de TMZ verilmiştir dolayısıyla TMZ'nin myokard koruyucu etkisi gösterilmiş olmakla birlikte bu etkinin asıl olarak 21 gün süre-

Koroner sinüs kan örnekleri değerlendirilmesi

Koroner sinüsten alınan venöz kan örneklerinde KBP öncesi ve sonrası TAS, TOS değerleri ve OSİ tablo 5'te sunulmuştur. Grup T'nin KBP öncesi TAS değeri Grup C'den yüksek çıkmıştır ancak istatistik olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p>0,05$). TMZ kullanımı KBP öncesi ve sonrası dönemde koroner sinüsten alınan venöz kan örneğinde TAS, TOS, OSİ değerlerini etkilememiştir. KBP stresi TAS değerlerinde anlamlı değişikliğe neden olmamış TOS ve OSİ değerlerini çok yükseltmiştir ($p=0,001$).

le verilen oral tablete mi, yoksa kardiyopleji solüsyonuna eklenen ilaca mı bağlı olduğu belirsizdir. Çalışmamızda Fabiani ve ark'nın çalışmasından farklı olarak hastalara sadece oral yolla TMZ verilmiştir, oksidatif stres parametresi olarak malondialdehit yerine TAS, TOS, OSİ çalışılmıştır.

Vedrinne ve ark.[9] tarafından gerçekleştirilen çalışmada KABG uygulanan hastalara ameliyat esnasında ve ameliyat sonrasında iv. TMZ infüzyonu verilmiş, kardiyopleji solüsyonuna TMZ eklenmiştir. Bu hastalarda sol ventrikül fonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonu ve lipid peroksidasyonu açısından fark saptanmamıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza paralel şekilde TMZ kullanımının belirgin antioksidan etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak hastalara ameliyat öncesi oral yolla TMZ verilmemiştir.

Tünerir ve ark.[10] yaptığı çalışmada KABG öncesi 3 hafta 60 mg/gün TMZ kullanan hastalarda periferik venöz kanda plesobo grubuna göre tropinin T seviyeleri belirgin olarak düşük saptanmış,

($p < 0,01$). Preoperatif TMZ kullanımının kardiyoprotektif rolü olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak oksidatif stres parametreleri çalışılmamış ve koroner sinüs kan örnekleri alınmamıştır.

Özergin ve ark.[11] yaptığı çalışmada hastalara KABG öncesi 10 gün boyunca günde 60 mg TMZ vermişlerdir. TMZ gurubunda postoperatif erken dönemde serum CKMB değerlerinde daha az yükselme olduğu ve plasebo gurubuna göre hep düşük seyrettiği, koroner sinüs kanında serum laktat değerinde daha az yükselme olduğu, koroner sinüs kan PH ölçümlerinde daha az düşme olduğunu tespit etmişlerdir. TMZ KABG operasyonu uygulanan hastalarda myokard hasarını azaltmaktadır sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda TMZ alan grubun koroner sinüs kanında TAS düzeyi kontrol gurubundan daha az düşmüştür. İstatistiki olarak TMZ'nin koroner sinüsten alınan örneklerde oksidatif stresi azaltıcı etkisi gösterilemesede antioksidan etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

İskesen ve ark.[12] KABG'den 2 hafta önce günlük 60 mg TMZ verilen hastalarda alınan periferik kan örneklerinde süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz seviyesinin daha yüksek, malondialdehit seviyesinin daha düşük olduğunu, hemodinamik açıdan bir farklılık olmadığını bulmuşlardır. TMZ'yle ön tedavi kalp cerrahisi sırasındaki İRH azaltmaktadır ve açık kalp cerrahisi öncesi tedavi protokolünün bir parçası olabilir sonucuna varmışlardır. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hastaların koroner sinüsünden kan örneği alınmamış bu sonuçların TMZ'nin vücuttaki antioksidan etkinliğine mi, yoksa kardiyak etkisine mi bağlı olduğu ortaya konamamıştır ve oksidatif parametreler tek tek incelenmiştir.

Castedo ve ark.[13] domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada ortotopik kalp transplantasyonu öncesi donör domuzlarının 2,5 mg/kg TMZ ile beslenmesinin ve kardiyopleji solüsyonuna TMZ eklenmesinin İRH karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir. Oksidatif stres parametresi olarak koroner sinüs kanında antioksidan olan retinol, lipid yıkım ürünü olan malondialdehid ve enzimatik antioksidan olan glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz incelenmiştir.

Ruixing ve ark.[14] tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada 2 hafta TMZ kullanımı sonrası iskemi reperfüzyon yapılan kalpte TMZ'nin kardiyomyositi

apoptozisi ve iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Tavşan kalbinde ortalama arteryel basınç, sol ventrikül sistolik basıncı ve sol ventrikül maximum basınç oranının yüksek olduğu apoptotik indexin düştüğü, malondialdehid konsantrasyonunun ve serum süperoksit dismutaz seviyelerinin yükseldiği Caspase-3 aktivasyonu ve mitokondrial sitokrom C salınımının daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Filho ve ark.[15] izole çalışan domuz kalbinde yaptığı çalışmada kardiyoplejiye TMZ eklenen domuzlarda kontraktilite dadasında anlamlı bir farklılık olmadığı, koroner sinüs laktat düzeyinde farklılık olmadığı, defibrilasyona daha az ihtiyaç duyulduğu, kalp ıslak ağırlığının daha düşük olduğu, koroner kan akımının daha düzenli olduğu oksijen kullanımında fark olmadığını görmüşler ancak istatistiki fark tesbit edememişlerdir. İzole çalışan domuz kalbi modelinde kardiyoplejiye TMZ eklenmesi hemodinamik ve metabolik fayda sağlamamıştır sonucuna varmışlardır.

Taşkıran ve ark.[6] yaptığı çalışmada KABG ameliyatı öncesi düşük TAS düzeyinin İRH ve miyokard hasarı şiddetiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. KABG ameliyatı TAS düzeyini yükseltmeye yönelik çalışmaların miyokardiyal İRH azaltmada yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda preoperatif TMZ kullanımının periferik ve koroner TAS oranını istatistiki olarak anlamlı oranda olmasada yükselttiği sonucuna varılmıştır.

Yine Taşkıran ve ark.[7] yaptığı bir diğer çalışmada sadece koroner sinüsten alınan kanlarda TAS ile birlikte lipid hidroperoksit, malondialdehit, ürik asit, aspartat aminotransferaz ve CK-MB seviyeleri çalışılmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde iskemi döneminde TAS değerinde anlamlı bir azalma tesbit edilmiştir. KABG sırasında miyokard hasarının iskemi döneminde başladığı ve reperfüzyon döneminde devam ettiği sonucuna varılmıştır.

Ercan ve ark.[16] bizim çalışmamızdan farklı olarak çalışan kalpte KABG uygulanan hastalarda araştırma yapmışlardır. Hastalar ameliyat öncesi bir hafta TMZ 20 mg 3x1 kullanmıştır. İRH ölçümünde CK-MB ve Troponin I kullanılmış çalışma sonucunda TMZ kullanımının İRH hasarı üzerine önemli etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Martins ve ark.[17] yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalara ameliyat öncesi

oral TMZ verilmiş ancak TMZ daha uzun süre kullanılmıştır. Bu çalışmada TMZ'nin faydalı etkisini göstermek için bizim çalışmamızdan farklı olarak CK-MB ve Troponin T çalışılmış ve TMZ'nin ventrikül fonksiyonunda belirgin düzelme sağlamosada iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı sonucuna varılmıştır.

Sher-i-Murtaza ve ark. [18] yaptığı çalışmada hastalara bizim çalışmamızdan farklı olarak ameliyat öncesi iki doz TMZ verilmiş, TMZ koruyucu etkisini ölçmek için CK ve CK-MB çalışılmıştır. 170 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada KABG öncesi oral yolla verilen TMZ'nin miyokardiyal korumada faydalı etkisi olmadığı sonucuna varılmış ancak TMZ gurubunda CK-MB pikinin daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın vaka sayısı yeterli olmasına rağmen ameliyat öncesi oral TMZ kullanım süresi çok kısa tutulmuştur. TMZ'nin operasyon öncesi kullanımını faydalı bulan Fabiani, Tünerir, Özergin, İskesen ve Martins'in yaptıkları çalışmalarda ameliyat öncesi en az 10 gün 60 mg/gün TMZ kullanılmıştır. Castedo ve Ruixing'de deneylerinde hayvanları TMZ ile beslemişler TMZ'nin kalbi IRH karşı koruyucu olduğunu bulmuşlardır. Filho ise sadece kardiyopleji solüsyonu içerisinde TMZ kullanmış ve TMZ'nin IRH karşı hemodinamik ve metabolik fayda sağlamadığını söylemiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda ek operasyon yapılan hastaların bulunması, gruplardaki hasta sayısının az olması, çalışmanın çift kör, plasebo kontrollü olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda preoperatif TMZ kullanımının periferik venöz kanda ve kardiyak oksidatif parametreleri olumlu yönde etkilediği gösterilemedi. Daha geniş hasta gurubu ile ve daha uzun süreli TMZ verilmesi ile KABG ameliyatı öncesi TMZ kullanımının oksidatif stres üzerine etkileri incelenmelidir.

KAYNAKLAR

- Paç M, Akçevin A, Aka S.A, ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi, 1.Baskı, İstanbul: MN Medikal & Nobel, 2004; 151-167.
- Şener G, Yeğen B.Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı Klinik Geleşim Dergisi. 2009;3:5-13.
- Akkoç H. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. Dicle Tıp Dergisi 2008;3:211-215.
- Di Napoli P, Barsotti A. Prognostic relevance of metabolic approach in patients with heart failure. *Curr Pharm Des* 2009;15:883-892.
- Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. Baskı, İstanbul; Çapa Tıp Kitabevi, 2004:197-217.
- Taşkıran A, Eskiocak S, Çıkırıkçioğlu M, ve ark. Koroner arter bypass cerrahisi öncesindeki plazma total antioksidan kapasite düzeylerinin iskemi-reperfüzyon hasarı ile ilişkisi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;22:16-22.
- Taşkıran A, Eskiocak S, Ege T, ve ark. Koroner Bypass Operasyonunda Miyokard Doku Hasarının ve Oksidan Stresin Araştırılması. *Türk Biyokimya Dergisi* 2004;29:193-198.
- Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992;33:486-491.
- Vedrinne JM, Vedrinne C, Bompard D, et al. Myocardial production during coronary by pass graft surgery:a randomized, double blind, placebo controlled study with Trimetazidine. *Anest Analg* 1996;82:712-718.
- Tünerir B, Colak O, Alataş O, et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173-2176.
- Özergin U, Durgut K, Görmüş N, et al. Trimetazidine'in koroner bypas operasyonlarında miyokard koruyucu etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 1999;7:370-373.
- İskesen I, Sarıbulbul O, Cerrahoglu M, et al. Trimetazidine reduces oxidative stress in cardiac surgery. *Circ J* 2006;70:1169-1173.
- Castedo E, Segovia J, Escudero C, et al. Ugarte J Ischemia-reperfusion injury during experimental heart transplantation. Evaluation of trimetazidine's cytoprotective effects. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:941-950.
- Ruixing Y, Wenwu L, Al-Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Transl Res* 2007;149:152-160
- Silveira Filho Lda M, Petrucci O Jr, Carmo MR, Oliveira PP, et al. Trimetazidine as cardioplegia additive without pre-treatment does not improve myocardial protection: study in a swine working heart model. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008;23:224-234.
- Ercan A, Velioğlu Y, Ercan A, ve ark. Çalışan kalpte koroner bypass cerrahisi sırasında trimetazidine ve glukoz-insülin-potasyum kullanımının miyokard üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi* 2011;38:436-444
- Martins GF, Siqueira Filho AG, Santos JB, et al. Trimetazidine on ischemic injury and reperfusion in coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:209-216.
- 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;62:1271-1276.