

T.C.
CUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE ARTTIRILMIŞ MİYOKARDİYAL
GLİKOJEN DÜZEYİNİN POSTOPERATİF KARDİYAK
HEMODİNAMİ ÜZERİNE ETKİSİ.

20264

UZMANLIK TEZİ

Dr.Nehir SUCU

ADANA 1991

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1) GİRİŞ VE AMAÇ	1
2) GENEL BİLGİLER	3
3) HASTALAR VE METOD	13
4) BULGULAR	18
5) BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	30
6) TARTIŞMA	40
7) SONUÇ	47
8) ÖZET	48
9) KAYNAKLAR	49

GİRİŞ VE AMAC

Son yıllarda açık kalp cerrahisinde oldukça önemli aşamalar katedilmiş, gelişen perfüzyon teknikleri ve miyokard koruma yöntemleriyle daha yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. Açık kalp cerrahisinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli iki faktör kardiyak anomalinin tam olarak düzeltilmemesi ve operasyon sırasında miyokardın yeterli derecede korunamamasıdır.

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar sonunda kalbi diastolik arrestte uzun süre tutabilecek miyokard koruma yöntemleri geliştirilmiştir. Bu sayede daha uygun bir cerrahi ortam ve kompleks kardiyak patolojilere daha güvenle girişim olanağı sağlanabilmektedir. Açık kalp cerrahisinin başlangıç yıllarında postoperatif erken dönemin en önemli komplikasyonu olan düşük kardiyak debi ile sık olarak karşılaşılıyordu. Bu tablo ile hastaların bir kısmı kaybediliyor, bir kısmında da geç dönemlerde iskemik kardiyomiyopati gelişıyordu. Önceleri bu durum zaten var olan kardiyak patolojiye bağlanıyordu. Ancak daha sonraları bu akut kalp yetmezliğinin peroperatif gelişen miyokardiyal nekroza bağlı olduğu, bu devreyi atlatan ancak geç dönemde kardiyomiyopati gelişen hastalarda da bu nekrozun görüldüğü saptandı. Günümüzde bu miyokardiyal hasarın, kardiyopulmoner bypass süresinde kalbin yeteri kadar korunamamasından kaynaklandığı bilinmektedir (14, 56, 93, 105).

Açık kalp cerrahisinde aortanın klempe edilmesi (Aortik kross klemp) ve elektif kardiyak arresti takiben ideal miyokardiyal koruma hem iskemi hem reperfüzyon döneminde ortaya çıkan metabolik ve fonksiyonel bozuklukları tersine çevirebilen veya azaltan girişimleri gerektirir. Bu amaçla son yıllarda serbest metabolik enerji substratları, metabolizma ara ürünleri, kalsiyum kanal blokerleri ve

radikal oksijen toplayıcıları üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. (45, 46, 47, 51, 52, 53, 55, 61, 62, 85, 88). Bazı araştırmacılar ise miyokardın anaerobik ortamda tek enerji kaynağı olan glikoz ve glikojen üzerinde yaptıkları çalışmalarda artmış miyokardiyal enerji kaynakları ile kalbin daha iyi korunabileceğini göstermişlerdir. (38, 42, 43, 58, 60, 65, 66, 69, 79, 80, 94, 100, 102).

Bu amaçla; uygulanan kardiyoplejik arrest, sistemik ve topik soğutma ile miyokardın enerji gereksinimi minimuma indirilmiştir. (14, 56, 93).

Aortik kross klemp ve kardiyak arrest döneminde miyokardın kullanılabilir temel enerji kaynağı glikojendir. Bu yüzden miyokardın iskemiye toleransı glikojen rezervine bağlıdır. Bir çok araştırmacı, invivo ve invitro olarak yüksek kardiyak glikojen düzeyinin kalbin arrest süresince anoksiye dayanıklılığını arttırdığını ve kardiyak operasyonlardan sonraki hemodinamiği olumlu olarak etkilediğini göstermiştir. (42, 43, 54, 65, 66, 76, 80, 94, 100).

Bu çalışmada amacımız; arttırılmış miyokard glikojen düzeyinin açık kalp cerrahisi sırasında uygulanan total kardiyak iskeminin (kardiyak arrest) miyokardiyal depressif etkilerini azaltıp azaltamayacağını araştırmaktır.

Bu amaçla:

1- Preoperatif tedbirlerle miyokard glikojen düzeyinin yükseltilebileceğini ve,

2- Arttırılmış miyokard glikojen düzeyinin postoperatif ventriküler performans üzerine etkili olabileceğini göstermek hedef alınmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kalp kemo-dinamik bir makina olarak düşünülebilir. Bu kemodinamik makina, yakıt olarak kullandığı maddelerin karbon-karbon ve karbon-hidrojen bağlarında gizlenmiş olan enerjiyi açığa çıkararak, bunu "mekanik iş" e çevirmektedir.

Bu amaçla kullanılan enerjinin % 60-90 yağ asitlerinden % 18'i glikozdan, % 6'sı aminoasitlerden ve % 4'ü ketonlardan sağlanır. 3, 9, 10, 11, 12.

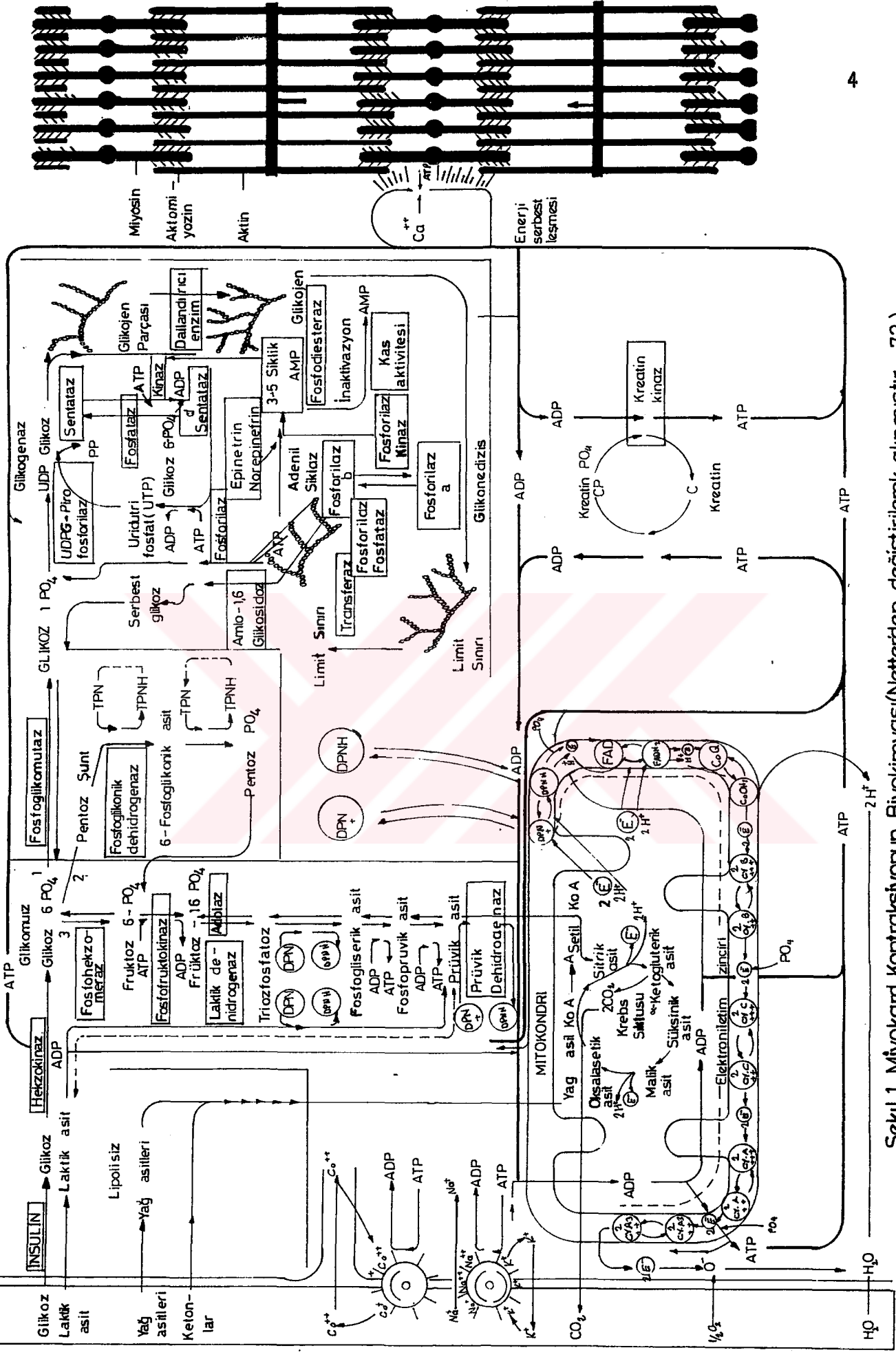
A- Aerobik Miyokard Metabolizması

Miyokard hücresi normal şartlarda ürettiği enerjinin hemen tamamını oksidatif fosforilizasyonla sağlar. Bu metabolik proses dört fazda gelişmektedir (Şekil 1 ve 2 A).

- 1- Serbest enerji liberasyonu
- 2- Enerjinin etkili duruma getirilmesi (ATP)
- 3- Enerjinin kullanılması
- 4- Enerjinin depolanması

1-Enerji Liberasyonu: Simik reaksiyonlar sonucu yağ asitleri dekarboksile olur, aminoasitler transaminasyon veya deaminasyona uğrar, laktat, pirüvata dönüşür. Keza glikoz da Embden-meyerhof reaksiyonlar zinciri sonucu piruvata dönüşür. Bu iki karbonlu fragmanlar asetil KoA şeklinde plazmadan mitokondriyuma geçerek Krebs (trikarboksilik asit) siklusuna girerler. Buradaki metabolik olaylar sırasında progressif olarak serbest enerji ortaya çıkar. Ancak bu enerji kontraksiyon için direkt olarak kullanılamaz.

2- Serbest enerjinin kullanılabilir enerji durumuna getirilmesi: Fosforik asit ve bazı organik bileşikler arasında yüksek enerji taşıyan ester bağlantıları, oksidatif fosforilasyon metabolik zinciri ile gerçekleşir.



Şekil 1. Miyokard Kontraksiyonun Biyokimyası(Netterden değiştirilerek alınmıştır , 72)

Yeterli oksijen mevcudiyetinde indirgenmiş flavin ve adenozin koenzimleri (NAD, NADP ve FAD) respirasyon zincirinin bir seri reaksiyonlarından geçerek okside olur. Elektron transport sistemi ile elektron enerjisini mitokondriyada mevcut ADP a terminal bir fosfat bağlantısını gerçekleştirerek yüksek enerjili bir fosfat bileşiği ATP sentez edilir. Diğer taraftan elektron transferi sırasında ortaya çıkan serbest H^+ son akseptör olan Oksijen ile birleşir, H_2O meydana gelir.

3- Enerji kullanımı: ATP'nin terminal fosfatında depolanmış enerjinin mekanik işin yapıldığı kontraktıl elemanlara aktarılmasıdır.

ATP ayrıca, enerji liberasyonu (glikolizis) ve depolanmasını (glikogenezis) gerçekleştiren şimik reaksiyonlardan enerji gereksinimleri olanlarda ve hücre zarının Na, K, Ca, pompalarında da enerji kaynağı olarak kullanılır.

4- Enerji depolanması: Aerobik metabolizma sürecinde kullanılmayan glikoz bir seri reaksiyonla sitoplazmada glikojen granülleri şeklinde birikir (Glikogenezis) Bu enerji deposu gerekli hallerde, özellikle anaerobik metabolizmada kullanılır (Glikogenolizis). (34, 40).

B- Anaerobik Miyokard Metabolizması :

Oksijen eksikliğinde yukarıdaki mekanizma elektron transfer zincirinin sonunda, ATP üretimi ve H^+ iyonunun oksijen ile birleşerek H_2O meydana getirdiği seviyede bloke olur.

Bunun sonucu mitokondriyadaki respiratuar zincirin bütün kademelerinde görülür.

Sonuç olarak:

- a) Krebs siklusu yavaşlar
- b) H_2O yapımında kullanılmayan H önce mitokondriyada birikir ve sitoplazmaya geçer (Sekil: 2 B)

Diğer taraftan normal enerji metabolizması; yağ asitlerinin mitokondriyal oksidatif fosforilasyonunun bloke olması sonucu, sitoplazmik karbonhidrat metabolizması (anaerobik glikolizis) öne geçer. Glikojen depoları kullanılmaya başlar (Glikogenolizis artmıştır). Ancak glikolizis sonucu glikozun piruvata kadar yıkılması sırasında açığa çıkan enerji, ATP depolarının doldurulması için yetersizdir. Bir glikoz molekülünün metabolizasyonunda 3 ATP ortaya çıkar (Aerobik şartlardan 13 defa daha az). (37, 65, 66, 103).

Glikolizis sonucu ortaya çıkan pirüvat, Krebs Siklusunda kullanılmadığından sitoplazmada birikir.

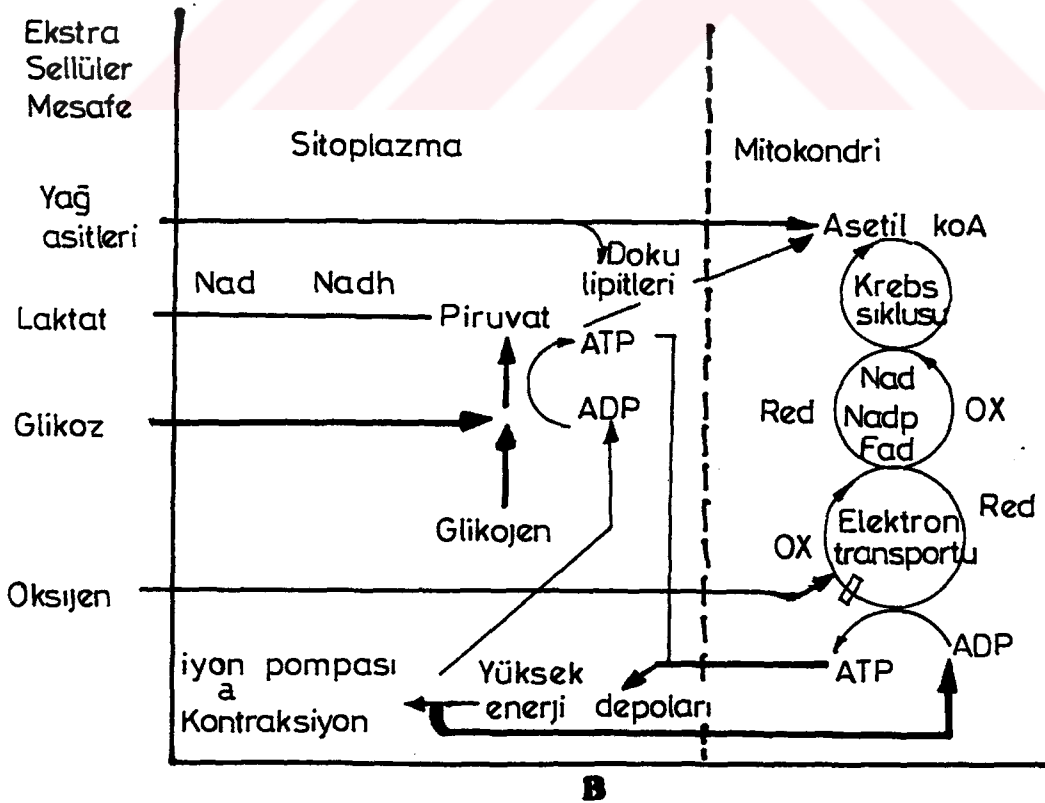
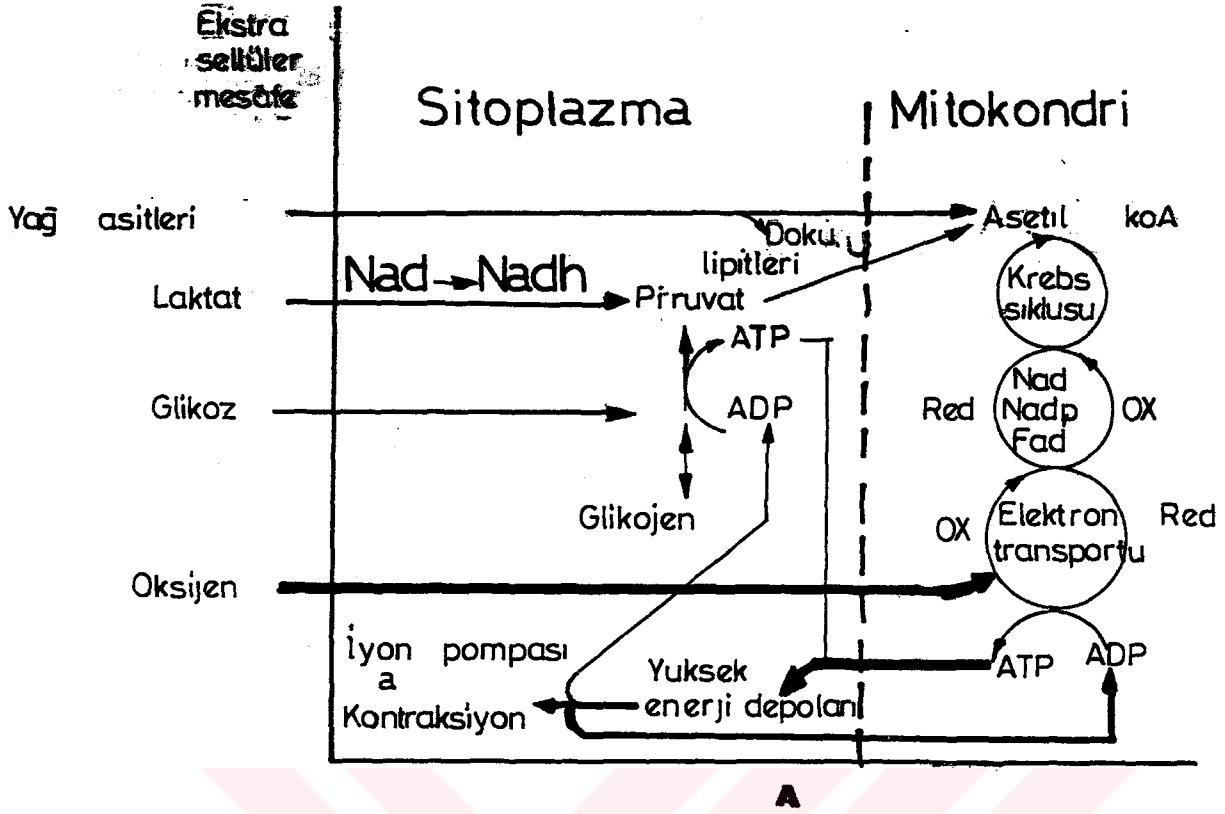
Yukarıda bahsedildiği şekilde sitoplazmada artmış H^+ , NAD^+ / $NADH$ oranının $NADH$ lehine bozulmasına, bu da Laktat-Piruvat reaksiyonunun tersine dönmesine yol açacaktır. Sitoplazmada laktat birikir. Artmış hidrojen iyonları ve Laktik asit birikimi intrasellüler asidoza yol açar ki bu da anaerobik metabolizmanın sürdürülmesine engel olur, defisit artar. Anaerobik metabolizma üzerine direkt olarak negatif etki yapar. (3, 9, 10, 11, 27, 31, 38, 39, 42, 43, 65, 66, 69, 70, 74, 76, 79, 80, 89, 94, 100, 102).

C- İskemik Miyokartta Morfolojik Değişiklikler:

Kalp işlevini yerine getirirken çok yüksek düzeyde oksijen harcar. Normal sınırlarda kalp atım hacmi

Miyokardial İskemi

7



Sekil 2 . Normal Miyokard . Aerobik anaerobik enerji yolları (Scheuter'den değiştirilerek alınmıştır, 96

sağlayabilmek için, 100 gr. Miyokard dokusu dakikada 10 cc oksijen harcamaktadır (Oysa bu oran vücudun geneli için % 0.3'tür. (3, 15, 16, 19, 22, 23, 24). Bunun sonucu olarak miyokard iskekiye son derece hassastır. Deneysel çalışmalar gösteriyor ki, total iskekiye takiben morfolojik ve fonksiyonel bozukluklar süratle gelişmektedir, bu değişiklikler ilk 10-15 dakika (<20 dakika) içerisinde tamamiyle reversible iken, 40.dakikada hücrelerin % 50'sinde görülen irreversible değişiklikler 60.dakikada % 100'ü bulmaktadır.

ilk 20 dakikadaki ultra strüktürel değişiklikler, glikojen depresyonu ve miyofibril relaksasyonu şeklinde reversible bulgulardır. En erken irreversible bulgular, miyofibrillerin gerginliği, mitokondriyal şişmedir. Bunu mitokondriyal fragilite, matriks mesafesinde amorf dansiteler, glikojen granüllerinin tam kaybı ve nihayet mitokondri, nükleus ve miyofibril parçalanmaları takip eder.

Irreversible devrenin başlangıcından itibaren reperfüzyonlu hücrede eksploziv şişme, mitokondriyada kalsiyum fosfat birikmesi görülür. Bu hücre membranında ciddi defekt ve volüm regülasyonu yetmezliğinin belirtileridir. Irreversible hücre hasarını gösterir.

Total iskemide irreversible değişiklikler subendokardiyal bölgeden başlamaktadır. (17,48, 49, 50, 57, 106).

D- Aortik "Kross Klemp" (Total Kardiyak Arrest):

Açık kalp cerrahisi sırasında uygulanan kardiyak arrest süresince, total iskekiye sözkonusudur. Kalbin (miyokardın) mekanik işi ortadan kalkmasına rağmen, miyokardın bazal metabolizmasını sürdürebilmesi için gerekli enerji ihtiyacı devam etmektedir. Bunu sürdürebilmek için normotermik şartlarda 100 gr. miyokard dokusu için dakikada 2.5 ml. oksijen gerekmektedir. (14, 93). Oysa total iskekiye söz konusudur (Aortik kross klemp).

Anaerobik yolla sağlanan enerji metabolik ihtiyaçı karşılayamadığı gibi, intrasellüler laktat birikimi ve asidoz, defisiti daha da arttırmaktadır. Normotermik iskemiye takiben süratle hücre hasarı (Celluler Injury) meydana gelir.

Miyokard koruyucu tedbirlerle, iskemi tolerans süresini, uzatmak mümkündür. Genel ve topikal hipotermi ve soğuk kardiyoplejisi, miyokard ısısını 15 °C'a düşürerek metabolik prosesleri yavaşlatıp enerji gereksinimini düşürerek anoksiye toleransı arttırır. Bugün uygulanan protektif metodlarla, 90-120 dakikalık iskemiye iyi tahammül edilebilmektedir. Ancak zaman içerisinde sellüler iskemik injury'nin gelişmesi kaçınılmazdır. Miyokard rezervi bu süreye etki etmektedir.

Cerrahi girişim sırasında ortaya çıkabilen ventriküler fibrilasyon, ventrikül dilatasyonu gibi sebepler, enerji tüketimini arttıran faktörlerdir. (14, 20, 56, 93).

E- Glikolizis-Glikojenezis-Glikogenolizis

Normal şartlarda miyokardın enerji ihtiyaçı oksidatif fosforilasyon yolu ile karşılanmakta, substrat olarak glikozun bu metabolik zincire katkısı oldukça sınırlı kalmaktadır. Yeterli oksijenin bulunduğu ortamda glikoz enerji depolama zinciri, glikojenezis metabolik yoluna sapmaktadır (63) (Şekil 3).

Kapiller yolu ile hücreye kadar gelen glikoz, insulin yardımı ile hücre membranını geçer. Sitoplazmada ATP'nin sağladığı enerji ile heksokinaz enzimi aracılığı ile fosforilize olur ve Glikoz-6-Fosfat oluşur. Bu kademedden

sonra enerji üretimine direkt etkisi olmayan "Pentoz şant" bir tarafa bırakılırsa, Glikoz-6-Fosfat başlıca iki yol izler.

1- Embden-Meyerhof Siklusu (Glikolizis) : Daha önce değinilen bu metabolik yol, anaerobik şartlarda enerji üretimine % 10-40 oranında katkıda bulunur.

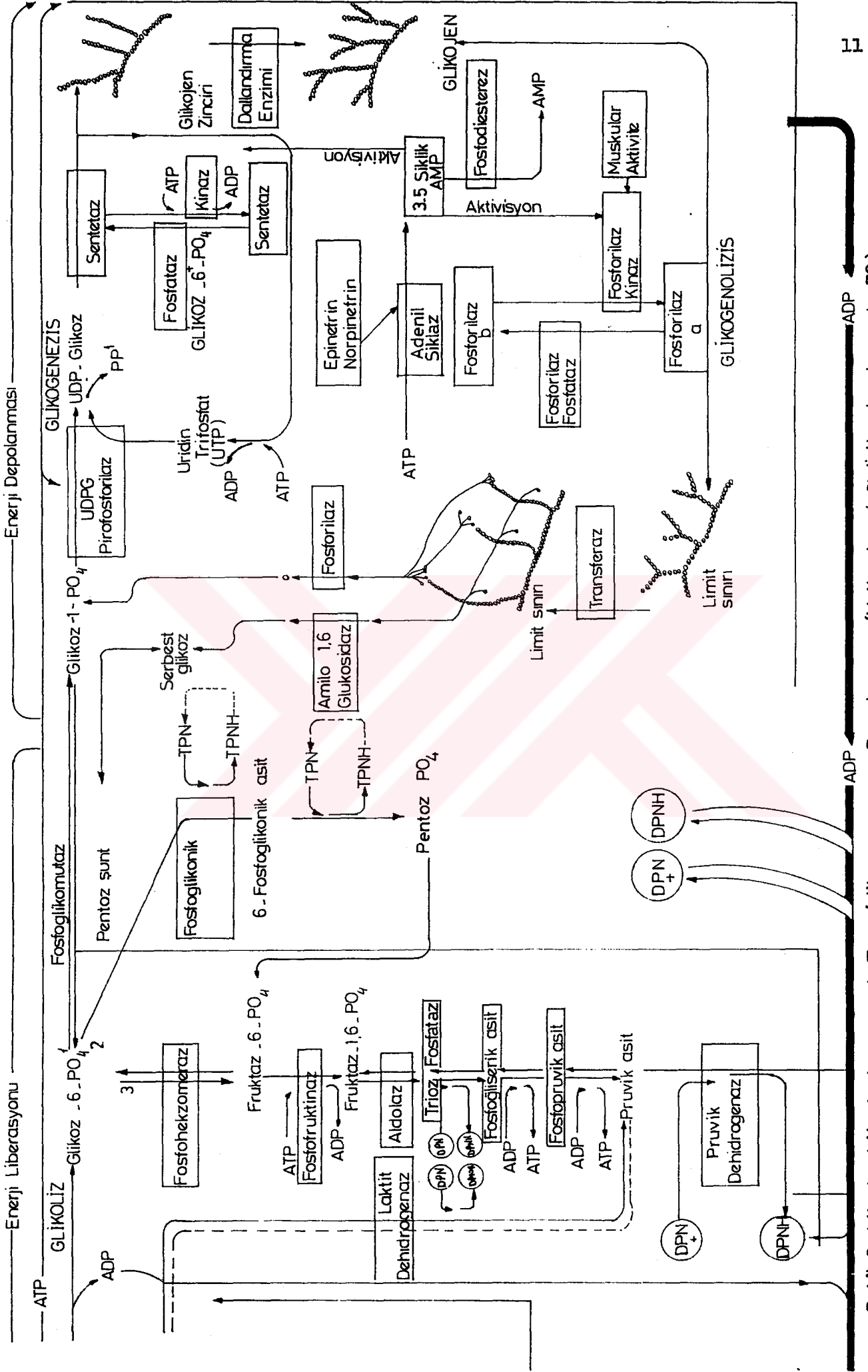
2- Glikojenezis : Glikoz-6-Fosfat, aerobik şartlarda büyük ölçüde, Fosfoglukomutaz aracılığı ile Glikoz-1-Fosfata dönüşür. Enerji (ATP) kullanılarak Glikoz-1-Fosfat'tan Uridin difosfo glikoz oluşur. Bu ürün, glikojen sentetaz enzimi etkisi ile, (in completely branched) dallanması tamamlanmamış glikojene, bu da "dallanma enzimleri" (branching enzyme) aracılığı ile Glikojen haline dönüşür. Böylece glikoz, Glikojen şeklinde depolanır.

Glikojen sentezi, metabolik ihtiyaca göre aktif ve inaktif durumda bulunan sentetaz enzimi ile katabolize edilmektedir.

Glikojenin yıkımı (Glikojenolizis) ise, tamamen farklı bir yol izler. Norepinefrin ve epinefrin etkisi ile inaktif fosforilaz enzimi (Fosforilaz b) aktif hale geçer (Fosforilaz a). Fosforilaz ve "debransing" enzimleri aracılığı ile glikojen glikoz - 1 - fosfata ve o da fosfoglukomutazın katalizatör etkisi ile glikoz - 6 -fosfata dönüşür.

Glikojen sentezi ve yıkımı normal şartlarda dinamik bir denge halindedir. Radyoaktif C₁₄ ile işaretlenmiş glikoz infüzyonu ile yapılan araştırmalarda yenilenme süratinin saate % 8 olduğu ortaya konmuştur.

Glikojen, glikolitik sıklusa süratle girebilen depolanmış bir yüksek enerji yakıtıdır. Hipokside enerji,



Şekil 3 Miyokart Kontraksiyonunda Enerji liberasyonu ve Depolanması (Netlerden değiştirilerek alınmıştır .72)

anaerobik şartlarda temini hızlanmış glikojenolizis ve glikolizis metabolik zinciri ile sürdürülür. (7, 8, 26, 30, 70, 73, 90, 99, 107, 108).

F-İskemik Miyokardiyumda Metabolik Girişim ile Enerji Balansı Düzeltilebilir mi?

İskemik şartlarda yağ asidi oksidasyonu durunca, glikoz başlıca enerji kaynağı durumuna gelir.

Deneyisel çalışmalarda, izole anoksik köpek kalbinin perfüzyon sıvısına glikoz veya Glikoz-insulin-Potasyum ilavesi ile elektriksel ve mekanik fonksiyonun düzeldiği ve "recovery"nin çok daha süratli olduğu görülmüştür.

insulin, glikozu hedef organda kullanılmaya hazır duruma getirmekte, glikozu miyokard hücresi içerisine sokmakta iken verilen potasyum ekstrasellüler potasyum konsantrasyonunu yükselterek transmembran gradiyeni düşürmekte ve bunu sağlamak için gerekli enerji gereksinimini azaltmaktadır. (4, 6, 21, 31, 32, 33, 38, 41, 42, 44, 66, 71, 76, 80, 87, 89, 95, 98, 102).

HASTALAR VE METOD

Her iki cinsten ortalama yaşları 33,07±1.07 (14-54), preoperatif kardiyak performanslarında belirgin farklılık olmayan, romatizmal mitral kapak patolojisi nedeni ile aynı yöntemle aynı tip mekanik kapak replasmanı yapılan 30 hasta iki grupta incelendi.

Grup I (15 hasta) : Kontrol grubu

Grup II (15 hasta): Miyokardiyal glikojen düzeyini yükseltmek amacı ile preoperatif devrede "Glikoz+insulin+Potasyum" (GIK) uygulanan grup.

Çalışmada ana hedef olarak

a) Preoperatif tedbirlerle miyokard glikojen düzeyinin artırılabilip, arttırılamayacağını ve,

b) Arttırılmış miyokardiyal glikojen düzeyinin postoperatif ventrikül performansı üzerine etkili olup olmayacağını araştırmak alındı. Ventrikül performansının indeksi olarak; hemodinamik parametreler, ventriküler disritmiler (Volüm, kan gazları, elektrolitler normal sınırlarda ise) ve saatlik idrar miktarı alınmıştır.

Bu amaçla araştırmada sırası ile şu yöntem uygulandı.

1) Mitral kapak replasmanı için rutin preoperatif incelemeler ve ameliyat hazırlığı yapıldı (Digoksin ve diüretik 48 saat önce kesildi).

2) Grup II'de safen ven yolu ile V.C.1'a yerleştirilen kateterden ameliyattan 24 saat önce başlamak üzere; 1 ml/kg/saat GIK* infüzyonu yapıldı.

3) Tüm hastalara preoperatif dönemde sağ internal jugular ven yolu ile termodilüsyon kateteri yerleştirildi. Bu yolla anestezi öncesi preoperatif dönemde hemodinamik parametreler incelendi** (hemodinamik parametreler postoperatif 1. 6 ve 12. saatlerde tekrarlanmıştır).

4) İki grupta da; premedikasyon, anestezi, kardiyopulmoner by-pass ve miyokard koruması için aynı yöntemler kullanılmıştır (***).

5) Mitral kapak papiller adele parçası ile birlikte rezeke edildi. Papiller adele dokusu KOH solüsyonu içerisinde hemen tesbit edildi.

6) Biliflet mekanik kapak tek tek sütürlerle replase edildi.

7) Ameliyata usulüne uygun şekilde son verildi (Kardiyak arrest süresi ortalama değeri Grup I 54+2.4 dakika, Grup II 56+2.2 dakika idi).

(*) GIK solüsyonu : Serum Glikoze % 20	1000 cc
Kristalize insülin	40 ü
KCI	1 mEq/kg

(**) Hemodinamik parametreler termodilüsyon kateteri yolu ile ve Abbot SO₂ oximetr X 3 cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

Kalp performansı değerlendirmek amacı ile kullanılan parametreler şunlardır.

Sistolik Arter Basıncı : S.A.B.

Pulmoner Kapiller Uç Basıncı : PCWP

Kardiyak indeks : CI

8) Ameliyat sırasında sol atriyum kapalı olduğu sürece efektif sol ventrikül drenajı uygulanarak ventrikül dilatasyonu meydana gelmemesi sağlandı. Kardiyopulmoner by-passın çıkışta fibrilasyona izin verilmedi:

9) Hastalar postoperatif devrede 8-12 saat volüm respiratörde tutuldu.

10) Postoperatif hemodinamik parametreler postop. 1.6. ve 12.saatlerde Madde 3'de belirtildiği şekilde ölçüldü.

11) Postoperatif dönemde inotropik destek gereksinimi kriteri olarak;

CI. $< 2.4 \text{ l / dk / m}^2$, SAB $< 80 \text{ mmHg}$ saatlik idrar miktarının $< 15 \text{ ml / m}^2$ ve klinik olarak periferik perfüzyon bozuklukları kabul edilmiştir.

12) Postoperatif devrede; kan volümü, kan gazları ve elektrolitler normal iken ortaya çıkan, hemodinamiyi ve prognozu etkileyebilecek disritmiler (Sık tekrarlayan ventriküler ektopik atımlar, hızlı ventriküler cevaplı atrial fibrilasyon ve supraventriküler taşikardi) iskemik periyotta meydana çıkan elektrofizyolojik değişikliklere bağlanmıştır.

(!!!) Premedikasyon : 1 mg/kg Morfin

Genel Anestezi: Narkotik Anestezi uygulandı.

Kardiyopulmoner Bypass: Aort kanülü asenden aortaya venöz kanüller Vena cava inferior ve Vena cava superiora yerleştirildi. Kardiyopulmoner by-pass Polystan non pulsatil roller pompa ile sağlandı.

Miyokard Koruması

- Genel Hipotermi: Hastalarımız 29 °C'ye kadar soğutuldu.
- Topikal Soğutma: + 4 °C'deki serum fizyolojik perikardiyal kaviteye infüzyonla verildi.
- Soğuk Kardiyopleji: + 4 °C'de ekstrasellüler K Kardiyopleji ile arrest sağlandı.

Eksize edilen papiller kas parçalarında (miyokard dokusu) miyokardiyal glikojenin kantitatif değerleri tespit edilmiştir.

(*) Doku glikojenin kantitatif olarak tayin edilmesi üç kademedede yapılmaktadır.

Bu hesaplama yapılırken glikozun glikojen içerisinde glikozid formunda 162 dalton ağırlığında olduğu göz önüne alınmıştır. Glikoz değerleri C.Ü.Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Teknikon SMA 6/60 cihazı kullanılarak belirlenmiştir ve glikojen değerleri kantitatif olarak verilmiştir (Bu metodla miyokard glikojenin normal değeri 700-800 mg /100 gr miyokard dokusudur).

a) Doku Glikojeninin Çökertilmesi

Alınan papiller kas parçasının 1.5 gramı 2 ml KOH içeren kalibre edilmiş test tüplerinin içinde zaman zaman sallanarak sıcak su banyosu içinde 20 dakika ısıtıldı. Daha sonra tüpler buz içinde soğumaya bırakıldı ve 0.2 ml Na_2SO_4 ilave edilerek dikkatlice karıştırıldı. 5 ml Ethanol eklenip 5 dakika buz içinde tutulduktan sonra santrifüjle glikojen çökertildi.

b) Glikojenden Glikozun açığa çıkması

Glikozun Hazırlanması: Çökertilen glikojen 5 ml distile su içinde hafifçe ısıtıldı. 10 ml kalibrasyon işaretine kadar dilüe edildi ve karıştırıldı. 10 ml 'de kalibre edilmiş test tüpüne 1 ml glikojen solüsyonu

(*)

a) Doku glikojenin çökertilmesi

b) Çökertilen doku glikojeninden glikozun açığa çıkartılması

c) Açığa çıkan glikozun kantitatif değerini "Neokuprein" yöntemi ile tayini

konulduktan sonra 1 ml HCL eklendi. Su banyosunda 2 saat süreyle ısıtıldı. Bu süre sonunda 1 damla kırmızı fenol indikatör solüsyonu tüpe kondu. NaOH ile renk pembeden sarıya, turuncuya değişinceye kadar nötralize edildi ve 5 ml distile su eklendi. Acığa çıkan glikoz değeri Neokuprein yöntemi ile tayin edildi (84).

c) Kantitatif Glikojen Değerinin Glikoz Üzerinden "Neokuprein Metodu" ile Tayini

Bu yöntemde glikoz tayini 2. dimetil -10-phanacdthiran hidroklorürün glikoz ile oluşturduğu kompleksin Teknikon cihazında ölçülmesi ilkesine dayanmaktadır.

Miyokardiyal Glikojen Miktarını Kantitatif Oluşumunda Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Potasyum hidroksid (KOH) 300 gr/lt	250 ml
- Doymuş Sodyum sülfat çözeltisi (Na_2SO_4)	420 ml
- Ethanol (% 95 v/v)	250 ml
- Hidroklorik asit çözeltisi (HCL) 1.2 mol/lt	100 ml
- Fenol-red indikatör çözeltisi	12 ml
- Sodyum Hidroksid çözeltisi (NaOH)0.5 mol/lt	28 ml

13) Bu çalışmada istatistiksel değerlendirme student t. testi ve chi-square testi ile belirlendi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçların ortalama değerleri \pm SEM olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

GRUP I.

Yaş ortalamaları 32.2 ± 2.8 , kadın-erkek oranı 11/4 olan bu gruptaki 15 hastanın NYHA sınıflandırmasına göre 13'ü III'üncü, 2'si IV'üncü grupta idi (Tablo 1).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
Yaş (Yıl)	35	22	33	41	32	36	30	14	28	50	57	30	28	22	26	32.2 ± 2.8
Cins	K	E	K	E	E	K	K	K	K	K	E	K	K	K	K	K/E=11/4
NYHA Gr.	III	III	IV	III	IV	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III/IV=13/2

Tablo 1. Birinci Gruptaki 15 Hastada Yaş, Cins, Preoperatif Kalp Performansı Değerleri.

Kısaltmalar

NYHA : Newyork Kalp Cemiyeti Kalp Hastalıkları Klinik Sınıflandırması.

Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Bu grupta anestezi öncesi açlık kan şekeri ortalama % 91.6 ± 2.8 mg. bulunmuştur.

Onbeş hastada preoperatif serum potasyum değeri ortalama 4.0 ± 0.1 mEq./L idi (Tablo 2).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
K+(mEq/lt)	4.1	3.8	4.7	3.6	4.2	3.7	4.0	3.5	3.9	4.4	4.8	3.6	5.1	4.2	3.6	4.0±0.1

Tablo 2. Birinci Gruptaki 15 Hastada Preoperatif Serum Potasyum Değerleri

Kısaltmalar

K+ : Serum Potasyum

Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Preoperatif hemodinamik parametrelerin ortalama değerleri şöyledir; Sistolik arter basıncı (SAB) $97.6.6 \pm 2.9$ mm Hg, Pulmoner kapiller uç basıncı (PCWP) 26.6 ± 1.6 mm Hg kardiyak indeks (CI) 2.2 ± 0.6 lt/dk/m² idi (Tablo 3).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
SAB mmHg	90	80	100	95	85	120	90	110	95	110	90	105	85	100	110	97.6±2.9
PCWP mmHg	28	24	41	21	36	26	23	19	24	27	32	34	25	21	19	26.6±1.6
CI lt/dk/m ²	2.1	2.3	1.9	2.4	2.0	2.6	2.1	2.5	2.7	2.3	2.1	2.1	2.4	2.6	2.3	2.2±0.6

Tablo 3. Birinci Gruptaki 15 Hastada Preoperatif Hemodinamik Parametreler.

Kısaltmalar

SAB : Sistolik Arter Basıncı

PCWP : Pulmoner Kapiller Uç Basıncı

CI : Kardiyak indeks

Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Tablo 4'de görüldüğü gibi, postoperatif erken devreye ait hemodinamik parametreler 1,6 ve 12. saatlerde ölçülmüştür.

Postoperatif 1. Saatte.

SAB: 91.3 ± 5.8 mmHg, PCWP : 14.3 ± 0.9 mmHg, CI : 2.2 ± 0.1 lt/dk/m²

Postoperatif 6. Saatte.

SAB: 93.6 ± 4.1 mmHg, PCWP : 12.6 ± 0.9 mmHg, CI : 2.5 ± 0.1 lt/dk/m²

Postoperatif 12. Saatte.

SAB: 102.3 ± 3.0 mmHg, PCWP: 9.8 ± 0.7 mmHg, CI : 2.7 ± 0.1 lt/dk/m²

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE	
SAB mmHg	a	100	90	70	75	85	130	70	75	65	130	65	120	110	125	100	91.3±5.8
	b	90	105	85	90	80	120	80	80	85	120	75	100	120	110	110	93.6±4.1
	c	110	110	105	90	100	90	100	95	100	120	85	110	120	115	130	102.3±3.0
PCWPmmHg	a	13	9	14	17	17	11	19	17	21	13	18	11	13	14	8	14.3±0.9
	b	11	7	13	15	19	9	18	16	17	11	13	10	12	11	7	12.6±0.9
	c	8	5	13	14	14	7	13	8	13	9	11	8	11	8	6	9.8±0.7
CI L/dk/m ²	a	2.1	2.6	1.9	1.8	2.0	2.7	1.9	1.8	1.7	2.0	1.9	2.6	2.4	2.3	3.2	2.2±0.1
	b	2.4	2.6	1.9	2.0	2.0	2.9	2.0	2.0	1.9	2.3	1.9	2.5	2.4	2.4	3.4	2.5±0.1
	c	2.3	2.7	2.1	2.2	2.1	3.2	2.1	2.0	2.2	2.4	2.2	2.7	2.6	2.7	3.2	2.7±0.1

Tablo 4. Birinci Grupta Erken Postoperatif Devrede Hemodinamik Parametreler.

Kısaltmalar

SAB : Sistolik Arter Basıncı

PCWP : Pulmoner Kapiller Uç Basıncı

CI : Kardiyak indeks

a : Postoperatif 1. Saat

b : Postoperatif 6. Saat

c : Postoperatif 12. Saat

Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Bu grupta, dört hasta haric (6,10,12,13 nolu hastalar) postoperatif devrede 11 hastada inotropik destek gerektiren düşük debi ve/veya antiaritmik gerektiren ventriküler disritmi gelişti * (Tablo 5).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Toplam
DKD	/	/	+	+	+	/	/	+	+	/	/	/	/	/	/	5
DR	+	/	/	/	/	/	+	/	/	/	/	/	/	+	+	4
DKD + DR	/	+	/	/	/	/	/	/	/	/	+	/	/	/	/	2

Tablo 5. Birinci Gruptaki Postoperatif Düşük Kalp Debisi ve Ventriküler Disritmi.

Kısaltmalar

DKD : Düşük Kalp Debisi

DR : Ventriküler Disritmi

DKD+DR : Ventriküler Disritmi ve Düşük Kalp Debisi

* Düşük kalp debisi ve disritmi kriterleri metod bölümü madde 10 ve 11'de belirtilmiştir.

Grup I'deki 15 hastada aortaya "kros-klemp" konulmasından papiller adale eksizyonuna kadar geçen ortalama süre (Papiller adale iskemi süresi) 11.8 ± 0.3 dakika, total aortik kross klemp süresi 54.0 ± 2.4 dakikadır (Tablo 6).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
PAİS (dk)	12	14	11	9	13	11	12	13	10	11	14	12	11	11	13	11.8 ± 0.3
Tot.K.K.S. (dk)	45	60	65	55	60	70	55	40	55	45	40	60	50	65	45	54.0 ± 2.4

Tablo 6. Birinci Gruptaki 15 Hastada Papiller Adale iskemi ve Total Aortik Kross-Klemp Süreleri

Kısaltmalar

PAİS : Papiller Adale iskemi Süresi
 Tot K.K.S. : Total Aortik Kross-Klemp Süresi
 Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Bu grupta ameliyat sırasında eksize edilen papiller adale de Neokuprein metodu* ile tayin edilen miyokardiyal glikojen miktarı ortalama 790.33 ± 47 mg/100 gr. miyokard dokusu idi (Tablo 7).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
Myk.Glkj. mgr/100 gr MyKD	935	700	640	620	675	825	840	680	715	1210	525	1010	1030	680	770	790.33 ± 47

Tablo 7. Birinci Grupta Aortik Kross Klempten Ortalama 11.8 ± 0.3 dakika sonra Miyokard Dokusu Glikojen Miktarı.

Kısaltmalar

Myk.Glkj. : Miyokard Glikojeni
 Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

* Miyokardiyal glikojen miktarının tayini için Neokuprein metodu, metod bölümü Madde 12'de belirtilmiştir.

Grup I'de postoperatif dönemde düşük kalp debisi ve/veya disritmi gibi komplikasyonlar gelişen 11 hastanın miyokardiyal glikojen düzeyleri ortalama 707.2 ± 33.2 mg./100 gr. miyokard dokusu olarak bulunmuştur (Tablo 8).

Hastalar	1	2	3	4	5	7	8	9	11	14	15	Ort±SE
Myk.Glkj. (mg/100 gr.MykD)	935	700	640	620	675	840	680	715	525	680	770	707.2±33.2

Tablo 8. Birinci Grupta Postoperatif Komplikasyon Gelişen 11 Hastanın Miyokardiyal Glikojen Düzeyleri.

Bu grupta postoperatif düşük debi ve/veya disritmi görülmeyen dört hastanın (6,10,12 ve 13) sıra nolu hastalar miyokardiyal glikojen miktarları ortalama 1018.7 ± 78.6 bulunmuştur (Tablo 9).

Hastalar	6	10	12	13	Ort±SE
Myk.Glkj. (mg/100 gr.MykD)	825	1210	1010	1030	1018.7±78.6

Tablo 9. Birinci Grupta Postoperatif Komplikasyon Gelişmeyen Dört Hastada Miyokardiyal Glikojen Düzeyleri.

Kısaltmalar

Myk.Glkj. : Miyokard Glikojen Miktarı

Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Grup II.

Preoperatif devrede 24 saat süre ile GIK infüzyonu yapılan bu gruptaki 15 hastanın yaş ortalaması 33.8 ± 2.0 kadın-erkek oranı 10/5 idi. NYHA sınıflandırmasına göre hastaların 3'ü IV'üncü, 12'si III'üncü grupta idi (Tablo 10).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
Yaş (Yıl)	28	35	19	42	51	35	28	32	30	26	35	40	35	42	30	33.8 ± 2.0
Cins	K	K	E	K	K	E	K	E	K	K	K	E	K	K	E	K/E=10/5
NYHA Gr.	III	III	III	IV	III	III	IV	III	III	III	III	III	III	IV	III	III/IV=12/3

Tablo 10. İkinci Gruptaki 15 Hastada Yaş, Cins, Preoperatif Kalp Performansı Değerleri.

Kısaltmalar

NYHA : Newyork Kalp Cemiyeti Kalp Hastalıkları Klinik Sınıflandırılması.

Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Bu grupta anestezi öncesi açlık kan şekeri ortalama $\% 97.0 \pm 2.5$ mg bulunmuştur.

Preoperatif serum potasyum değeri ortalama 5.0 ± 0.7 mEq./L idi (Tablo 11).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
K+(mEq/lit)	4.8	4.9	5.3	5.1	4.7	4.8	4.8	4.9	5.0	5.4	4.8	5.6	5.2	4.7	5.1	5.0 ± 0.7

Tablo 11. İkinci Gruptaki 15 Hastada Preoperatif Serum Potasyum Değerleri

Kısaltmalar

K+ : Serum Potasyum

Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Grup II'de preoperatif hemodinamik parametrelerin ortalama değerleri, Sistolik arter basıncı: (SAB) 96.3 ± 2.8 mm Hg, Pulmoner kapiller uç basıncı: (PCWP) 26.2 ± 1.4 mmHg, Kardiyak indeks: (CI) 2.3 ± 0.7 lt/dk/m² olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
SAB mmHg	110	90	100	95	80	105	120	90	90	100	100	100	85	80	100	96.3 ± 2.8
PCWP mmHg	28	26	20	32	29	21	24	35	28	34	23	25	32	17	19	26.2 ± 1.4
CI lt/dk/m ²	2.1	2.4	2.3	2.0	2.1	2.4	2.6	2.3	2.4	2.1	2.7	2.8	2.7	1.9	2.7	2.3 ± 0.7

Tablo 12. ikinci Gruptaki 15 Hastada Preoperatif Hemodinamik Parametreler.

Kısaltmalar

- SAB : Sistolik Arter Basıncı
 PCWP : Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
 CI : Kardiyak indeks
 Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Postoperatif 1,6 ve 12 saatlerde ölçülen hemodinamik parametreler tablo 13'de görülmektedir. Ortalama değerler şöyledir.

Postoperatif 1. Saatte.

SAB:105.3±4.7 mmHg, PCWP:12.9±0.9 mmHg, CI :2.9±0.1 lt/dk/m²

Postoperatif 6. Saatte.

SAB:102.3±4.0 mmHg, PCWP:11.7±0.6 mmHg, CI :3.1±0.9 lt/dk/m²

Postoperatif 12. Saatte.

SAB:107.6±3.4 mmHg, PCWP: 9.4±0.3 mmHg, CI :3.3±0.1 lt/dk/m²

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE	
SAB mmHg	a	100	90	110	130	70	130	110	95	90	90	110	135	120	90	110	105.3±4.7
	b	90	95	90	120	80	120	90	100	85	100	90	120	130	105	120	102.3±4.0
	c	110	100	100	110	85	120	100	90	100	110	100	120	130	110	130	107.6±3.4
PCWPmmHg	a	14	17	11	10	16	13	12	9	7	17	8	12	13	18	17	12.9±0.5
	b	13	11	13	14	12	9	15	7	10	15	9	10	9	13	16	11.7±0.6
	c	9	7	10	11	9	6	8	11	8	14	10	10	7	11	10	9.4±0.5
CI L/dk/m ²	a	2.9	2.7	3.1	3.1	1.9	3.1	2.8	3.1	3.4	2.9	3.2	2.9	2.6	2.3	3.9	2.9±0.1
	b	3.3	3.0	3.3	3.4	2.1	3.2	3.0	3.4	3.4	3.2	3.4	3.1	2.9	2.4	3.3	3.1±0.9
	c	3.6	3.2	3.4	3.7	2.3	3.2	3.4	3.6	3.8	3.4	3.6	3.5	3.1	2.4	3.4	3.3±0.1

Tablo 13. İkinci Gruptaki Erken Postoperatif Devrede Hemodinamik Parametreler.

Kisaltmalar

- SAB : Sistolik Arter Basıncı
 PCWP : Pulmoner Kapiller Uc Basıncı
 CI : Kardiyak indeks
 a : Postoperatif 1. Saat
 b : Postoperatif 6. Saat
 c : Postoperatif 12. Saat
 Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Bu grupta bir hastada (Hasta 5) postoperatif düşük debi gelişti, bir diğesinde (Hasta 14) hızlı ventriküler cevaplı atrial fibrilasyon görüldü (Tablo 14).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Toplam
DKD	/	/	/	/	+	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	L
DR	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	+	/	L
DKD + DR	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	

Tablo 14. Birinci Gruptaki Postoperatif Düşük Kalp Debisi ve Disritmi.

Kısaltmalar

DKD : Düşük Kalp Debisi

DR : Ventriküler Disritmi

DKD+DR : Ventriküler Disritmi ve Düşük Kalp Debisi

Grup II'deki 15 hastada aortaya kros-klomp konulmasından papiller adale eksizyonuna kadar geçen ortalama papiller adale iskemi süresi 12.9 ± 0.4 dakika, total aortik kros-klomp süresi 56 ± 2.2 dakika olmuştur (Tablo 15).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
PAİS (dk)	11	13	9	11	13	14	15	13	14	16	12	11	13	14	15	12.9 ± 0.4
Tot.K.K.S. (dk)	70	45	55	60	50	60	55	60	45	55	60	70	40	65	50	56.0 ± 2.2

Tablo 15. İkinci Gruptaki 15 Hastada Papiller Adale iskemi ve Total Aortik Kros-Klomp Süreleri

Kısaltmalar

PAİS : Papiller Adale iskemi Süresi

Tot.K.K.S. : Total Aortik Kros-Klomp Süresi

Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Grup II'deki 15 hastanın ameliyat sırasında eksize edilen papiller adele Neokuprein metodu* ile tayin edilen miyokardiyal glikojen miktarı ortalama 1464.67 ± 14.0 mg/100 gr. Miyokard dokusu olarak bulunmuştur (Tablo 16).

Hastalar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Ort±SE
Myk.Glkj.	785	1470	1730	1220	580	1970	1810	2150	1790	740	1400	1740	2130	615	1840	1464.67±14.0
mg/100 gr.																

Tablo 16. İkinci Grupta Aortik Kross Klempten Ortalama 12.9 ± 0.4 dakika sonra Miyokard Dokusu Glikojen Miktarı.

Kısaltmalar

Myk.Glkj. : Miyokard Glikojeni
Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Bu grupta postoperatif devrede düşük debi ve disritmi görülmeyen 13 hastanın miyokardiyal glikojen miktarı ortalama 1598.08 ± 126.5 mg/100 gr. Myk.Dk. dur. (Tablo17).

Hastalar	1	2	3	4	6	7	8	9	10	11	12	13	15	Ort±SE
Myk.Glkj.	785	1470	1730	1220	1970	1810	2150	1790	740	1400	1740	2130	1840	1598.08±126.5
mg/100 gr														

Tablo 17. İkinci Grupta Postoperatif Komplikasyon Görülmeyen 13 Hastanın Miyokardiyal Glikojen Değerleri.

Kısaltmalar

Myk.Glkj. : Miyokard Glikojeni
Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Bu guruptaki birisi düşük debi diğeri hızlı ventriküler cevaplı iki hastanın miyokardiyal glikojen miktarları ortalaması 597.5 ± 17.5 mg/100 gr. miyokard dokusu bulunmuştur (Tablo 18).

Hastalar	5	14	Ort±SE
Myk.Glkj.	580	615	597.5 ± 17.5
(mg/100 gr.MykD)			

Tablo 18. İkinci Grupta Postoperatif Komplikasyon Gelişen 2 Hastada Miyokardiyal Glikojen Düzeyleri.

Kısaltmalar

Myk.Glkj. : Miyokard Glikojeni
Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

BULGULARIN DEGERLENDİRİLMESİ

iki grup arasında preoperatif bulgular yönünden yapılan karşılaştırmada:

- Yaş
- Cins
- Kardiyak Performans (NYHA)
- Açlık Kan Şekeri
- Hemodinamik Parametreler
 - . SAB
 - . PCWP
 - . CI

ve total kross-klomp süresi ile papiller adele iskemi süresi arasında istatistiksel farklılık bulunamamıştır (Tablo 19).

PARAMETRELER	BULGULAR Ort±SE		P
	Grup I	Grup II	
Yaş	32.2±2.8	33.8±2.0	> 0.05
Cins (Kadın/Erkek)	11/4	10/5	> 0.05
NYHA (Gr II/Gr IV)	13/2	12/3	> 0.05
AKŞ (% mg)	95.6±2.8	97.0±2.5	> 0.05
SAB (mm Hg)	97.6±2.9	96.3±2.6	> 0.05
PCWP (mm Hg)	26.6±1.6	26.2±1.4	> 0.05
CI (L./dk/m ²)	2.2±0.6	2.3±0.7	> 0.05
PAİS (dk.)	11.8±0.3	12.9±0.4	> 0.05
Tot.K.K.S.(dk.)	54.0±2.4	56.0±2.2	> 0.05

Tablo 19. iki grup arasında preoperatif parametrelerin karşılaştırılması.

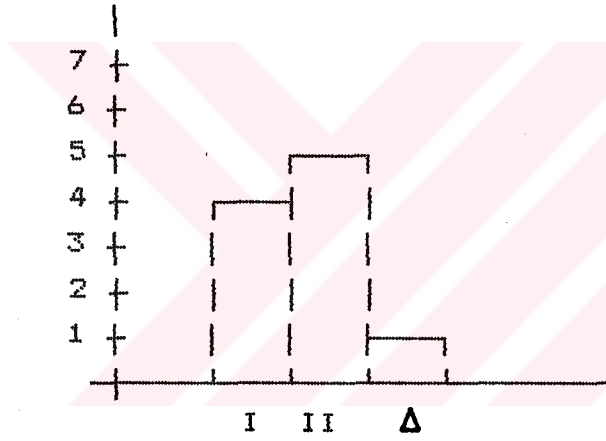
Kısaltmalar

- NYHA : Newyork Kalp Cemiyeti Sınıflandırması
 AKŞ : Açlık Kan Şekeri
 SAB : Sistolik Arter Basıncı
 PCWP : Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
 CI : Kardiyak indeks
 PAİS : Papiller Adele iskemi Süresi
 Tot.K.K.S.(dak) : Total Kros Klomp Süresi
 Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Kontrol grubu ile (Grup I) preoperatif GIK infüzyonu yapılan grup arasında (Grup II) preoperatif (Anestezi öncesi) serum potasyum değerleri yönünden anlamlı farklılık bulunmuştur ($P < 0.05$) (Tablo 20).

K ⁺ (mEq./L)	Ort ± SE	Fark (Δ)	P
Grup I (n=15)	4.0±0.1	1.0±0.6	< 0.05
Grup II (n=15)	5.0±0.7		

K⁺ ("m.Eq)



Tablo 20. İki Grup Arasında Preoperatif Ortalama K⁺ değerlerinin karşılaştırılması.

Kısaltmalar

K⁺ : Serum Potasyum

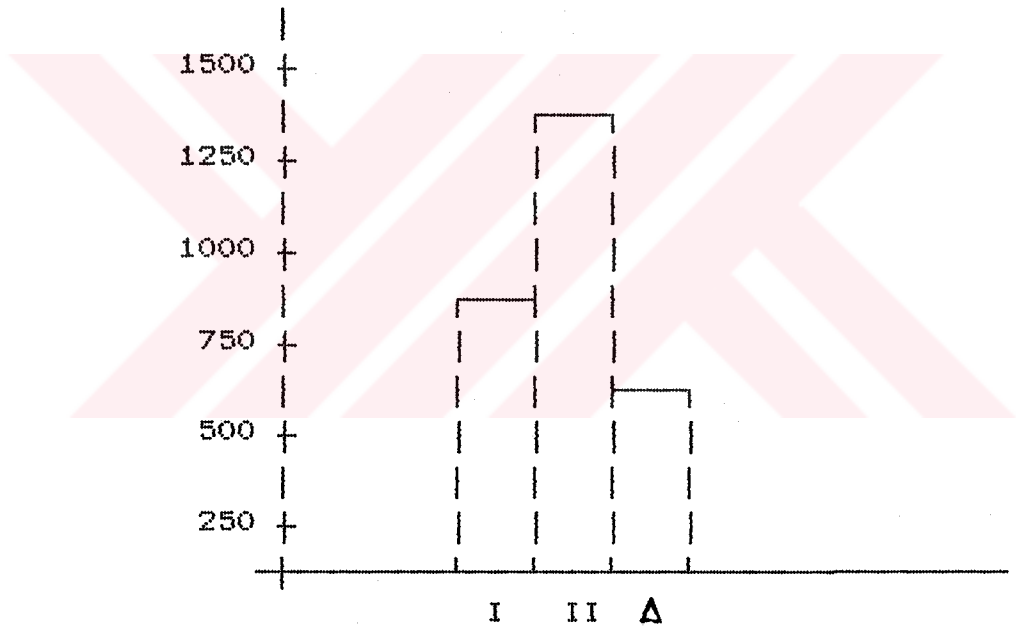
Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Grup I ve grup II arasında ortalama miyokardiyal glikojen miktarı karşılaştırıldığında grup II lehine anlamlı farklılık bulunmuştur ($P < 0.05$) (Tablo 20).

Myk Glkj. (mg/100 gr.Myk.dok)	Ort \pm SE	Fark (Δ)	P
Grup I (n=15)	790.33 \pm 47.1		
Grup II (n=15)	1464.97 \pm 14.0	674.64 \pm 33.1	< 0.05

Myk Glkj.

(mg/100 gr.Myk.dok)



Tablo 21. İki Grup Arasında Preoperatif Ortalama miyokardiyal glikojen miktarlarının karşılaştırılması.

Kısaltmalar

Myk Glkj : Miyokardiyal Glikojen

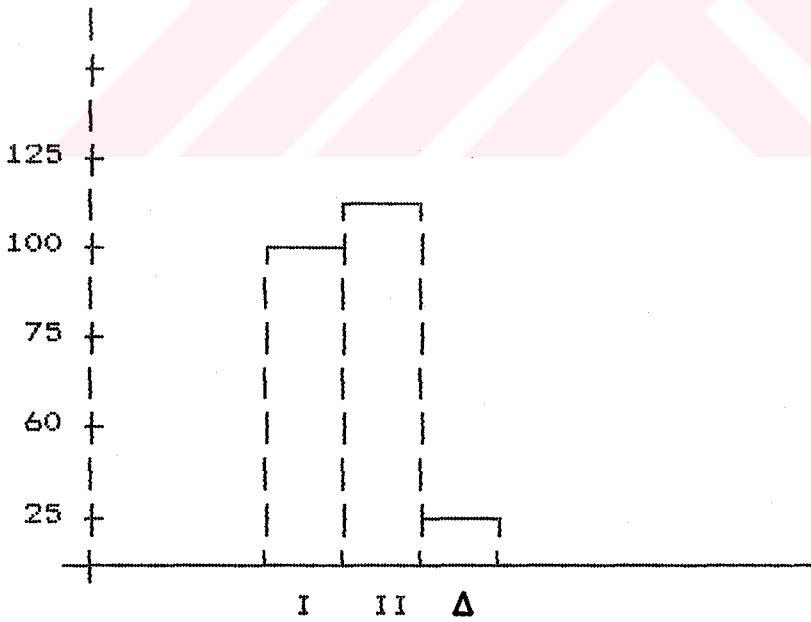
Ort \pm SE : Ortalama \pm Standart Hata

Postoperatif hemodinamik parametreler açısından yapılan karşılaştırmada Grup I ve Grup II arasında sistolik arter basıncı (SAB) ve pulmoner kapiller uç basıncı (PCWP) arasındaki farklar anlamsız bulunmuştur ($P>0.05$) (Tablo 22 ve 23). Kardiyak indeks açısından yapılan karşılaştırmada ise Grup II'de postoperatif ortalama değerleri grup I'den anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur ($P<0.05$) (Tablo 24).

Postoperatif hemodinamik parametrelere örnek olarak postoperatif 6 saatte yapılan ölçümler alınmıştır (Tablo 4 ve 12).

SAB (mm Hg)	Ort \pm SE	Fark (Δ)	P
Grup I (n=15)	93.6 \pm 4.1		
		8.7 \pm 0.1	> 0.05
Grup II (n=15)	102.3 \pm 4.0		

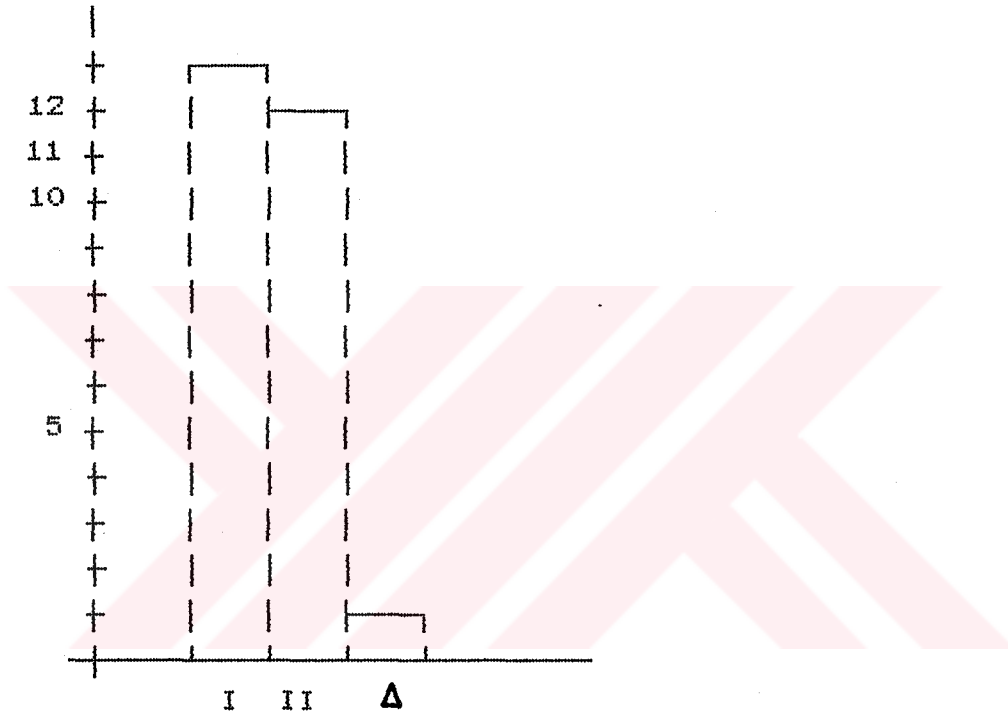
SAB (mm Hg)



Tablo 22. İki Grup Arasında Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Farkları

PCWP	Ort \pm SE	Fark (Δ)	P
Grup I (n=15)	12.6 \pm 0.9	0.9 \pm 0.3	> 0.05
Grup II (n=15)	11.7 \pm 0.6		

PWCP (mmHg)



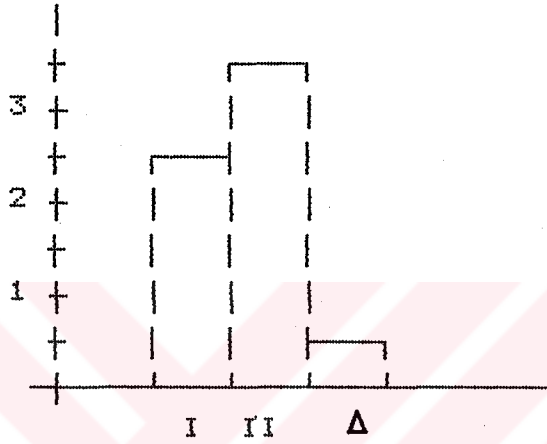
Tablo 23. İki Grup Arasında Postoperatif Pulmoner Kapiller Uç Basıncı Farkları.

Kısaltmalar

- SAB : Sistolik Arter Basıncı
 PCWP : Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
 Ort \pm SE : Ortalama \pm Standart Hata

CI (L./dk./m ²)	Ort ± SE	Fark (Δ)	P
Grup I (n=15)	2.5±0.1	0.6±0.8	< 0.05
Grup II (n=15)	3.1±0.9		

CI (L/ dk./m²)



Tablo 24. İki Grup Arasında Preoperatif Kardiyak İndeks Farkları.

Kısaltmalar

CI : Kardiyak İndeks
Ort±SE : Ortalama ± Standart Hata

Postoperatif devrede Grup I'deki 15 hastanın 11'inde Grup II'deki 15 hastanın ise 2'sinde inotropik destek ve antiaritmik ajanlara gerek duyulan düşük kalp debisi veya disritmiler* görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel yönden anlamlıdır (P < 0.05) (Tablo 25).

* Sık gelen ventriküler ektopik vurular. Hızlı ventriküler cevaplı atriyal fibrilasyon ve supraventriküler taşikardiler.

Komplikasyon	Grup I (No=15)	Grup II (No=15)	P
D K D	5	1	> 0.05
D R	4	1	> 0.05
D K D + D R	2	---	> 0.05
Total	11	2	< 0.05

Tablo 25. Postoperatif Devrede Görülen Komplikasyonlar.

Kısaltmalar

- D K D : Düşük Kalp Debisi
D R : Disritmi
D K D + D R : Düşük Kalp Debisi ve Disritmi

Grup I ve grup II'deki postoperatif erken dönemde çıkan komplikasyonlar tek tek karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Ancak toplam komplikasyonlar değerlendirildiğinde aradaki fark anlamlıdır ($P < 0.05$) (Tablo 25). Böyle bir sonuç ise her iki gruptaki hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

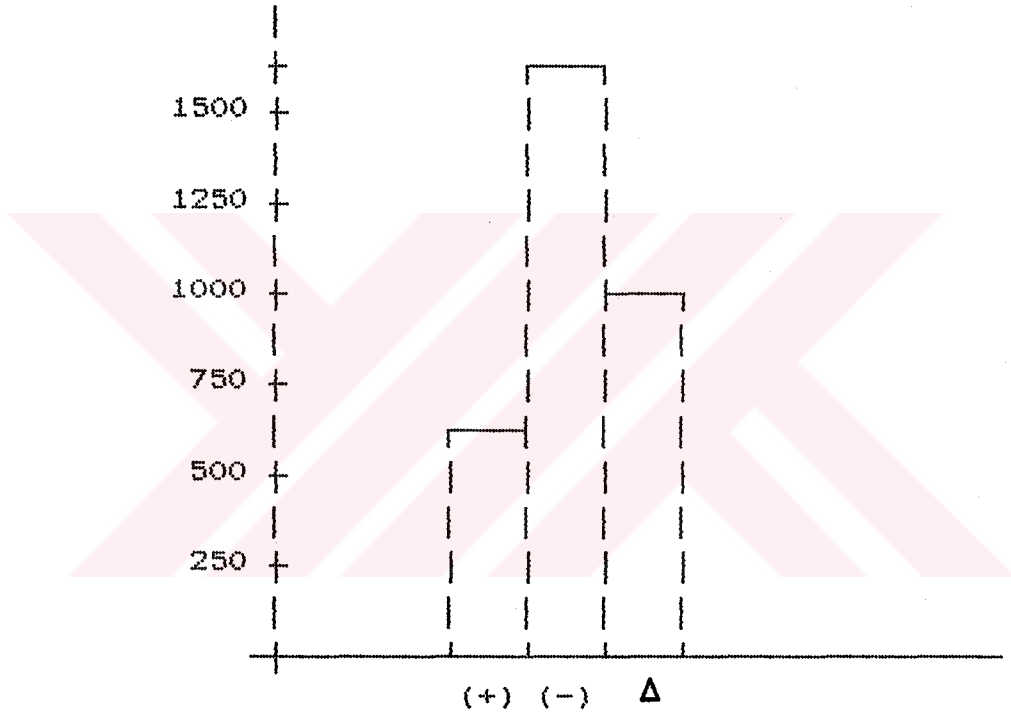
Grup I'de postoperatif komplikasyon görülen 11 hastada ortalama miyokardiyal glikojen düzeyi 707.2 ± 33.2 mg/100 gr. myk.Dk. iken komplikasyon görülmeyen 4 hasta da bu miktar 1018.7 ± 78.6 'dır (Tablo 8 ve 9). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$) (Tablo 26).

* inotropik destek gerektiren düşük debi ve/veya antiaritmik gerektiren disritmiler

Myk Glkj. (mg/100 gr.Myk.D.O)	Ort \pm SE	Fark (Δ)	P
Klks.(+) (n=2)	597.5 \pm 17.5		
Klks.(-) (n=13)	1598.0 \pm 126.5	1000.5 \pm 109.0	P <0.05

Myk Glkj.

(mg/100 gr.Myk.D.O)



Tablo 26. İkinci Grupta Postoperatif Komplikasyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında miyokardiyal glikojen değerleri.

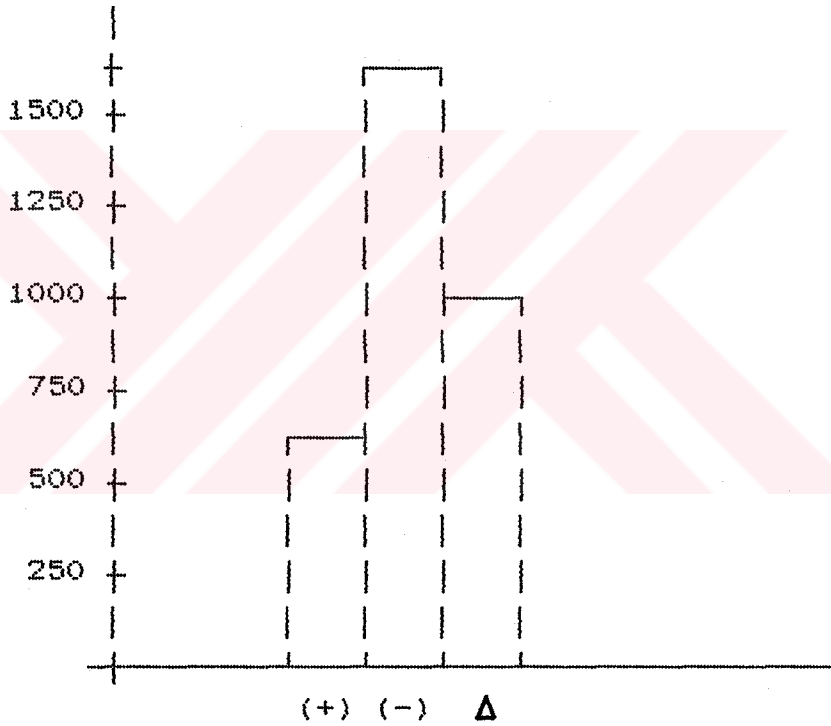
Kısaltmalar

- Myk.Glkj. : Miyokardiyal Glikojen
 Klks (+) : Komplikasyon Görülen
 Klks (-) : Komplikasyon Görülmeyen
 Ort \pm SE : Ortalama \pm Standart Hata

Grup II'de postoperatif komplikasyon* görülen iki hastada da ortalama miyokardial glikojen düzeyi 597.5 ± 17.5 , komplikasyon görülmeyen 13 hastada ise 1598.0 ± 126.5 bulunmuştur (Tablo 17 ve 18). Bu fark istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$) (Tablo 27).

Myk Glkj. (mg/100 gr.Myk.D.)	Ort \pm SE	Fark (Δ)	P
Kıks.(+) (n=2)	597.5 ± 17.5	1000.5 ± 109.0	P < 0.05
Kıks.(-) (n=13)	1598.0 ± 126.5		

Myk Glkj.
(mg/100 gr.Myk.D.)



Tablo 26. İkinci Grupta Postoperatif Komplikeşyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında miyokardial glikojen değerleri.

Kısaltmalar

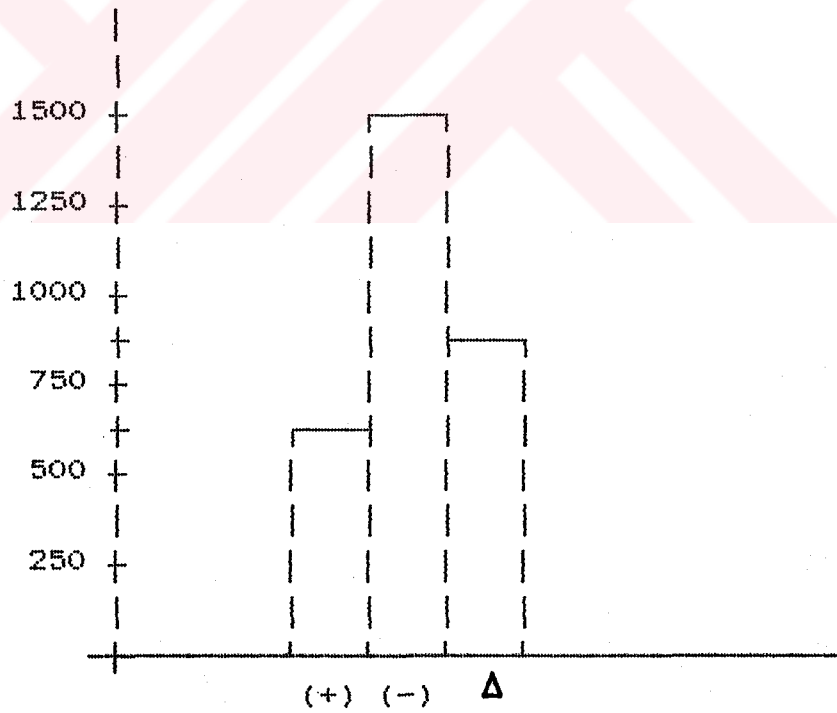
Myk.Glkj. : Miyokardiyal Glikojen
 Kıks (+) : Komplikeşyon Görülen
 Kıks (-) : Komplikeşyon Görülmeyen
 Ort \pm SE : Ortalama \pm Standart Hata

* inotropik destek gerektiren düşük debi ve/veya antiaritmik gerektiren disritmiler

Her iki gruba ait komplikasyon görülen ve görülmeyen hastalar bir arada dikkate alındığında; Grup I'de 11, Grup II'de 2 olmak üzere toplam 13 hastada postoperatif komplikasyon görülmüştür. Bu 13 hastaya ait miyokardial glikojen miktarı ortalama 690.38 ± 30.2 mg./100 gr. miyokard dokusu, komplikasyon görülmeyen 17 hastaya ait aynı değerler ise 1461.76 ± 115.0 mg./100 gr. miyokard dokusu olarak tespit edilmiş, aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$) (Tablo 28).

Myk Glkj. (mg/100 gr.Myk.D.)	Ort \pm SE	Fark (Δ)	P
Klks.(+) (n=13)	690.38 ± 30.2	771.38 ± 84	< 0.05
Klks.(-) (n=17)	1461.76 ± 115.0		

Myk Glkj.
(mg/100 gr.Myk.D.)



Tablo 28. Her iki Grupta Komplikasyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında miyokardial glikojen değerleri.

Kısaltmalar

- Myk.Glkj. : Miyokardiyal Glikojen
 Klks (+) : Komplikasyon Görülen
 Klks (-) : Komplikasyon Görülmeyen

TARTISMA

Glikojenin, karaciğer ve kalp gibi hayati öneme sahip organların beslenme durumunun bir göstergesi olduğu kadar, stres sırasında uzun vadeli enerji substratı olduğu bilinmektedir (104). Kardiyak anoksi sırasında ATP yapımı ve glikoliz için kalp glikojeni önemli bir kaynaktır (5,82).

Tabiat en çok akut anoksik strese maruz kalan doku ve canlılarda en yüksek kardiyak glikojen seviyelerini sağlamıştır (9,35) (Balık, su kaplumbağası, gelişmekte olan fetus ve yenidoğan memeliler gibi). Dawes ve arkadaşları kalp glikojen konsantrasyonları ile yeni doğan ve anoksiye maruz kalan hayvanların tahmini yaşam süreleri arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (29).

Yükseltilmiş glikojen seviyelerinin anoksik strese kalbin toleransını arttırdığı gösterilmiş olup; kardiyak anoksi anında glikojen ve buna bağlı ATP üretiminin artması, anoksida miyokardın glikojeni enerji kaynağı olarak kullandığını ortaya koymaktadır. Bu aşamada anaerobik enerji üretimi on kat artmakla beraber, bu hücre bütünlüğünü korumak için yeterli olmaz. Çünkü net ATP kazancı düşüktür (93). O halde serbest enerji substrat düzeyini arttırarak gerekli kaynağı sağlayabilir ve iskemi süresini, kardiyopleji solüsyonu ve soğutma yardımı ile 2-2.5 katına kadar uzatabiliriz (14, 20, 56).

Anaerobik ortamda miyokardın kullanılabilir enerji kaynağı olan glikojenin kalbi korumadaki rolü ortaya konulduktan sonra, yapılan çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda, miyokardiyal glikojen düzeyini arttırma yoluna gidilmiştir. Bu amaçla laboratuvar çalışmalarında; β reseptör blokerleri katekolaminler, kortikosteroidler, growthhormon, aminoasitler, krebs siklusu ara ürünleri kullanılmıştır (2, 18, 28, 61, 62, 81, 97). Ancak bunların

klirik öneminin olup olmadığı konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bununla beraber bazı açık kalp cerrahisi hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda miyokardiyal glikojen düzeyinin; Glikoz-insulin-Potasyum (GIK) solüsyonu verilerek veya hastaların diyetinde yapılacak basit değişikliklerle arttırılabileceği gösterilmiştir (47, 54, 59, 66, 75, 80, 101).

Lolley ve arkadaşları koroner arter hastalığı olan 117 vakada yaptıkları çalışmada, normal diyet alan grupta 100 gr miyokard dokusunda 750 mg glikojen tespit ederken, ameliyattan 12 saat önce GIK almaya başlayan grupta 1208 mgr, 3 gün yağlı diyet ve ameliyattan 12 saat önce GIK almaya başlayan grupta ise ortalama 1516 mgr glikojen bulmuşlardır (66).

Yine Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde yapılan bir çalışmada kontrol grubunda 100 gr miyokard dokusunda 700 mg glikojen bulunurken ameliyattan 12 saat önce GIK alan grupta 1229 mgr, 3 gün yağlı diyet ve preoperatif 12 saat boyunca GIK alan grupta ise ortalama 1712 mgr bulunmuştur (59).

Bizde yaptığımız çalışmada kontrol grubunda 100 gr miyokard dokusunda ortalama 790 mg glikojen bulduk (Tablo 7). Bulduğumuz değer diğer yapılan çalışmalarda bulunan değerlere yakınlık gösteriyordu ancak GIK grubunda bizim bulduğumuz değer daha yüksek olup 100 gr miyokard dokusunda 1464 mgr glikojen içeriyordu (Tablo 16). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı $P < 0.05$ (Tablo 21). Biz bunu hastalarımıza verdiğimiz GIK solüsyonunun içeriği ve veriliş süresine bağladık. Biz GIK solüsyonumuzu, 1 ml/kg/saat olacak şekilde 24 saatte gönderirken solüsyonumuzu 1000 cc % 20 dekstroz, 40 ünite kristalize insulin 1 mEq/kg KCl oluştuyordu. Halbuki Lolley ve Hacettepe grubu GIK solüsyonlarını 12 saatte gönderirken Lolley'in grubunda GIK solüsyonu 1000 cc % 10 dekstroz, 10 ünite kristalize insülin ve 45 mEq KCl içeriyordu.

Hacettepe grubunda ise GIK solüsyonu 1000 cc % 17.5 dektröz, 10 ünite kristalize insülin ve 20 mEq KCl içeriyordu.

Yukarıda özetlediğimiz kantitatif çalışmaların yanı sıra kalitatif çalışmalarda yapılmıştır.

Iyenger ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada GIK verilen hastaların yapılan miyokard biyopsilerinde PAS boyama tekniğiyle Glikojen depolarının dolu olduğunu göstermişlerdir (47). Özyurda ve arkadaşlarıda, MVR(Mitral Kapak Replasmanı) yapılan 27 olguda aynı histokimyasal mikroskobik bulguları elde etmişlerdir (83).

Miyokardiyal glikojen düzeyininin yağdan zengin diyetle veya GIK solüsyonuyla artışını şu şekilde açıklayabiliriz: Yağdan zengin diyet alan hastalarda; yağ asitlerinin kan düzeyi artışına bağlı olarak , Aasetil-koA/koA oranı artmakta bu ise sitrat konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Artmış olan sitrat, fosfofruktokinazı inhibe etmekte dolayısıyla glikoliz durmakta ve glikojen miktarı artmaktadır (2, 76, 87). GIK solüsyonunun verilmesiyle ise glikozun taşınma eşiği % 60 mg'dan % 10 mg'a düşmekte ve hücre içi glikoz alımı % 30 artmaktadır (33, 87). Bir yandan hücre içi glikoz düzeyi artarken, diğer yandan insulinin glikojen sentetaz'ı uyarması ve fosforilaz enzimini bloke etmesi, miyokardiyal glikojen düzeyinin artışını açıklamaktadır (76, 86, 89).

Lolley ve Kay yaptıkları Laboratuar çalışmalarında GIK solüsyonunun verilme süresinin önemini vurgulamışlardır ve iskemik arrest öncesi verilen GIK solüsyonunun yeterli miyokardiyal koruma sağlamadığını göstermişlerdir. Bunuda verilen glikozun miyokard tarafından kısa sürede metabolize edilememesiyle açıklamışlardır. Yine aynı şekilde osmotik ve metabolik nedenlerle kardiyoplejik solüsyonlara insulin ve glikoz eklenmeside etkili olmamıştır. Çünkü iskemi

anında ATP mevcut intrasellüler glikojenden çok daha kolay yapılmaktadır (1, 13, 64).

Arttırılmış miyokardiyal glikojen düzeylerinin miyokardiyal etkisi yapılan deneysel ve kliniksel çalışmalarla gösterilmiştir. Hewitt, Lolley ve Adrouny köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda; miyokardiyal glikojen düzeyi yüksek olan kalplerin miyokardiyal glikojen düzeyi düşük olan kalplere göre 30 dakikada iskemi sonrası; daha çok glikojen tükettiğini ve laktik asit ürettiğini buna paralel olarak ventrikül fonksiyonlarının çok daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır (42, 43).

Scheuer ve Stezoskide izole rat kalplerinde yaptıkları çalışmalarda, başlangıç glikojen depoları daha yüksek olan grubun glikojenolisiz hızının kontrol grubuna göre 3 kat hızlı olduğunu ve glikojeninin laktik asit üretimiyle ilişkili olduğunu açıkladılar. Glikojenden zengin kalplerde ventrikül fonksiyonlarının çok daha iyi olduğunu belirttiler (94, 102).

Yapılan çok çeşitli laboratuvar çalışmalarını sonrasında Lolley ve arkadaşları iskemik kalp hastalığı olan ve koroner bypass cerrahisi uygulayacakları 117 hastadan bazılarını GIK ve yağdan zengin diyet vererek miyokardiyal glikojen düzeyini yükselttiler. Miyokardiyal glikojen düzeyi yüksek olan hastalarda; vazopressör bağımlılığının, disritminin, mekanik destek gereksiniminin anlamlı olarak az olduğunu gösterdiler (66). Aynı şekilde Oldfield ve arkadaşları da mitral kapak replasmanı yaptıkları 43 olguda miyokardiyal glikojen düzeyi yüksek olan olguların miyokardiyal glikojen düzeyi düşük olan olgulara göre; postoperatif dönemlerin daha az komplikasyonlu olduğunu belirttiler (76).

Özyurda ve arkadaşları miyokardiyal glikojen depoları dolu olan olgularda postoperatif dönem kardiyak parametrelerinin daha iyi olduğunu yayınladılar (83).

Bizim de mitral kapak replasmanı yaptığımız ve preoperatif dönemde GIK verdiğimiz 15 olguluk deney grubundan bir olgumuz postoperatif erken dönemde düşük debi nedeniyle inotropik ajan desteğine, 1 olgumuzda hızlı ventriküler cevaplı atrial fibrilasyon nedeniyle antiaritmik ilaç desteğine ihtiyaç gösterdi (Tablo 14). Oysa kontrol grubundaki 5 hastamız inotropik desteğe ihtiyaç gösterirken 4 hastamız antiaritmik desteğe 2 hastamızda antiaritmik ve inotropik desteğe ihtiyaç gösterdiler (Tablo 5). Erken postoperatif dönemde görülen komplikasyonlar arasındaki fark anlamlı olup $P < 0.05$ olarak bulundu (Tablo 25).

Gerek I.grupta gerekse II. grupta postoperatif erken dönemi komplikasyonlu seyreden hastaların miyokardiyal glikojen değerleri ortalaması normal değerlerin altındaydı (Tablo 26-27-28).

Tablo 22-23-24'ü incelediğimizde erken postoperatif dönemde 6'ncı saatte sistolik arter basıncı ve pulmoner kapiller uç basıncı ortalamalar arasında önemli bir fark olmadığı, kardiyak indeks ortalamasının ise GIK alan II'nci grupta anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Ancak I'nci gruptaki hemodinamik değer ortalamaları 6'ncı saatte normal sınırlardaydı. bu uygulanan tedavinin olumlu etkisi olarak kabul edilmelidir.

Bu çalışmaların ışığı altında açık kalp cerrahisi öncesi enerji substratı artırılmış olan kalplerin anoksik strese ve operatif manipülasyonlara dayanıklılığının iyi olduğunu söyleyebiliriz.

Hewitt, Russell ve Bloom bunu; artırılmış glikojen depolarının; proteine bağlı glikojene göre kütle kimyasal etkisi ile glikoliz için daha uygun bir kaynak olduğunu belirterek açıklamışlardır (32, 42, 92).

Biz GIK grubundaki hastalarımızın erken postoperatif dönemdeki olumlu seyrinin artmış miyokardiyal glikojenin bir sonucu olduğunu kabul etmekle beraber insülin ve potasyumun diğer metabolik etkilerininide göz önünde bulundurmamanın yararlı olacağı kanısındayız.

Çünkü yapılan deneysel çalışmalarda GIK'ın anoksiye maruz kalan kalplerde; plazma membranından yeni miyofibrillerin oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiştir (100). Onishi ve Gudbjarnason yaptıkları ayrı çalışmalarda iskemik miyokardiyumda GIK infuzyonun protein sentezini stimüle ettiğini göstermişlerdir (36, 77, 78).

insulin glikojenesis ve glikolizde rol oynadığı kadar öte yandan aynı zamanda Lipolizi bloke etmekte, protein ve enzim sentezini arttırmakta ve direkt olarak CAMP düzeyini düşürerek ATP depolarının artışında rol oynamaktadır (4, 5, 6, 25, 31, 39, 76). Ayrıca insülin hücre içine potasyum alımını arttırmakta bu ise membran repolarizasyonunu düzeltmektedir (42, 46). Hücre içi artmış enerji depolarına bağlı olarak Na-K Pompası daha etkili çalışmakta K'un membran potansiyeline olumlu etkisine katkıda bulunurken artmış ekstrasellüler potasyum konsantrasyonu transmembran gradiyeni düşürerek bunu sağlamak için gerekli enerji gereksinimini azaltmaktadır ki bizim GIK grubunda serum potasyum değeri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 20).

Preoperatif dönemde verilen GIK solüsyonunun tüm bu olumlu etkilerine karşın neden bazı hastalarımızda miyokardiyal glikojen düzeyi düşük kalmış ve komplikasyonlar çıkmıştır (Tablo 18-25). Bunun açıklanmasını şu şekilde yapabiliriz. Glikojenin artış mekanizması birazda miyokardiyumun simultane olarak insulinin glikojen sentezini başlatıcı etkisine cevabına bağlıdır. Yağ asitleri gibi alterne yakıtların alımının artması ve laktatın glikolizi inhibe etmeside rol oynar. Muhtemelen farklı durumlarda serbest yağ asitleri , laktat ve insulinin glikoz alımını

artırıcı rolü farklıdır. GIK yokluğunda yüksek bir kardiyak glikojen içeriği ise glikozun CO₂'ye dönüşümünü inhibe eden , dolaşan serbest yağ asitlerinin seviyesinin yüksek olması ile açıklanabilir (76) (Tablo 9).

GIK solusyonu verilen hastalarda pulmoner konjesyon, hipoglisemi, tromboflebit gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilceği bildirilmekle beraber biz olgularımızda bir komplikasyonla karşılaşmadık (91).

SONUÇ

Preoperatif devrede 24 saat süre ile GIK solüsyonu infuzyonu yapılan hastalarda preoperatif serum potasyum ve miyokardiyal glikojen düzeyleri, kontrol grubuna göre, belirgin şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Bu gruptaki hastaların erken postoperatif takiplerinde; kardiyak indeks ve postoperatif komplikasyonlar (düşük debi ve ventriküler disritmi) açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık tesbit edilmiştir ($p < 0.05$).

Her iki gruba ait hastalarda postoperatif komplikasyon görülen hastalarla bu komplikasyon görülmeyen hastalar arasında miyokardiyal glikojen düzeyinde çok belirgin farklılık vardır ($p < 0.05$).

Bu bulgulara göre preoperatif tedbirlerle yükseltilecek serum potasyum ve miyokardiyal glikojen düzeyleri açık kalp cerrahisi sırasındaki kaçınılmaz "miyokardiyal iskemi" süresince miyokardı koruyucu etki yapmaktadır.

ÖZET

1- Romatizmal mitral kapak hastalığı nedeni ile valvül replasmanı yapılan 30 hasta iki grupta incelendi:

Gruplar;

a) Kontrol grubu

b) Preoperatif 24 saat süresince GIK infuzyonu uygulanan hastalar grubu şeklinde ayrıldı.

2- Grup II'de preoperatif potasyum ve miyokardiyal (papiller adele) glikojen düzeyleri Grup I'de belirgin şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

3-Hemodinamik parametreler yönünden yapılan incelemede erken postoperatif kardiyak indeks Grup II'de Grup I'dekinden anlamlı ölçüde yüksekti ($p < 0.05$).

4-Erken postoperatif komplikasyonlar (inotropik destek gerektiren düşük kardiyak debi ve antiaritmik ajan gerektiren disritmiler). Grup I'de Grup II'ye göre daha fazla görüldü (Sırası ile 11/15 ve 2/15) ($p < 0.05$).

5-Her iki grupta postoperatif erken dönemde komplikasyon görülmeyen hastalarda ortalama miyokardiyal glikojen düzeyi 1461.7 ± 115 mg/100 gr miyokard dokusu iken komplikasyon görülen hastalarda 690.3 ± 30.2 mg/100 gr miyokard dokusu olarak bulundu. Fark istatistiksel yönden anlamlıdır ($p < 0.05$).

6-Sonuc olarak preoperatif 24 saat süre ile GIK infuzyonu uygulaması açık kalp cerrahisi sırasında miyokardı koruyucu etki göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Abel R.M, Fischer JE, Buckley MJ, Barnett GO, Austen WG. Malnutrition in cardiac surgical patients. Result of a prospective, randomized evaluation of early postoperative parenteral nutrition. Arch.Surg 111: 45-50, 1976.
2. Adrouny, G. A .: Differential patterns of glycogen metabolism in cardiac and skeletal muscles, Am. J. Physiol. 217: 686, 1969.
3. Akgün N., Boşaltım,Dolaşım, Sindirim Fizyolojisi. Ege Ü. Matbaası, 4. Baskı, 1972, S: 119.
4. Allison SP:Changes in insulin secretion during open heart surgery. Br J Anaesth 43: 138-143, 1971.
5. Apstein CS : Metabolic influences upon hypoxic cardiac function. Effect of glucose and glycolysis on contractility. Coronary Artery Medicine and Surgery. Concepts and Controversies, JC Norman,ed. Newyork,1975, Appleton-Century-Crofts, pp.150-155.
6. Archer LT,Beller BK,Drake JK, Whitsett TL, Hinshaw LB: Reversal of myocardial dysfunction in endotoxin shock with insulin. Can J Physiol Pharmacol 56:132-138, 1978.
7. Berne RM, Rubio R. Adenine nucleotide metabolism in the heart. Circ Res 1974:34:III 109-20.
8. Bhagavan N.V. Biochemistry A Comprehensive Review 1974 J.B. Lippincott Company.
9. Bing O.H.L., Tolerance of isolated heart muscle to hypoxia. Am. J. Physiol. 223: 1481-1485, 1972.

10. Bing R.J. : Metabolic activity of the intact heart Am. J. Med. 30: 679, 1961.
11. Bing, R.J.: Metabolic studies on the human heart in vivo Am. J. Med. 15: 284, 1953.
12. Bing, R.J.: Cardiac metabolism. Physiol. Rev. 45: 171, 1965.
13. Blackburn GL, Gibbons GW, Bothe A, Benotti PN, Harken DE, McEnaney TM: Nutritional support in cardiac cachexia. J Thorac Cardiovasc Surg 73:489-496, 1977
14. Bozer Yüksel, Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. 127-161 Cilt 1. 1985. Ayyıldız Matbaası.
15. Bozer Yüksel, Koroner Kardiyoloji., Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. 829-855. Cilt 2. 1985 Ayyıldız Matbaası
16. Braunwald, E. (Ed.): Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. W.B. Saunders Co. 1984. 1235-1262.
17. Braunwald, E. Sahel B.E. : Coronary Blood flow and myocardial ischemia in; Heart Disease Edited by Eugene Braunwald P: 1279-1308, 1980 ders Co. 1984. Philadelphia-London- Toronto.
18. Bray, G.A., and Goodman, H.M.: Studies on cardiac glycogen in normal and thyroidectomized rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125: 1310. 1967.
19. Brazier, J. Hottenrott, C.E., Buckberg, G.D.: Noncoronary collateral myocardial blood flow. Ann. Thorac. Surg. 19: 426, 1975.
20. Bretschneider JH, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckerman PG: Myocardial resistance and tolerance to ischemia. Physiological and biochemical basis. J Cardiovasc Surg 16:241-260, 1975.

21. Burn J, Williams WDC: The effect of insulin glucose administration in fulminant hepatic failure. Intensive Care Med 4 : 133-136. 1978.
22. BSCS Committee Blue Series Colorado Univ. Modern Biology, p. 61, 1968.
23. BSCS Committee Blue Series Colorado Univ. Modern Biology, p. 84, 1968.
24. BSCS Committee Blue Series Colorado Univ. Modern Biology, p. 88, 1968.
25. Calva, E., Nuijica, A., Bisteniu, A., Sodi-pallares, D.: Oxidative phosphorylation in cardiac infarct Effect of glucose-KCL-Insulin Solution: Am.J. Physiol. 209-371., 1965.
26. Conn, Eric, E., Stumpf, P.K. Outlines of Biochemistry, 2 nd Ed., John Wiley Sons. Inc., 1966.
27. Cornblath, M., Randle, P.J., Permeggiari, A. and Morgan, H.E.: Regulation of glycogenolysis in muscle: Effects of glucagon and anoxia on lactate production, glycogen content and phosphorylase activity in the perfused rat heart. J. Biol Chem. 238: 1952-1997, 1963.
28. Daw, J.C., Lefer, A.M., and Berne, R.M.: Influence of corticosteroids on cardiac glycogen concentration in the rat. Circ. Res. 22:639, 1968.
29. Dawes, G.S., Mott, J.C., and Shelley, H.J.: The importance of cardiac glycogen for the maintenance of life in fetal lambs and newborn animals during anoxia, J. Physiol. (Lond.) 146: 516, 1959.

30. Devlin T.M. Textbook of Biochemistry with clinical correlations Copyright 1986. by John Wiley Sons., Inc.
31. Eulogio E. Martinez, Jaime S. Telles, Taina L.R. Martinez, Oscar P., Rogerio F, Joao L.V. Hermann, Everaldo N. Lamounier, Angelo A. De Paola, Caio R.C., Auriemo and John A. Ambrose: The Effects of Glucose on Myocardial Substrate Utilization in Acute Myocardial Infarction or Angina Pectoris. The American Jour. of. Cardiology November 1. 1987. Vol. 60. N:13. 947-951.
32. Flear CTG, Bhattacharya SS. Nandra GS: Cellular exchanges and happenings after injury and in the critical ill, Nutritional Aspects of Care in the Critical III, JR. Richards, JM. Kinney, eds., Edinburgh, 1977. Churchill Livingstone, pp 195-224.
33. Fisher, R.B. : The mechanism of the uptake of sugars by the rat heart. J. Physiol. 158. 73, 1961.
34. Friedberg, C.K.: Disease of the heart. W.B. Saunders Co., Philadelphia, and London. Third Edition. 1967 p. 203.
35. Gelli MG, Enhorning G, Hultman E, Bergstrom J: Glucose infusion in the pregnant rabbit and its effect on glycogen content and activity of foetal heart under anoxia. Acta Paediatr Scand 57: 209-214, 1968.
36. Buddjarnason S, Fenton JC, Wolf PL, Bing RJ: Stimulation of reparative processes following experimental myocardial infarction. Arch. Intern Med. 118.33-40, 1966.

37. Guyton. A.C.: Fizyoloji Cilt 3 Sayfa 171-188. Güven Kitapevi Yayınları Ankara 1978.
38. Haider W. Benzer H, Schutz W. Wolner E: Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply. J. Thorac Cardiovasc Surg. 88: 294-300, 1984.
39. Haider W. Benzer H. Coraim F, Wolner E: Hemodynamic effect of an acute parenteral alimentation (APA) with glucose and insulin (abstr). Crit. Care Med. 9 : 218, 1981.
40. Harrison: Principles of Internal Medicine. Mc.Graw-Hill, 1974, p. 397-407.
41. Henry, F.D. Sobel, B.E., Brounwald, E.: Protection of hypoxic guinea pig hearts with glucose and insulin Am.J.Physiol. 226-390, 1974.
42. Hewitt, R.L, Loley D.M, George A. Adrouny G.A, and Drapanas.T: Protective effect of myocardial glycogen on cardiac function during anoxia. Surgery. March. 1973. Vol 73 No:3 PP 444-453.
43. Hewitt, R.L, Loley D.M, George A. Adrouny G.A, and Drapanas.T: Protective effect of glycogen and glucose on the anoxic arrested heart. Surgery. January. 1974. Vol. 75. No: 1 pp.1-10.
44. Hiatt N, Sheinkopf JA, Warner NE: Prolongation of Survival after circumflex artery ligation by treatment with massive doses of insulin. Cardiovasc Res. 5:48-53. 1971.

- 45.S.M.Humphrey and R.N.Seelye: Improved functional recovery of ischemic myocardium by suppression of adenosine catabolism.
The Journal of Thorac. Cardiovac. Surg.84:16 - 22.
1982.
- 46.Ignacio Y.Christlieb, Richard E.Clark and Burton E.Sobel:
Three-hour preservation of the hypothermic globally ischemic heart with nifedipine.
Surgery, December 1981. Vol: 90. N:6 947-955.
- 47.Iyengar SRK. Charrette EJP, Iyengar CKS, et al:Myocardial glycogen in prevention of perioperative ischemic injury of the heart. Can J.Surg 19: 246-251.1976.
- 48.Jennings RB, Schafer J, Hill ML, Steenberger L.Reimer K,
Effects of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury, changes in cell volumn electrolytes, metabolic and ultrastructure . Circ Res 1985; 56: 262-78.
- 49.Jennings RB, Ganote CE, Structural changes in myocardium during acute ischemia. Circ Res 1974; 35:156-72.
- 50.Jennings RB, Reimer KA, Factors involved in salvaging ischemic myocardium. Effects of reperfusion of arterial blood. Circulation 1983; 68: 25-36.
- 51.John H.Ip, and Richard I.Levin; Myocardial preservation during ischemia and reperfusion American Heart Journal ., May 1988. Vol:115, No:5. 1094-1102.
- 52.Jolly SR, Kane WF, Bvailie MB, Abrams GD, Lucchesic BR.
Canine myocardial reperfusion injury.Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. Circ.Res.1984; 54: 277-85.

53. Jong de W. Cardioplegia and Calcium Antagonists: A Review
Ann. Thorac Surg. 42: 593-598. Mon. 1986.
54. Mark D. Kappelman, M.D. and Hewitt R.L.; Protection of the
Ischemic Heart with Energy Substrate and Potassium
during Cardiopulmonary Bypass. Surg. Forum. 25:
153-155. 1974.
55. Kevin H. Teoh., Donald A.G. Mickle, Richard D. Weisel, M.
Mindy Madonik, Joan Ivanov, Reginald D. Harding,
Alexander D. Romaschin and John C. Mullen:
Improving myocardial metabolic and functional
recovery after cardioplegic arrest.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1988; 95: 778-798.
56. Kirklin, J.W; Conti, V.R; Blackstone, E.H, Prevention
of Myocardial Damage During Cardiac Operations.
The New England Journal of Medicine Vol:301. No:3.
July 19. 1979. 135.141.
57. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow"
phenomenon after temporary coronary occlusion in
the dog. J. Clin Invest. 1974; 54: 1496-1502.
58. Knoll D. Achatzy A. Jelesijevic V. Hermanns B. Sina Kameliyat
Importance of preoperative myocardial glycogen
levels in human cardiac preservation.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78: 678-687, 1979.
59. Kobaner Mehmet, Düşük Kalorili diyetin Miyokard Glikojene
Etkisi. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim
Dalı. 1983.
60. Landymore, R.W. Marble A.E. Trillo A. Faulkner G. Mac
Aulay M.A. and Cameron, C : Prevention of Myocar-
dial Electrical Activity during Ischemic Arrest
with Verapamil Cardioplegia Ann. Thorac. Surg. 43:
534-38 May 1987.

61. Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AJ, Becker H. Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acids during reperfusion. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80:350-9.
62. Lazar HL, Burckberg GD, Manganaro AJ, Becker H, Maloney JV. Reversal of ischemic damage with amino acid substrate enhancement during reperfusion. *Surgery*. 1980; 88: 702-9.
63. Levin, J.H. *Clinical Cardiovascular physiology*, 883, 1976.
64. Lolley, DM, Ray JF, Meyers WO, Sheldon G, Sautter RD: Reduction of intraoperative myocardial infarction by means of exogenous anaerobic substrate enhancement. Prospective randomized study. *Ann. Thorac Surg* 26:515-524, 1978.
65. Lolley, D.M., and Hewitt, R.L: Proctive effect of glycogen and glucose on the anoxic arrested heart during cardiopulmonary bypass. *Surg. Forum* 23:145-147 1972.
66. Lolley, D.M, Meyers, W.O, Tewksbury, D.A: Importance of preoperative myocardial glycogen levels in human cardiac preservation. *J. Thorac. Cardiovasc Surg*. 78:678-687. 1979.
67. McDougal WS, Heimbürger S, Wilmore DW, Pruitt BA: The Effect of exogenous substrate on hepatic metabolism and membrane transport during endotoxemia. *Surgery* 84 : 55-61, 1978.

68. Merchant FJ, Feinberg H, Levitsky S: Sequential analysis of altered myocardial metabolism and contractility induced by normothermic arrest and reperfusion. *J. Surg Res.* 16: 153-161. 1974.
69. Rowetto, M.J, Whitmer, J.T, Neely, J.R: Comparison on the Effects of Anoxia and Whole Heart Ischemia on Carbonhydrate Utilization in Isolated Working Rat Hearts. *Circulation Research*, Vol. XXXII. June 1973. 699-710.
70. Morgan, H.E., Henderson, M.J., Regen, D.M., and Park C.R.: Regulation of glucose uptake in muscle : I. Effects of insulin and anoxia on glucose transport and phosphorylation in the isolated, perfused heart of normal rat. *J. Biol. Chem.* 236: 253-261, 1961.
71. Montgomery, R., Dryer, R.L., Conway, T, and Spector, A.A. *Biochemistry : A case oriented approach, 2nd Edit* The C.V. Mosby Company, 1977.
72. Netter F.H. *Biochemistry of cardiac muscle contraction from the Ciba collection of medical illustrations* Ed. By. F.F. Yankman Vol. 5. P: 36 Ciba Newyork 1971.
73. Newsholme E.A. and Zeech A.R, *Biochemistry For the Medical Sciences* Copyright Johnwiley Sons ltd. 167-216. 1983.
74. Newsholme, E.A., and Randle, P.J.: Regulation of glucose uptake by muscle : 5. Effect of anoxia, insulin, adrenaline , and / prolonged starving on concentrations of hexose phosphates in isolated rat. diaphragm and perfused isolated rat heart. *Biochim. J.* 80: 665-662, 1961.

75. Nuttall FQ, Larner J: Studies on glycogen synthetase interconverting enzymes in in vitro perfused compared to non-perfused rat hearts. *Biochem Biophys Acta.* 230: 560-570. 1971.
76. Oldfield, G.S, Commerford, P.J, and. Opie.L.H: Effects of preoperative glucose-insulin potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J-Thorac cardiovasc. Surg.* 91:874-878, 1986.
77. Onishi S, Buchner F, Thermann M, Zittel R : Das elektronenmikroskopische Bild des Herzmuskels bei experimenteller chronischer Hypertrophie in der Anpassungsphase. *Beitr Pathol Anat.* 139:94-114, 1969.
78. Onishi S, Buchner F, Thermann M, Zittel R : Das elektronenmikroskopische Bild des Herzmuskels bei experimenteller chronischer Hypertrophie in der Phase der Kompensation. *Beitr Pathol Anat* 140:38-53, 1969.
79. Opie LH, Bryneel K, Owen P: Effects of glucose, Insulin and potassium infusion on tissue metabolic changes within first hour of myocardial infarction in the baboon. *Circulation* 52: 49-57, 1975
80. Opie LH, Owen P: Effect of Glucose-Insulin-Potassium infusions on arteriovenous Differences of Glucose and of free acids and on tissue metabolic changes in dogs with developing myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 38: 310-320, 1976.
81. Opie L. H., Evans J. R., and Shipp, J. C.: Effect of fasting on glucose and palmitate metabolism of perfused rat heart. *Amer J. Physiol* 205:1203, 1963

82. Opie LH: Substrate utilization and glycolysis in the heart *Cardiology* 56: 2-21. 1971/1972.
83. Özyurda Ü., Çorapcıoğlu T., Uçanok K., Uysalel A., Kaya B., Aral A., Akalın H., Mitral valv Replasmanı yapılan Hastalarda Glikoz-insülin Potasyum (GIK) Solüsyonun Postoperatif Erken Komplikasyonlar üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Cilt . Sayı 2. Nisan 1990.*
84. Plummer D.T: An introduction to practical biochemistry Mc Graw Hill Book Company (UK) Limited 1978, 345-346.
85. Penny DG, Cascarano J. Effects of glucose and tricarboxylic acid cycle metabolism and physiological performance. *Biochem J.* 1970; 118:221-7.
86. Randle PJ: The biochemical basis of the relation between glucose and fatty acid metabolism. *Acta Chir Scand Suppl.* 498: 111-114, 1979.
87. Randle P.J.R. : Regulation of glucose uptake by muscle. *Biochem. J.* 93: 652, 1964.
88. Rau EE, Shine KI, Gervais A, Douglas AM. Amos EC 3 rd. Enhanced mechanical recovery of anoxic and ischemic myocardium by amino acid perfusion. *Am. J. Physiol* 1979; 236: H.873-9.
89. Regen, D.M., Davis, W.W., Morgan, H.E., and Park, C.R.: Regulation of hexokinase and phosphofructokinase activity in heart muscle. *J. Biol. Chem.* 239 : 43-49, 1964.
90. Robison GA, Butcher RW, Sutherland EW: Cyclic AMP, New York 1971. Academic Press, Inc.

91. Rogers WJ, McDaniel HG, Mantle JA, Russell RO. Jr. Rackley. CE. Frontiers of therapy: use of glucose-insulin-potassium in treating myocardial infarction. *Cardiovasc. Med.* 1980 ; 5 : 237-242.
92. Russell. JA, Bloom WL: Extractable and residual glycogen in tissues of the rat. *Am. J. Physiol.* 183:345-355. 1955.
93. Sabiston D.C. Spencer F.C. *Gibbon's Surgery of the Chest Fourth Edition.* 1983. 1356-1409.
94. By. Scheuer James and Stezoski William; Protective Role of Increased Myocardial Glycogen Stores in Cardiac Anoxia in the Rat. *Circulation Research*, Vol. XXVII, November. 835-849. 1970.
95. Scheuer J: Some metabolic approaches to improving myocardial performance during cardiac hypoxia, *The Metabolic Contractions*, PE Roy, G Rona, eds. Baltimore, 1975, University Park Press, pp.195.207.
96. Scheuter J: Myocardial metabolism in cardiac hypoxia, *A.m. J. Cardiol* 19: 386, 1967.
97. Shelley, W.B., Code, C.F., and Visscher, M. Influences of thyroid, dinitrophenol and swimming on the glycogen and phosphocreatine level of the rat heart in relation to cardiac hypertrophy. *Am J. Physiol* 138: 652, 1942.
98. Sodi pollores, D., Testelli, M.R., Fishleda, B.L., Et al: effects of on intravenous infusion of a potassium glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction: A. Preliminary clinical report *Am. J., Cardiol.* 9:166, 1962.
99. Stryer, Lubert. *Biochemistry.* 3 rd Ed., W.H. Freeman and Company., 1988.

100. Sybers, H.D. Maroko. P.R., Ashraf, M., Libby. P., and Braunwald, E: The Effect of Glucose-Insulin-Potassium on Cardiac Ultrastructure Following Acute Experimental Coronary Occlusion. American Journal of Pathology, Vol.70. 401-411. No:3. March 1973. 401-411
101. Tewksbury, Duane. Lolley, David M., Myers, O. William, F. Ray, D. Sautter Richard: Clinical Methods for Elevating Glycogen levels in the Human Heart: Surg Forum : 29: 318-319. 1978.
102. Weisler AM, Altschuld RA, Gibb LE, Pollack ME, Kruger FA: Effect of insulin on the performance and metabolism of the anoxic isolated perfused rat heart. Circ Res: 32: 108-116, 1973.
103. Weisler A.M, Kruger. F.A, Baba , N. Et al: Role of anaerobic metabolism in the preservation of functional capacity and structure of anaerobic myocardium. J. Clin. Invest 47:403, 1968.
104. West ES, Todd WR: Carbonhydrate metabolism. Tissue glycogen, Textbook of Biochemistry, ed 3, New York, 1961. Macmillan Publishing Co., Inc., pp 950-960.
105. William W: L. Gleen, M.D. Gerald D. Buckberg: Methods of myocardial protection during cardiac surgery: Thoracic and Cardiovascular Surgery 1107, 1983.
106. Wood JM, Hanley HG, Entman ML, Hartley CJ, Swain JA, Busch U, Chang C, Lewis RM. Morgan WJ. Schwartz A: Biochemical and morphological correlates of acute experimental myocardial ischemia in the dog. IV. Energy mechanisms during very early ischemia. Circ. Res. 44: 52-61, 1979.

107.Wood, E.J., Pickering, W.R. Introducing Biochemistry
J. st. Ed., John Murray Ltd., 1982.

108.Yüregir G.T. Temel Biyokimya Çukurova Üniversitesi Tıp
Fakültesi Yayınları Yayın No:5 , 1981.

