

86894

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS VE KALP DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE
İSKEMİK ÖNKOŞULLAMANIN
İSKEMİK MİYOKARD HASARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.MUSTAFA BÜYÜKATEŞ

ANKARA-1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

1.Kısaltmalar.....	1
2.Giriş.....	2-3
3.Genel Bilgiler.....	4-20
-İskemi-reperfüzyon hasarı.....	4-5
-İskemik önkoşullamanın tanımı ve evreleri.....	5-8
-İskemik önkoşullamanın özellikleri.....	8-11
-İskemik önkoşullamanın olası mekanizmaları.....	11-14
-İnsanda iskemik önkoşullamanın varlığı.....	14-19
-Balon anjiyoplasti çalışmaları.....	15-16
-Miyokard infarktüsünden önce görülen anjinanın etkilerini bildiren çalışmalar.....	16-17
-Anjinaya adaptasyon.....	17-17
-Aorto-koroner bypass sırasında invivo ve invitro insan kardiyomyositlerinin ön - koşullanması.....	17-19
-Ekokardiyografi.....	19-20
4.Gereç ve Yöntem.....	21-30
5.Bulgular.....	31-46
6.Tartışma ve Sonuç.....	47-54
7.Özet.....	55-56
8.Kaynaklar.....	57-63

I. KISALTMALAR

İÖK (PC)	: İskemik Önkoşullama
CPB	: Kardiyopulmoner by-pass
MDA	: Malondialdehit
CK-MB	: Kreatin fosfokinaz
LDH	: Laktik dehidrogenaz
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu (Fırlatma oranı)
FS	: Fraksiyonel kısalma (Oransal kısalma)
MI	: Miyokard infarktüsü
LAD	: Sol ön inen koroner arter
CX	: Circumflex koroner arter
RCA	: Sağ koroner arter
LIMA	: Sol internal mammarian arter
PTCA	: Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti
ATP	: Adenozin trifosfat
LPC	: Lizofosfatidilkolin
PDE	: Fosfodiesteraz

II. GİRİŞ

Geleneksel olarak cerrahlar miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarını en aza indirmek için kardiyoplejik solüsyonları ve reperfüzyon tekniklerini geliştirme konusunda bir çok çalışma yapmışlardır. Yeni çalışmalar iskemik hasara karşı miyokard direncinin artırılmasını araştırmaktadır (19).

Son yıllarda kardiyopulmoner by-passın farmako-dinamiğinin araştırılması ve membran oksijenatörlerin kullanılması ile açık kalp cerrahisinde perioperatif mortalite ve morbiditede azalma sağlanmıştır. Tüm bu ilerlemelere karşın yine de önemli sayılabilecek oranda mortalite ve morbiditenin görülmesi dikkat çekicidir. Açık kalp ameliyatları sonrasında postoperatif komplikasyonların patogenezinin sorumlu major etken organizmada kardiyopulmoner by-passın neden olduğu inflamatuvar reaksiyondur. İnflamatuvar yanıtın çok sayıda reaktif oksijen bileşikleri, sitokinler ve diğer sitotoksik maddelerin oluşumuna yol açtığı gösterilmiştir. Kardiyopulmoner by-pass sonunda dokuların yeniden oksijenlenmesi sonucu reaktif oksijen bileşiklerinin neden olduğu reperfüzyon hasarı oluşmaktadır (5).

Son yıllarda hayvan modellerinde yapılan iskemik önkoşullama çalışmalarının miyokardı iskemi ve reperfüzyon hasarının sonuçlarına karşı koruyucu bir etki gösterdiği ortaya konmuştur.

İskemik önkoşullama miyokarda kısa süreli ve periyodik olarak uygulanan iskemik streslerin daha uzun süreli benzer iskemik strese karşı miyokarda belirgin bir direnç oluşturması ile gerçekleşen miyokardı koruyucu, adaptif bir mekanizmadır. İskemik önkoşullama tarif edildiği 1986 dan beri büyük çoğunlukla iskemik epizodlar oluşturarak kalbin mekanik ve metabolik disfonksiyonunu önlemeye yöneliktir. Yeni çalışmalar ön koşullanmış kalplerde reperfüzyon sonrası iyileşmenin daha çabuk olduğunu göstermiştir.

İskemik önkoşullama köpeklerde, ratlarda, tavşanlarda ve domuzlarda çalışılmıştır. İskemik ön koşullama uygulanan hayvan türlerinde iskemiye sekonder oluşan nekroz alanında küçülme, aritmelerde azalma ve miyokardiyal disfonksiyona karşı güçlü bir korunma sağlanmıştır (31).

İskemik ön koşullamanın insan miyokardı üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bunlar PTCA uygulanan hastalarda tekrarlanan balon şişirilmelerine karşı miyokardın toleransının artması, miyokard infarktüsü geçirilmeden saatler veya günler önce oluşan anjina ataklarının yararlı etkileri, tekrarlanan egzersiz yada pacing ile oluşturulan iskemiye karşı hastalarda tolerans gelişmesi, açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner by-pass altında aralıklı aort klemp tekniği ile iskemik miyokardda ATP düzeyinin korunması, CK-MB salınımının azalması, miyokardın kontraktıl fonksiyonunun geri dönmesinin kısa sürede ve daha kolay olmasıdır. İskemik ön koşullama miyokardı iskemi ve reperfüzyon hasarının sonuçlarına karşı koruyucu bir etki göstermektedir .

Bu çalışmada elektif koroner arter cerrahisi geçirecek hastalarda kardiyopulmoner by-pass altında aortaya aralıklı klemp tekniği ile iskemi ve reperfüzyon uygulanarak miyokardın iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı daha iyi korunup korunamadığı biyokimyasal ve ekokardiyografik olarak araştırılmıştır.

Çalışmanın amacı kardiyopulmoner by-pass altında uygulanacak iskemik ön koşullama ile açık kalp cerrahisinde miyokardın daha iyi korunabileceğinin ortaya konmasıdır.

III. GENEL BİLGİLER

İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Açık kalp cerrahisi sırasında karşılaşılan iskeminin neden olduğu patolojik oluşumlar hastanın yaşamını tehdit eden durumlardır. Açık kalp cerrahisinde miyokardın, iki tip doku hasarından korunması gerekir. Bunlardan birincisi aortanın klempli olduğu süre içindeki “primer iskemik hasar” dır. İkincisi ise iskemik dokunun reperfüze edilmesi sonucu gelişen “reperfüzyon hasarı” dır.

Primer iskemik hasar oksijenin yetersiz dağılımı ve kan akımındaki azalmaya bağlı olarak toksik ürünlerin ve aneorobik metabolizmanın son ürünlerinin birikimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

Reperfüzyon hasarında ise serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır. Serbest oksijen radikalleri direkt olarak kendileri etki ederek veya hücre sel antioksidan sistemleri yetersiz kılarak doku hasarına yol açmaktadırlar (14).

Açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner by-pass süresince sol ventrikül diyastolik basıncında geçici yükselme, kontraktilitede azalma, hücre içi kalsiyum girişi, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, hücre membran hasarı ve nekroz gibi değişikliklerle iskemi-reperfüzyon hasarı meydana gelmektedir (48). İskemi sırasında hücre içinde aerobik metabolizma hızla aneorobik metabolizmaya dönüşür. Yüksek enerjili fosfatlar tüketilir ve hücre içinde proton, laktat ve inorganik fosfatlar birikir. Hücre içerisinde gelişen asidoz iyon dengelerinin bozulmasına neden olur (52).

İskemi sırasında hücre içine kalsiyum girişinin artması endojen fosfolipazların aktive olmasına ve hücre membran bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Membran bütünlüğünün bozulması hücre içinde bulunan antioksidan enzimlerin kaybına yol açar. (Süperoksit

dizmutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) Bunun sonucunda hücre serbest oksijen radikallerinin etkisine daha duyarlı hale gelir. Bu nedenle iskemi süresi uzadıkça iskemi-reperfüzyon hasarında o derece ciddi olmaktadır (51).

İskemi sırasında bozulan ATP bağımlı iyon pompaları nedeniyle hücre içine kalsiyum, sodyum ve klor iyonları girişi artmakta, potasyum iyonu miktarı azalmaktadır. Kalsiyum iyonundaki artış fosfolipaz C'nin aktivasyonu ile membrandaki serbest yağ asitlerinin yıkımına neden olur. İskemi doğrudan 3'5'siklik adenozin monofosfat (cAMP) bağımlı fosfolipaz A'nın aktivasyonu ile potasyum, adenozin ve kategolamin salınımını artırır. İskemi sırasında serbest yağ asidi yıkımı meydana gelir.

Lökositlerin miyokard hasarında rol oynadıkları gösterilmiştir. Lökositler iskemi sırasında oluşan membran hasarı ve açığa çıkan kemotaktik faktörler nedeniyle endotel hücrelerinde birikmektedirler. Ayrıca salgıladıkları fosfolipaz enzimi ile hücre membranında hasar oluşturmaktadırlar. İskemi sırasında endotel hücrelerinde biriken lökositler kapiller tıkaçlar oluştururlar. Lökositler oluşturdukları serbest oksijen radikalleri nedeniyle reperfüzyon hasarında önemli rol oynamaktadırlar .

İskemik Önkoşullamanın Tanımı ve Evreleri

İskemik önkoşullama (preconditioning): Miyokarda kısa süreli ve peryodik olarak uygulanan iskemik streslerin daha uzun süreli benzer iskemik strese karşı miyokarda belirgin bir direnç oluşturması ile gerçekleşen miyokardı koruyucu, adaptif bir mekanizmadır. Önkoşullama ile koruma bilinen en güçlü koruma mekanizmasıdır ve araştırılan tüm hayvan türlerinde gösterilmiştir (56). İskemik önkoşullama tarif edildiği 1986'dan beri büyük çoğunlukla iskemik epizodlar oluşturarak kalbin mekanik ve metabolik disfonksiyonunu önlemeye yöneliktir. Yeni çalışmalar önkoşullanmış kalplerde reperfüzyon sonrası

iyileşmenin daha çabuk olduğunu göstermiştir. İnsan kardiyomiyositlerinde iskemik önkoşullama saf tek tabakalı insan ventriküler kardiyomiyositleri kullanılarak iskemi ve reperfüzyon modelleri yapılmıştır. Bu modelde iskemi ve reperfüzyon epizodlarının sellüler hasarı azalttığı ve sellüler yaşamı artırdığı gösterilmiştir. Önkoşullama sonrası miyositlerin daha az hidrojen iyonu ürettiği, LDH salgılanmasının azaldığı ve ATP depolarının kontrol gruplarına göre daha iyi korunduğu gösterilmiştir (19). Kısa süreli iskemi ve reperfüzyon uygulamaları, uzun süreli iskeminin zararlı etkilerine karşı miyokardı koruyucu etki göstermektedir. Murry CE ve ark.larının köpek modellerinde yaptıkları çalışmalarda iskemik önkoşullama yapılan köpeklerin subendokardiyal dolaşımı çok daha hızlı geri dönmektedir. İskemik önkoşullama infarkt boyutunu sınırlar ve nekroz alanı ile kolleteral akım arasındaki ilişkiyi değiştirerek nekroz alanının kanlanmasını artırır.

İskemik önkoşullamanın koruyucu etkisinin bifazik olarak geliştiği son yıllarda aydınlatılmıştır.

1.Korumanın akut fazı

2.Korumanın geç fazı

1.Korumanın akut fazı:

İlkekez 1986'da Murry ve ark.ları risk altındaki miyokardda herbiri 5'er dakikalık reperfüzyon ile ayrılan 4 kez 5 dakikalık koroner arter oklüzyonu gerçekleştirerek, takip eden daha uzun süreli (40 dakikalık) koroner arter oklüzyonu ile infarkt büyüklüğünde %75 azalma olabileceğini gözlemlemişlerdir (36). Bu olgudan önce kısa süreli iskemi ataklarının adenin nükleotitlerinin tüketimini artıracığı ve tekrarlayan iskemi ataklarının kümülatif etki gösterip miyokardda metabolik ve fonksiyonel bozukluklar oluşturarak ölümcül kardiyomiyosit hasarına neden olduğu görüşü hakimdi. Ancak çalışılan hayvan modellerinde,

tekrarlayan kısa kardiyak iskemi ataklarından ilkinde adenin nükleotitleri önemli ölçüde tüketilirken, takip eden ataklarda böyle bir etkinin ya çok az yada hiç gözlenmediği, bu etkinin kardiyak nekrozda azalmaya neden olduğu bilinmektedir (19).

2.Korumanın geç fazı :

Korumanın geç fazı subletal miyokard iskemisine moleküler adaptasyonun bir sonucu olarak gelişmektedir. Uzun süreli mekanik yüklenme ile oluşan kardiyak hipertrofidan başka, strese karşı gelişen ikinci bir kardiyak adaptasyon formu olan geç adaptasyondan; korumanın geç fazından söz edilmektedir.

Murry ve ark. köpekte (36), Yang ve ark. tavşanda (55), Li ve Kloner sıçanda (29) önkoşullamanın koruyucu etkilerinin önkoşullama ile sürekli belirli bir süre geçtiğinde kaybolduğunu bildirmişlerdir. (2sa, 1sa, 1.5 sa.) Ancak Sack ve ark. domuzda 1 saatte kaybolan bu korumanın 4 gün sonra tekrar kazanılabileceğini belirtmişlerdir (43).

Önkoşullamanın yararlı etkilerinin önkoşullama ile sürekli iskemi atağı arasında 1 saatlik gecikme olduğunda ortadan kalkmasına rağmen, Li ve Kloner sıçanda bir saat sonra tekrarlanan önkoşullama ile infarkt büyüklüğü ve aritmiler üzerine olan etkilerinin tekrar elde edilebileceğini göstermişlerdir (29). Marber ve ark. tavşanda hem vucüt sıcaklığında artışla (15 dk. 42⁰C) hem de 4 kez 5'er dakikalık koroner arter oklüzyonu ile önkoşullama uygulandıktan 24 saat sonra 30 dakikalık koroner arter oklüzyonu yapıldığında infarkt büyüklüğünde azalma gözlemlenmişlerdir (33). Köpekte ve tavşanda kısa süreli hızlı ventriküler "pacing" den 24 ve 48 saat sonra yapılan "pacing" lerin EKG de ST segment sapmasında azalma oluşturduğu bildirilmiştir (42).

Miyokard iskemisi ve anoksiye karşı katekolamin (izoprenalin, adrenalin, noradrenalin) uygulaması ile oluşan korumada oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki

uygunsuzluktan hem beta hem de alfa reseptör uyarımının sorumlu olduğu, bu dengesizliğinde iskemiye benzer şekilde kalpte gecikmiş korumaya neden olduğu belirtilmektedir. 7-okzo-prostasiklinin sıçan, kobay, kedi, köpek ve tavşanlara uygulanması kalpte geç oluşan ve uzun süren bir korumaya neden olmaktadır.

E.Coli'den türetilen endotoksinin invivo olarak eksojen katekolaminlere karşı kardiyak cevapları deprese ettiği bilinmektedir. E.Coli endotoksini uygulanmış sıçanların kalpleri çıkarıldıktan sonra sabit akımda perfüze edilip koroner arter oklüzyonu uygulandığında, ventriküler aritmilerin ciddiyetindeki azalmanın serum fizyolojik verilere göre endotoksin uygulamasından özellikle 8 ve 24 saat sonra belirgin olduğu; deksametazon uygulaması yapılanlarda ise ortadan kalktığı ve mekanizmanın NO sintaz ve Siklooksijenaz II'nin indüksiyonu ile olduğu bildirilmiştir (42). Endotoksinin iskemi-reperfüzyon hasarına karşı neden olduğu gecikmiş korumanın katalaz gibi koruyucu antioksidan enzimlerin indüksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Endotoksinin koruyucu etkileri büyük bir olasılıkla anti oksidan enzim düzeylerinin artmasına neden olan TNF ve IL-1 oluşumunun artması ile olmaktadır (47).

İskemik Önkoşullamanın Özellikleri:

- İskemik önkoşullamanın; çalışılan hayvan modellerinde kolleteral dolaşıma bağımlı olmadığı ve uzun süreli iskemiden önce kısa süreli tek bir arter oklüzyonunun bile kalbi önkoşullayabildiği gösterilmiştir (28). İskemik önkoşullamanın koruyucu etkisinin iskemik epizoddan 24 saat sonra tekrar ortaya çıkabileceği (korumanın geç fazı) bilinmektedir.
- İskemik önkoşullama iskemik miyokarda ölümcül hücre hasarını geciktirir. Primer iskemik hasarda hücrede birikmekte olan bir çok potansiyel zararlı katabolitler (H^+ , NH_3^+ ,

laktat vb.) her reperfüzyon ile uzaklaştırılır. İskemik önkoşullama subendokardiyal dolaşımı iskemiden sonra çok daha hızlı geri döndürür ve kümülatif adenin nükleotit azalması olmaz. İskemik önkoşullama uygulanan miyokarda metabolitlerin birikmesinin önlenmesi iskemi süresince ozmotik yükü sınırlar ve hasar görmüş olan hücre membranının parçalanmasını önler ve miyositlerin restorasyon kapasitesi daha hızlı olarak geri döner (19).

- İskemik önkoşullama kolleteral akım ile nekroz alanı arasındaki akım ilişkisini yeniden düzenleyerek infarkt boyutunu sınırlar. Murry CE ve ark. risk altındaki miyokarda iskemik önkoşullama yapmışlar ve koroner arter oklüzyonu ile oluşan infarkt büyüklüğünde %75 azalma olabileceğini gözlemlemişlerdir (36). Lott FD ve ark. rat modellerinde iskemik önkoşullamanın bölgesel miyokardiyal infarkt boyutunda azalma yaptığını istikrarlı olarak gözlemlemişlerdir. İskemik önkoşullama yapılan rat'larda infarkt boyutu yapılmayanlara göre %50 daha az bulunmuştur. İnfarkt boyutundaki azalmanın geçici bir küçülmeden ziyade kalıcı bir küçülme olduğu saptanmıştır (31).
- Metabolik olarak, iskemik önkoşullama dokudaki ATP depolarını %25-60 oranında korumaktadır. İskemik önkoşullama yapılmayan dokularda ATP depolarının büyük kısmı ilk 20 dakikada harcanmaktadır. Yellon DM ve ark. 14 hasta üzerinde iskemik önkoşullama yaptılar. Çalışma ve kontrol grubundan operasyonun başlangıcı ve bitiminde LAD nin beslediği sol ventrikül önduvarından biopsi iğnesiyle doku örnekleri alındı. Alınan miyokard doku örneklerinde ATP içerikleri enzimatik inceleme yöntemiyle çalışıldı. Her iki grupta ATP konsantrasyonları kardiyopulmoner by-pass başında aynı ve normaldi. İskemik önkoşullama uygulanan hastaların miyokard ATP konsantrasyonları

pompa çıkışı iskemik önkoşullama uygulanmayan hastaların miyokard ATP konsantrasyonlarından belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

- İskemik önkoşullama doku nekrozunu engelleyip infarkt büyüklüğünü sınırlamakla kalmaz, aynı zamanda ATP'nin korunması, hücre içi asidozun azalması ve miyokard glikojen kullanımında azalma gibi yararlı metabolik değişiklikleri indükler (56).
- İskemik önkoşullama uygulanan hastaların sol ventrikül basınçları kısa sürede iskemi öncesi tepe basıncı değerlerine ulaşmaktadır. İskemik önkoşullama uygulanan kalplerde tansiyon arteriyelin sistolik basıncı daha iyi korunmaktadır. Hirai T. ve ark. iskemik önkoşullamanın sol ventrikül fonksiyonuna etkisini araştırmışlar ve yaptıkları çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu iskemik önkoşullama uygulanan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır (%57). İskemik önkoşullama yapılmayan hastalarda ejeksiyon fraksiyonu (%46) olarak bulunmuştur. İskemik önkoşullama yapılan hastaların bölgesel miyokardiyal duvar hareketi (%13), iskemik önkoşullama yapılmayan hastaların bölgesel miyokardiyal duvar hareketinden (%9) daha iyi çıkmıştır (17).
- İskemik önkoşullamanın EKG de ST segment sapmasında azalma oluşturduğu bildirilmiştir (42). Lu Ex ve ark. yaptıkları çalışmada iskemik önkoşullama yapılan hastalarda gerek ventriküler fibrilasyon insidansının düşüklüğünü gerekse elektriki defibrilasyon zamanındaki kısalığı göstermişlerdir. Çalışmaya alınan hastaların elektrokardiyogramları post op değişik zaman dilimlerinde elde edilmiş ve her iki grubun EKG'leri değerlendirilmiştir. İskemik önkoşullama yapılan hastaların elektrokardiyogramlarında ST segment yükselmesi kontrol grubuna göre minimal olmuştur .

- İskemik önkoşullama CK-MB ve LDH salınımını azaltır (20). Lu Ex ve ark. çalışmasında (32), Yellon DM ve ark. çalışmasında (56), iskemik önkoşullama yapılan hastaların serum CK-MK ve LDH düzeylerini kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bu veriler primer iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı dokunun daha iyi korunduğunun indirekt bulgularıdır.
- İskemik önkoşullama aritmilerin şiddetini azaltır. İskemik aritmilerin patogeneğinde LPC (Lysophosphatidylcholine) nin etkisinin olduğu ve iskemik miyokard bölgelerinde hızla biriktiği bildirilmiştir. İskemik önkoşullama yapılan hastalarda, iskemik miyokardiyal bölgelerde LPC (lizofosfatidilkolin) birikiminin azaldığı Sedlis SP ve ark. gösterilmiştir (44).

İskemik Önkoşullamanın Olası Mekanizmaları

Günümüzde iskemik önkoşullamanın, iskemi sırasında miyokardı nasıl koruduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte olası mekanizmalar üzerinde durulmaktadır .

- **ATP harcanmasının yavaşlatılması:**

Sarkolemma veya sarkoplazmik retikulumda bulunan Na^+ - K^+ pompası, Ca^{++} -ATP az gibi ATP azların fonksiyonlarının düzenlenmesi hücrenin yaşayabilirliğini artırır. Kuramsal olarak azalmış ATP harcanması, aerobik solunum, aneorobik glikoliz veya fosfokreatinin kaynaklarından üretilen ATP yapımının artması ile sonuçlanır.

- **İskeminin terminal safhasında katabolitlerin birikiminin sınırlanması:**

İntermittan iskemi sonucunda glikojen ve adenin nükleotit gibi büyük moleküller yıkılırlar ve onların parçalanma ürünleri olan NH_3^+ , H^+ , laktat, inorganik fosfat vb. katabolitler her

reperfüzyon ile ortamdan uzaklaştırılır. Bu yolla zararlı katabolitlerin miyokarda verebileceği zarar önlenmiş olur.

- **Kemotaktik faktörlerin birikiminin sınırlanması:**

İskemik önkoşullama kemotaktik faktörlerin birikimini sınırlar. Nötrofillere etki eden kemotaktik faktörlerin birikimi engellenir. Bir çok çalışma göstermiştir ki nötrofiller iskemik hasarın bir göstergesidir (36).

- **Miyokardiyal adenozinin korunması:**

Miyokardiyal adenozinin iskemik önkoşullamanın mediyatörlerinden biri olduğuna geniş çapta inanılmaktadır. Miyokardiyal adenozin miyokardın korunmasını reperfüzyonun erken safhasında nötrofillere karşı sağlamaktadır. Miyokardın reperfüzyon injurisi kanın tekrar iskemik miyokarda depolanması ile oluşur. Reperfüzyon injurisinin belirtileri şunlardır:

1. Moleküler oksijenin redüksiyonu ile oluşan süperoksit anyonları
2. Oksijen içeren serbest radikallerin üretimi
3. Aktive nötrofillerin göçü (nötrofiller aynı zamanda serbest oksijen radikallerinin kaynaklarıdır.)
4. Kompleman aracılı endotelial hücre hasarı
5. İntrasellüler Ca^{++} birikimi Reperfüzyon hasarının reperfüzyonun erken safhalarında oluşturduğuna inanılır. Reperfüzyon hasarının iskemik önkoşullama yapılan rat kalplerinde vuku bulduğu bilinmez (gösterilememiştir) (31).

- **Adenozin A₁ reseptörlerinin uyarılması:**

Tavşanda adenozin A₁ reseptörlerinin uyarılmasının erken korumanın hem bir mediyatörü hem de tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir. Ancak gecikmiş korumanın tavşanda

benzer mekanizma ile olup olmadığı bilinmediğinden Baxter ve Marber tavşan modelinde tekrarlanan kısa koroner arter oklüzyonlarından 24 saat sonra miyokarda infarktüse duyarlılığın azaldığını gözlemleyerek gecikmiş korumanında adenozin ile ilgili mekanizmalar ile başlayabileceğini öne sürmüşlerdir (3). Claeys ve ark anjiyoplasti sırasında iskemiye adaptasyonun adenozin reseptör antagonisti aminofilin ile inhibe olduğunu böylece insanlardada iskemik önkoşullamanın adenozin reseptörlerinin uyarımı ile olabileceğini bildirmişlerdir (6). Wang ve ark. izole tavşan kardiyomiyositlerinde önkoşullama ile oluşan korumanın adenozin reseptör antagonistlerini ile kısmen yada tamamen ortadan kaldırılabileceğini bildirmişlerdir (54).

Berchert ve ark. geç adaptasyonun $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP az ve fosfodiesteraz I ve IV (PDE I, IV) gibi enzimlerin indüksiyonundaki artışla birlikte olduğunu bildirmişlerdir (4). Tomai ve ark. koroner anjiyoplasti uygulanan hastalarda selektif ATP duyarlı K^+ kanal blokörü glibenklamid ön uygulaması ile iskemik önkoşullamanın koruyucu etkisinin ortadan kalktığını ve insanlarda da hayvanlarda olduğu gibi önkoşullamanın $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP az aktivasyonu ile olabileceğini bildirmişlerdir (49). Bundan yola çıkarak Krause ve Szeker geç adaptasyona bağlı korumanın mekanizmasında adrenerjik uyarılara cevabın azalmasının, miyokarddaki cAMP düzeylerinde benzer değişikliklerle uyum gösterip göstermediğini araştırmışlar ve hatta bu değişikliklerin geç adaptasyona bağlı fosfodiesteraz I ve IV ile nasıl bir ilişkisi olduğunu miyokarda oluşan korumanın terapötik olup olamayacağını ortaya koymaya çalışmışlardır (26).

- **mRNA transkripsiyonu ve antioksidan proteinlerin sentezi:**

Bazı araştırmacılar da önkoşullamanın geç fazının adenozin aracılı olması yanında mRNA transkripsiyonu ve antioksidan proteinler gibi koruyucu proteinlerin sentezini de

içerdiğini bildirmişlerdir (30,9). Kalpte gecikmiş korumaya neden olan olaylar sırasında sentezlenen ve kalbi koruma özelliğindeki olası proteinler şunlardır. Sıcak şoku proteinleri (hsp 70), Na⁺-K⁺ ATP az, PDE izoformları, NO sentaz, katalaz (42). Taggart PI ve ark. kalpte iskemiye karşı oluşan gecikmiş korumanın çeşitli koruyucu proteinlerin sentezine bağlı olduğunu, çünkü yukarıdakilerin bir çoğunda korumanın protein sentez inhibitörü sikloheksimid ön uygulamasıyla bloke olabileceğini bildirmişlerdir (47). Hoshida ve ark. önkoşullanmış köpek kalbinde 24 saatlik subletal iskemiden sonra antioksidan aktiviteyi incelediklerinde infarkt büyüklüğündeki azalmanın manganez-süperoksid dismutaz (Mn-SOD) da artışla birlikte olduğunu bulmuşlardır (18). Zhou ve ark. kolleteral kan akımının söz konusu olmadığı ve iskemik önkoşullama üzerine serbest oksijen radikallerinin spesifik etkilerinin çalışılmasında iyi bir model olan izole sıçan miyositlerinde, miyokardda geç dönemdeki korumanın baştaki oksidatif stres ile indüklenen antioksidan enzim aktivitesindeki artışla birlikte olup olmadığı araştırmışlar ve bu çalışmada kısa ve aralıklı anoksi sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin, anoksi ve reoksijenasyon hasarına karşı miyositlerin korunmasından sorumlu olan antioksidan enzimlerin aktivitesinin artmasına neden olduğunu bildirmişlerdir (58).

İnsanda İskemik Önkoşullamanın Varlığı

Günümüzde hücre nekrozunu geciktirdiği bilinen en yeni tekniklerden biri olan iskemik önkoşullama tanımlandığından beri insanlarda oluşup oluşmadığı gündeme gelmiş ve araştırma konusu olmuştur. İnsanlarda önkoşullamanın varlığını destekleyen ve başlıca 4 grup altında toplanabilecek çalışmalar söz konusudur (24).

1. Balon anjioplasti çalışmaları:

2.Miyokard infarktüsünden önce görülen (prodromal) anjinanın etkilerini bildiren çalışmalar

3.Anjinaya adaptasyon

4.Aorto koroner by-pass sırasında (invivo) ve invitro insan kardiyomiyositlerinin önkoşullanması

1.Balon anjioplasti çalışmaları:

Anjioplasti sırasında aralıklı olarak balonun şişirilmesi ile iskemik ataklar oluşturulmakta ve böylece reversibl iskemik hasar oluşumu araştırılabilmektedir. Bu işlem bir tür iskemik önkoşullamadır. Deutch ve ark. sol ön inen koroner artere perkutan transluminal koroner anjioplasti yapılacak hastalarda iki kez 90 saniye süreyle balon şişirerek oklüzyon yapmışlardır. İkinci balon şişirilmesi (oklüzyonu) sırasında vizüel analog skala ile belirlenen anjinal ağrı sırasında ST segmentindeki yükselmenin ve hem arteryel hemde venöz kanda ölçülen laktat düzeyinin ilkinde göre daha az olduğu, pulmoner arter basıncının ve koroner sinüs akımının da daha düşük olduğu bulunmuştur (12). Buna karşın Oldrayd ve ark. ise balonu 60 saniye süreyle şişirdiklerinde ciddi ST segment değişiklikleri yada laktat oluşumunda farklılık bulamamışlardır (40). De Jong ve ark. 60-90 saniye arasında değişen sürelerde balon şişirdiklerinde miyokardda laktat yada hipoksantin azalmadığını bulmuşlardır (11). Bu bulgular korumayı başlatmak için gerekli bir eşik iskemi süresi olduğunu ve bu eşğin 90 saniye olduğunu göstermektedir. Cribier ve ark. sol ön inen koroner arteri tıkalı 17 vakada ortalama 232 saniye (120-370 sn.) süren iki balon şişirilmesi (oklüzyon) arasında 3 ila 5 dakika reperfüzyon süresi olan ve 5 kez balon şişirilen bir anjioplasti çalışmasında ST segment yükselmesinin derecesinin, sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki yükselmenin ve ejeksiyon fraksiyonundaki bozulmanın son iki balon şişirilmesi

sırasında önekilere göre daha az olduğunu bulmuşlardır (8). Taggart ve ark. herbiri 2 dakikalık reperfüzyon ile ayrılan iki kez 90 saniye süreyle balon şişirilen PTCA'larda ikinci balon şişirilmesi sırasında anjioplasti kateterinin klavuz telinden epikardiyal EKG ile kaydedilen ST segment yükselmesinin derecesinin ve aksiyon potansiyelinin devam süresinin ilkinde göre daha az olduğunu saptamışlardır (47).

Okishige ve ark. iskemik önkoşullamanın miyokardın repolarizasyonu üzerine etkilerini belirlemek için koroner anjioplastilerde koroner arter oklüzyon ve reperfüzyonu ile provoke olan QT dispersiyonunda (ventriküler repolarizasyon ve kardiyak elektriksel instabilitedeki değişiklikleri yansıtan) azalma tespit etmişlerdir (39).

2.Miyokard infarktüsünden önce görülen (prodromal) anjinanın etkilerini bildiren çalışmalar:

Klasik iskemik önkoşullamaya en çok benzeyen klinik durum akut miyokard infarktüsünden hemen önce, bir yada daha fazla stabil olmayan anjina ataklarının görülmesidir. Matsuda ve ark. miyokard infarktüsünden en az altı hafta önce anjina geçirmiş olan hastaların hem global hem de bölgesel sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu bildirmişlerdir (34).

Cortina ve ark. miyokard infarktüsünden en az bir ay önce anjina geçirmiş olan hastaların çoğunun birden fazla koroner arterinde hastalık olduğundan koroner kolleteral skorunun yüksek olduğunu, bu nedenle ön duvar infarktüsünden sonra sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasının sadece kolleteral gelişmesine bağlı olmadığını belirtmişlerdir (7). Ottani ve ark. infarktüs başladıktan sonra 24 saat içinde anjinası olanlarda anjinası olmayanlara göre infarktün daha küçük olduğunu bildirmişlerdir (41). Müller ve ark. infarktüstten en az 1 hafta önce anjinası olan hastaların mortalitelerinin daha düşük olduğunu

bildirmişlerdir. Açıklanamayan nedenlerle infarktüsle ilgili arterin tekrar tıkanmasının bu hastalarda daha zor olduğunu ve bununda azalan mortaliteye katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (37).

3.Anjinaya adaptasyon:

Hastalarda egzersizle yada “pacing”le oluşturulan anjinaya karşı aniden tolerans gelişebileceği, bu toleransın kolleteral akımdaki artmaya değil, miyokardın bölgesel oksijen tüketimindeki değişikliğe bağlı olduğu bildirilmiştir. Jaffe ve Quinn 30 dakika yürütüp 30 dakika dinlendirerek bir kez egzersiz yaptırdıkları hastalara ikinci kez egzersiz yaptırdıklarında ilkinde göre daha az ST segment sapması olduğunu bulmuşlardır (22).

Okazaki ve ark. egzersiz testlerinden ikincisinde ilkinde göre daha az ST segment sapması olduğunu ve miyokardın bölgesel oksijen tüketiminin daha düşük olduğunu ve ikinci test sırasında büyük kardiyak venlerden adenozin salınımının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (38).

Williams ve ark. 5-15 dakikalık dinlenme periyodları ile ayrılan iki benzer “pacing” le indüklenen taşikardi ile anjina oluşturdukları çalışmada ikinci “pacing” de ilkinde göre anjina ciddiyetinde, ST segment sapmasında, laktat atılımında azalma olduğunu bulmuşlardır (53).

4.Aorto koroner by-pass sırasında (invivo) ve invitro insan kardiyomyositlerinin önkoşullanması:

Koroner arter by-pass operasyonu sırasında aralıklı aort klemp tekniği ile metabolik düzeyde koruma sağlanmıştır. Önkoşullanmış kalplerde kontrole göre daha az laktat oluştuğu ve önkoşullanmış miyokardın ATP düzeylerinde kontrole göre korunduğu gösterilmiştir (1).

Walker ve ark. izole insan ventrikül miyositlerinin ve sağ atriyum trabeküllerinin önkoşullanabileceğini göstermişlerdir. Yaptıkları bu çalışmada iskemik önkoşullamanın kontrol grubuna göre kontraktıl fonksiyonun %100 geri dönmesini sağladığını saptamışlardır. Bu koruyucu etkinin adenzin reseptör antagonistleri ile ortadan kaldırılmasının, insan kalbinde iskemik önkoşullamanın tavşan ve köpeklerdeki gibi adenzinle tetiklenmeye bağı olabileceğini öne sürmüşlerdir (50).

İkonomidis ve ark. benzer şekilde insan ventrikül miyositlerinin önkoşullanabileceğini ve önkoşullanmış hücrelerin kontrol grubuna göre hidrojen, laktat ve LDH konsantrasyonlarının düşük olduğunu bildirmişlerdir (21).

Yellon ve ark. koroner arter by-pass operasyonunda aralıklı aort klemp tekniğı uygulaması sırasında alınan biopsi örneklerinin kontrole göre metabolik düzeyde koruma sağlayabileceğini, insan miyokard dokusunda önkoşullanabileceğini gösteren ilk araştırmacılarıdır. Yellon ve ark. 14 koroner arter hastası üzerinde yaptıkları iskemik önkoşullama çalışması sonucunda operasyon boyunca ATP tüketim hızının azaldığını ve kontrol grubuna göre alınan biopsi örneklerinde ATP konsantrasyonunun daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. İskemik önkoşullamanın doku nekrozunu engellediğini, hücre içi asidozu azalttığını, laktat seviyelerinde düşme görüldüğünü, miyokard glikojen kullanımında azalma sağladığını, iskemi ve reperfüzyona bağı aritmilere karşı korumada etkili olduğunu bildirmişlerdir (56).

Lu ve ark. romatizmal kalp hastalığı olan 30 kapak hastasında iskemik önkoşullama yapmışlar ve insan kalbinin önkoşullamaya müsait olduğunu bildiren ilk araştırmacılarıdır (1997). Bu çalışmada kontrol grubuna göre önkoşullama yapılan hastalarda ventriküler kontraktılitenin daha hızlı düzeldiğı, EKG'de ST segment sapmalarının daha az olduğı,

miyokard ATP konsantrasyonunun daha yüksek ve CK-MB seviyesinin daha düşük bulunduğunu bildirmişlerdir (32).

Zellner ve ark. kardiyoplejik arrestten önce iskemik önkoşullamanın reperfüzyon ile miyosit kontraktilitesi üzerine direkt ve yararlı etkilerini araştırdıkları çalışmada, önkoşullamanın direkt olarak miyokard düzeyinde indüklenebildiği ve miyosit önkoşullamasının kardiyoplejik arrest ve yeniden ısınmadan sonra miyosit fonksiyonu ve β adrenerjik cevap verirlilik üzerine koruyucu etkiler sağladığını bildirmişlerdir (57).

Kollocassides ve ark. global normotermik iskemiden sonra izole kanla perfüze sıçan kalbinde iskemik önkoşullamanın fonksiyonel iyileşmeyi artırdığı ve önkoşullamanın koruyucu etkisinin kardiyoplejinin etkisine benzer olduğunu göstermiştir (25). Bu nedenle yeterli sürede reperfüzyonla ayrılrsa bile uzun süreli iskemilerde miyokardda hücre nekrozu olabileceği olasılığına karşın, olası iskemik hasarı sınırlamak için kardiyopleji kullanımı tartışılmaktadır. İlles ve ark. izole tavşan kalplerinde kristalloid kardiyopleji ile iskemik önkoşullamanın miyokarddaki korumayı anlamlı şekilde artırdığını bildirmişlerdir (20).

Ekokardiyografi:

Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve izlenmesinde ekokardiyografik görüntüleme ve hemodinamik değerlendirme önemli bir inceleme yöntemidir. Ekokardiyografi noninvaziv bir inceleme yöntemidir. Transtorasik iki boyutlu, M-mode ekokardiyografi, Doppler ekokardiyografi ve Transözefageal ekokardiyografi ile kalbin anatomisi ve fonksiyonları hakkında bilgiler elde edilir. Ekokardiyografi, piezoelektrik transduser tarafından mekanik vibrasyonla üretilen ultrasonik dalgaların vücut dokularını geçerek akustik impedansındaki farkları yansıtması perinsibine dayanır (45). Sol ventrikül fonksiyonları iki boyutlu ekokardiyografide, enddiastolik ve endsistolik ölçümler arasındaki fraksiyonel

değişikliklerin hesaplanması ile kalitatif olarak tanımlanabilir. Sol ventrikül genişliği, alanı ve volümü diastol ve sistolde değerlendirilerek ventriküler performansın ejeksiyon fazının göstergeleri olan fraksiyonel kısalma (FS, oransal kısalma) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF, fırlatma oranı) hesaplanabilir (13). EF atım volümünün enddiastolik volüme oranıdır. FS ise sol ventrikül uzun aksının orta noktasına dik olarak alınan çap ile hesaplanabilir. Ortalama normal değerler EF 67 ± 8 , FS 32 ± 5 olarak kabul edilir (16).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda koroner arter hastalığı nedeniyle elektif olarak operasyona alınan 16 hasta, biri kontrol grubu olmak üzere her birinde 8'er hasta bulunan toplam 2 grup halinde çalışmaya alındı. Çalışma öncesi hastalara uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek yazılı izinleri alındı.

Çalışma ve kontrol grubunda bulunan hastaların demografik verileri, preoperatif kardiyak fonksiyonları, laboratuvar incelemeleri ve klinik bulguları açısından aralarında herhangi bir anlamlı fark bulunmamasına özen gösterildi.

Preoperatif dönemde koroner arter hastalığı dışında ek kardiyak patolojisi saptanan, daha önce açık kalp cerrahisi uygulanmış olan veya koroner by-pass dışında kapak cerrahisi, ventriküler anevrizmektomi gibi ek cerrahi girişimler yapılacak hastalar çalışmaya alınmadı. Aynı şekilde diabetes mellitus, peptik ülser, kronik obsrükatif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, malign hastalıklar veya steroid kullanma öyküsü olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Preoperatif dönemde, tüm hastaların detaylı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Rutin laboratuvar incelemeleri (kan ve idrar biyokimyası, hemogram, serolojik testler, kanama ve pıhtılaşma testleri) yapıldı. Elektrokardiyografileri çekilerek ST segment yüksekliği olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların P.A. akciğer grafileri çekildi ve değerlendirildi. Hastalara solunum fonksiyon testleri, kan gazları analizi ve akciğer grafileri ile göğüs hastalıkları konsültasyonu yapıldı. Hastaların ekokardiyografileri yaptırılarak ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerleri saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 42 ila 71 yaş arasındadır. Hastaların koroner arterlerinden ikisinde, üçünde yada dördünde hastalık mevcuttur. Çalışma grubunda bulunan hastaların koroner arter lezyonları Tablo I'de, kontrol grubunda bulunan hastaların koroner arter lezyonları Tablo II'de gösterilmiştir. Hastaların tümü NYHA klas II-III arasında efor kapasitesine sahipti.

Çalışma grubunda bulunan 8 hastaya iskemik önkoşullama uygulanması planlandı. Kontrol grubu hastalarında ise iskemik önkoşullama yapılmayacaktır. Her iki grupta da işlemler normotermik (37°C) şartlarda yapıldıktan sonra soğuma işlemine geçilecek ve kan kardioplejisi kullanılacaktır. Çalışma ve kontrol grubunda bulunan hastalardan çalışılacak biyokimyasal parametreler için ameliyat öncesi ve sonrasında kan örnekleri alınacaktır.

Preoperatif dönemde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta gruplarının preoperatif değerlendirmeleri Tablo III'de özetlenmiştir

Anestezi ve Cerrahi

Hastalara anestezi öncesi radial arter kateteri kondu ve invaziv olarak tansiyon arteryel monitörizasyonu sağlandı. Hastalara santral venöz basınç kateteri kondu. Hastaların elektrokardiyografileri devamlı monitörize edildi. Hastaların ısısı nazofarengeal prop yoluyla operasyon boyunca sürekli monitörize edildi. Böylece hastaların elektrokardiyografileri,

santral venöz basınçları, vücut ısıları ve kan basınçları operasyon boyunca ve postoperatif dönemde sürekli olarak izlendi.

Her iki grupta bulunan hastalar için anestezi ve cerrahi protokoller sabit tutuldu. Preoperatif dönemde hastalara premedikasyon için 10 mg. diazepam ve 5 mg. morfin sülfat verildi. İndüksiyonda 5 mg/kg thiopental ve 0.05 mcg/kg fentanyl kullanıldı. Nöromusküler blokaj 0.1 mg/kg pancuronium ile sağlandı. Entübasyon sonrası, anestezi O₂/N₂O:%50-%50 ve 1-1.5 MAC izofluran ile idame ettirildi.

Hastalara median sternotomi yapıldı. Hastalar heparinize edilerek sol internal mammariyan arter (LİMA) hazırlandı. Perikardiyotomi yapılarak serbest ipek sütürler ile askıya alındı. Aorta kanülasyonunu takiben sağ atriyum apendixinden venöz kanül kondu. Tüm hastalara kan örnekleri almak için sağ atriyumdan koroner sinüse retrograd kardiyopleji kanülü yerleştirildi. Aortaya kardiyopleji ve samp kanülü konuldu. Hastalarda membran oksijenatör ve nonpulsatil pompa kullanıldı.

Hastalarda aorta ve two-stage tek venöz kanülle kanülasyon yapıldıktan sonra, kardiyopulmoner by-pass'a girilmeden çalışma grubunda normotermik şartlarda (37°C) iskemik önkoşullama için aortaya 3 dakika kross klemp kondu. Bu esnada aortadaki samp kanülünden kalp dekomprese edildi. 3 dakikalık iskemi süresinden sonra aortadan kross klemp kaldırılarak 2 dakika reperfüzyon yapıldı. Sonra tekrar aortaya 3 dakika kross klemp konularak kalp iskemiye maruz bırakıldı. 3 dakikalık iskemi sonunda kross klemp kaldırılarak kalp tekrar 2 dakika reperfüze edildi. Toplam 10 dakikalık iskemi ve reperfüzyon periyotlarından sonra kardiyopulmoner by-pass'a başlandı. Hastalar 28°C soğutuldu ve aortaya kross klemp kondu. Hastalara kan kardiyoplejisi antegrad yolla verilerek kardiyak arrest sağlandı.

Kontrol grubu hastalarında ise iskemi ve reperfüzyon uygulanmamıştır. Yani iskemik önkoşullama yapılmamıştır. Bu hastalarda aynı cerrahi yöntemlerle kanülasyon yapıldıktan sonra kardiyopulmoner by-pass'a başlanarak normotermik şartlarda (37°C) 10 dakika kardiyopulmoner by-pass' da kalınmıştır. 10 dakika CPB'da kaldıktan sonra hastalar 28 °C soğutulmuş ve aortaya kross klemp konmuştur. Hastalara antegrad yolla kan kardiyoplejisi verilerek kardiyak arrest sağlanmıştır. Kan kardiyoplejisi 4 birim kan ve 1 birim kristalloid kardiyoplejiden oluşmakta ve +8 C° de kullanılmaktadır.

Çalışma ve kontrol grubu hastalarda aorta kleplendikten ve kardiyak arrest sağlandıktan sonra distal anastomozlar yapılmıştır. Distal anastomozlar yapıldıktan sonra aorta klemp kaldırılmış ve kalbin spontan çalışıp çalışmadığı gözlenmiştir. Kalbin spontan çalışmadığı vakalarda defibrilasyon ile kalp çalıştırılmış ve kaç kez defibrile edildiği not edilmiştir. Proximal anastomozlar yapılırken hastalar ısıtılmış ve cerrahi işlem bittikten sonra kardiyopulmoner by-pass'a son verilmiştir. Dekanülasyon ve kanama kontrolünden sonra sternum kapatılmış ve operasyon sonlandırılmıştır. Çalışma grubundaki hastaların 1'ine LAD-LİMA, diagonal - safen by-pass, 2'sine LAD-LİMA, CX ve RCA-safen by-pass, 1'ine LAD-LİMA, RCA ve intermediate-safen by-pass, 2'sine LAD-LİMA, CX-safen by-pass ve 2' sine LAD-LİMA, RCA-safen by-pass yapıldı. Kontrol grubundaki hastaların 3'üne LAD-LİMA, CX-safen by-pass, 2'sine LAD-LİMA, RCA- safen by-pass,2'sine LAD-LİMA,CX ve RCA-safen by-pass ve 1'ine LAD-LİMA, RCA, intermediate ve diagonal by-pass yapıldı. Operasyonlar sırasında kaydedilen hemodinamik parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadı. Hasta gruplarının operatif verileri Tablo IV'de gösterilmiştir.

İskemik önkoşullama yapılan çalışma grubu hastalarından; iskemik önkoşullama yapılmadan önce, iskemik önkoşullama yapıldıktan sonra ve distal anastomozlar yapıp aorta klempi kaldırıldıktan ve kalp çalıştıktan 5 dakika sonra koroner sinüsten retrograd kardiyopleji kanülü aracılığıyla kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerinde serum kreatin fosfokinaz MB (CK-MB) düzeyleri ölçülmüştür. Serum malondialdehit (MDA) düzeyleri için kan örneklerinin serumları -197°C 'de likid azot tankında saklanmıştır.

Kontrol grubu hastalarından; kardiyopulmoner by-pass'a başlanılmadan, kardiyopulmoner by-pass'da 10 dakika kaldıktan sonra ve distal anastomozlar yapıldıktan ve aorta klempi kaldırılıp kalp çalıştıktan 5 dakika sonra retrograd kardiyopleji kanülü aracılığıyla koroner sinüsten kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerinde serumkreatinin fosfokinaz MB (CK-MB) düzeyleri ölçülmüştür. Serum malondialdehit (MDA) düzeyleri için alınan kan örneklerinin serumları -197°C 'de likid azot tankında saklanmıştır. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının serum malondialdehit (MDA) düzeyleri toplu olarak çalışmamızın bitmesinden sonra çalışılmıştır.

Postoperatif Dönem

Hastalar postoperatif dönemde yoğun bakımda izlenilmiştir. Hastalar hemodinamik değişiklikler, aritmi, düşük kalp debisi, (+) inotrop ajan gereksinimi, respiratör desteği, cerrahi drenaj, elektrokardiyogramda ST segment değişiklikleri ve vital bulgular yönünden yakın izlem altında tutulmuştur.

Hastaların postoperatif 1. ve 6. saatte elektrokardiyogramları (EKG) çekilerek ST segment değişiklikleri izlenmiştir.

Hastalardan 12.saatte kan örneği alınarak serum kreatin fosfokinaz MB (CK-MB) düzeyi ölçülmüştür.

Hastaların kan basınçları devamlı invaziv monitörizasyon ile izlenilmiş ve (+) inotrop ajan gerektirenler ve ihtiyaçları olan (+) inotrop ajan dozları tespit edilmiştir.

Hastaların postoperatif aritmi takipleri sürekli elektrokardiyografi monitörizasyonu yapılarak izlenmiştir. Aritmisi olan hastalar ve aritmi şekilleri tespit edilmiştir.

Hastalardan 48. saatte kan örnekleri alınarak serum laktik dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ölçülmüştür.

Hastalara postoperatif 10.günde ekokardiyografi yaptırılarak ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) değerleri ölçülmüştür.

Hastalar 2-4 gün yoğun bakımda izlendikten sonra 10-14. günde taburcu edilmiştir.

Serum MDA düzeyleri spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir (27).

Serum CK-MB düzeyleri Technicon DAX 48 otoanalizöründe Menarin diagnostics'e ait CK-MB kitleri ile çalışılmıştır (46).

Serum LDH düzeyleri Technicon DAX48 otoanalizöründe Audit diagnostics'e ait LDH kitleri ile çalışılmıştır (2).

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi gruplar arasında Mann whitney U testi ve Fisher Ki-kare testi ile yapıldı. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TABLO I: ÇALIŞMA GRUBUNDAKİ HASTALARIN KORONER ARTER LEZYONLARI

HASTA NO	LAD	RCA	CX	DİAG.	İNTM
1	+		+		
2	+			+	
3	+	+			
4	+	+	+		
5	+	+			
6	+	+	+		
7	+		+		
8	+	+			

LAD: Sol ön inen koroner arter

RCA: Sağ koroner arter

CX: Circumflex koroner arter

DİAG.: Diagonal koroner arter

İNTM.: Intermediate koroner arter

TABLO II: KONTROL GRUBUNDAKİ HASTALARIN KORONER ARTER LEZYONLARI

HASTA NO	LAD	RCA	CX	DİAG.	İNTM
1	+		+		
2	+		+		
3	+	+			
4	+	+	+		
5	+		+		
6	+	+			
7	+	+		+	+
8	+	+	+		

LAD: Sol ön inen koroner arter

RCA: Sağ koroner arter

CX: Circumflex koroner arter

DİAG.: Diagonal koroner arter

İNTM.: İntermediate koroner arter

TABLO III: HASTA GRUPLARINDA PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

	GRUP I	GRUP II
YAŞ	61.2±5.23	63.2±4.06
ERKEK/KADIN	5/3	5/3
LEZYONLU KORONER SAYISI	2.5±0.5	3±1
E.F.	57.87±5.46	62.62±6.98
F.S.	29.5±2.77	32.5±2.39
NYHA (I/II/III/IV)	0/3/5/0	0/4/4/0
ST SEGMENT YÜKSEKLİĞİ	-	-
CK-MB	16.5±4.92	16.8±5.02
MDA	2.9324±0.39	2.8354±0.41
LDH	378.37±48.38	372±56.49

- Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

GRUP I: Çalışma Grubu
 GRUP II: Kontrol Grubu
 EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
 FS: Fraksiyonel kısalma
 NYHA: New York Heart Association Sınıflaması
 CK-MB: Kreatin Fosfokinaz MB
 MDA: Malondialdehit
 LDH: Laktik Dehidrogenaz

TABLO IV: HASTA GRUPLARINDA OPERATİF VERİLER

	GRUP I	GRUP II
BY-PASS YAPILAN KORONER	0/5/3/0	0/5/2/1
ARTER SAYISI (1/2/3/4)		
PERFÜZYON ZAMANI	87.12±13.6	87±10.3
AORT KLEMP ZAMANI	50.8±11.41	54.25±10.3
IABP GEREKSİNİMİ	-	-
PERİOPERATİF MI	-	-

GRUP I : Çalışma Grubu
GRUP II : Kontrol Grubu
IABP : İnter Aortik Balon Pompası
MI : Miyokard İnfarktüsü

IV. BULGULAR

Gruplarda yer alan hastaların yapılan rutin laboratuvar incelemelerinde toplam 14 hastada (%87.5) saptanan hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi dışında bir patolojiye rastlanmadı.

Preoperatif çalışma grubu hastalarının 1'inde elektrokardiyografide geçirilmiş yaygın öndüvar miyokard infarktüsü (MI), 3'ünde anteroseptal MI, 2'sinde inferiör MI, ve 2'sinde anterolateral MI örneği vardı.

Kontrol grubundaki hastaların 3'ünde inferiör miyokard infarktüsü (MI), 3'ünde anterolateral MI, 1'inde yaygın ön duvar MI, 1'inde anteroseptal MI örneği vardı. Gruplardaki hastaların tamamı sinüs ritmindeydi.

Çalışma grubunda bulunan hastaların 6'sının kalbi operasyon sonrası spontan çalışmıştır. 1 hastanın kalbi 1 kez, 1 hastanın kalbi 2 kez defibrile edilerek çalıştırılmıştır. Kontrol grubunda bulunan hastaların kalpleri spontan çalışmamıştır. 3 hastanın kalbi 3 kez defibrile edilerek, 2 hastanın kalbi 2 kez defibrile edilerek, 2 hastanın kalbi 1 kez defibrile edilerek, 1 hastanın kalbi 4 kez defibrile edilerek çalıştırılmıştır. Operasyon sonrası kalplerin spontan çalışması açısından çalışma grubunun sonuçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$) (Tablo 1, Şekil 1).

Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinin kalbi, çalıştıktan sonra ve postoperatif dönemde (+) inotrop destek ihtiyacı göstermemiştir. Bu hastalar postoperatif dönemde hipertansif seyretmişler ve regülasyon için nipruss ve perlinganit kullanılmıştır. Kontrol grubunda bulunan hastalardan 3'ünün kalbi, çalıştıktan sonra ve postoperatif dönemde kan basıncını 90/60 mm Hg üzerinde tutmak için 5 mcg/kg/dk dopamin, 2'sinin ise 8 mcg/kg/dk dopamin ihtiyacı göstermiştir. 3 hastanın ise (+) inotrop ajan desteğine ihtiyacı olmamıştır.

(+) inotrop ajan destek ihtiyacının olmaması açısından çalışma grubunun sonuçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($P<0.05$) (Tablo II, Şekil 2).

Çalışma grubunda bulunan hastaların postoperatif 1. ve 6. saatlerde çekilen elektrokardiyogramlarında (EKG); 7 hastada 1. ve 6.saatte EKG'de ST segment yükselmesi olmamıştır. 1 hastada 1.saatte EKG'de V_1, V_2, V_3 derivasyonlarında 0.5 mV ST segment yükselmesi olmuş ve 6.saatte çekilen EKG'de ST segment yükselmesi kaybolmuştur. Kontrol grubunda bulunan hastaların postoperatif 1. ve 6. saatlerde çekilen EKG'lerinde; 2 hastanın postoperatif 1. ve 6. saatlerdeki EKG'lerinde ST segment yükselmesi olmamıştır.

6 hastanın 1.saatlerindeki EKG'lerinde; 1 hastada V_5, V_6, D_1 derivasyonlarında 0,5 mV ST segment yükselmesi, 1 hastada D_2, D_3 derivasyonlarında 1 mV ST segment yükselmesi, 1 hastada V_1, V_2 derivasyonlarında 0.5 mV ST segment yükselmesi, 2 hastada V_1, V_2, V_3 derivasyonlarında 1 mV ST segment yükselmesi, 1 hastada ise D_3, AVF derivasyonlarında 0.5 mV ST segment yükselmesi olmuştur. Bu hastalardan 3'ünün postoperatif 6.saatte çekilen EKG'lerinde ST segment yükselmesi saptanmamıştır. Diğer 3 hastanın 2'sinde V_1, V_2, V_3 derivasyonlarında 0.5 mV ST segment yükselmesi ve 1'inde D_2, D_3 derivasyonlarında 0.5 mV ST segment yüksekliği devam etmiştir. Postoperatif EKG'de ST segment yüksekliği açısından çalışma grubu hastalarında EKG'de ST segment yükselmesinin olmaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$) (Tablo III, Şekil 3).

Hastaların postoperatif elektrokardiyogram monitörizasyonları ile aritmi takipleri yapılmış ve sonucunda çalışma grubu hastalarında aritmi gözlenmemiştir. Kontrol grubunda 2 hasta atriyal fibrilasyona girmiş, 1 hastada ventriküler extrasistoller gözlenmiştir. 2 hastada atriyal extrasistoller olmuştur. 3 hastada ise aritmi gözlenmemiştir. Postoperatif aritmi takibi

yapılan hastalardan çalışma grubu hastalarında aritmi olmaması istatistiksel olarak anlamlıdır ($P<0.05$) (Tablo IV, Şekil 4).

Çalışma ve kontrol grubu hastalarının preoperatif serum CK-MB düzeylerinde anlamlı bir fark yokken çalışma sonrası 5.dakika ve 12.saatte alınan serum CK-MB düzeylerinde çalışma grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkmıştır ($P<0.05$) (Tablo V, Şekil 5).

Çalışma grubu hastalarının işlem sonrası serum MDA düzeyleri preop değerlerine göre düşük çıkmıştır. Kontrol grubu hastalarının ise serum MDA değerleri preoperatif MDA değerlerine göre yüksek çıkmıştır. Çalışma ve kontrol grubunun preoperatif serum MDA düzeylerinde anlamlı bir fark yoktur. Çalışma grubunun işlem sonrası serum MDA değerleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($P<0.05$) (Tablo VI, Şekil 6).

Çalışma ve kontrol grubunun preoperatif serum LDH değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışma grubundaki hastaların postoperatif 48.saat serum LDH değerleri kontrol grubu hastalarının postoperatif 48.saat serum LDH değerlerine göre belirgin düşük çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$) (Tablo VII, Şekil 7).

Çalışma grubunda bulunan hastaların postoperatif 10.günlerinde yapılan EKO'larında E.F.ve F.S.değerleri preoperatif değerlerine göre daha yüksek çıkmıştır. Kontrol grubunda bulunan hastaların ise postoperatif 10.günlerinde yapılan EKO'larında E.F. ve F.S. değerleri preoperatif değerlerine göre daha düşük çıkmıştır. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının preoperatif E.F. ve F.S. değerleri kontrol grubu lehine anlamlıdır ($P<0.05$). Fakat postoperatif 10. günde yapılan EKO' larda E.F. ve F.S. değerleri çalışma grubu lehine dönmüş ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($P<0.05$) (Tablo VIII, Şekil 8A, B).

TABLO I : OPERASYON SONRASI HASTA KALPLERİNİN ÇALIŞMA ŞEKLİ

	SPONTAN	DEFİBRİLATÖRLE
ÇALIŞMA GRUBU	6	2
KONTROL GRUBU	0	8

P<0.05

P=0.0069

TABLO II : OPERASYON SONRASI HASTALARIN (+) İNOTROP AJAN DESTEK İHTİYACI

	DESTEK İHTİYACI VAR	DESTEK İHTİYACI YOK
ÇALIŞMA GRUBU	0	8
KONTROL GRUBU	5	3

P<0.05

P=0.025

TABLO III : OPERASYON SONRASI HASTALARDA EKG ST SEGMENT YÜKSELMESİ

	YÜKSELME VAR	YÜKSELME YOK
ÇALIŞMA GRUBU	1	7
KONTROL GRUBU	6	2

P<0.05

P=0.04

TABLO IV : OPERASYON SONRASI HASTALARDA ARİTMİ TAKİBİ

	ARİTMİ OLDU	ARİTMİ OLMADI
ÇALIŞMA GRUBU	0	8
KONTROL GRUBU	5	3

P<0.05

P=0.02

TABLO V : HASTALARIN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI SERUM CK-MB DÜZEYLERİ

	İ.Ö.K.ÖN	İ.Ö.K.SON	AKK5DK.SON	POSTOP12.SA.
ÇALIŞMA GRUBU	16.5±4.92	19.5±5.07	21.5±4.98	22.8±1.55
KONTROL GRUBU	CPBÖN	CBP10DK	AKK5DKSON	POSTOP12SA
	16.8±5.02	24.1±4.01	36.7±3.69	39.1±4.05

P=0.79

P=0.049

P=0.0002

P=0.0002

P<0.05

İ.Ö.K.ÖN.: İskemik önkoşullama öncesi
 İ.Ö.K.SON.: İskemik önkoşullama sonrası
 CPB.ÖN.: Kardiyopulmoner by-pass öncesi
 CPB10DK.:Kardiyopulmoner by-pass 10.dakika
 AKK5DKSON.:Aort klempı kalktıktan 5 dakika sonra
 POSTOP.12.SA.: Postoperatif 12. saat

TABLO VI : HASTALARIN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI SERUM MDA DÜZEYLERİ

	İ.Ö.K.ÖN	İ.Ö.K.SON	AKK5DK.SON
ÇALIŞMA GRUBU	2.9324±0.39	2.7748±0.42	2.5573±0.45
KONTROL GRUBU	CPBÖN	CBP10DK	AKK5DKSON
	2.8354±0.41	3.3305±0.38	4.0625±0.50

P=0.7984

P=0.02

P=0.0002

P<0.05

İÖKÖN: İskemik önkoşullama öncesi
 İÖKSON: İskemik önkoşullama sonrası
 CPBÖN: Kardiyopulmoner by-pass öncesi
 CPB10DK: Kardiyopulmoner by-pass 10.dakika
 AKK5DK: Aort klempı kalktıktan 5 dakika sonra

TABLO VII : HASTALARIN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI SERUM LDH DÜZEYLERİ

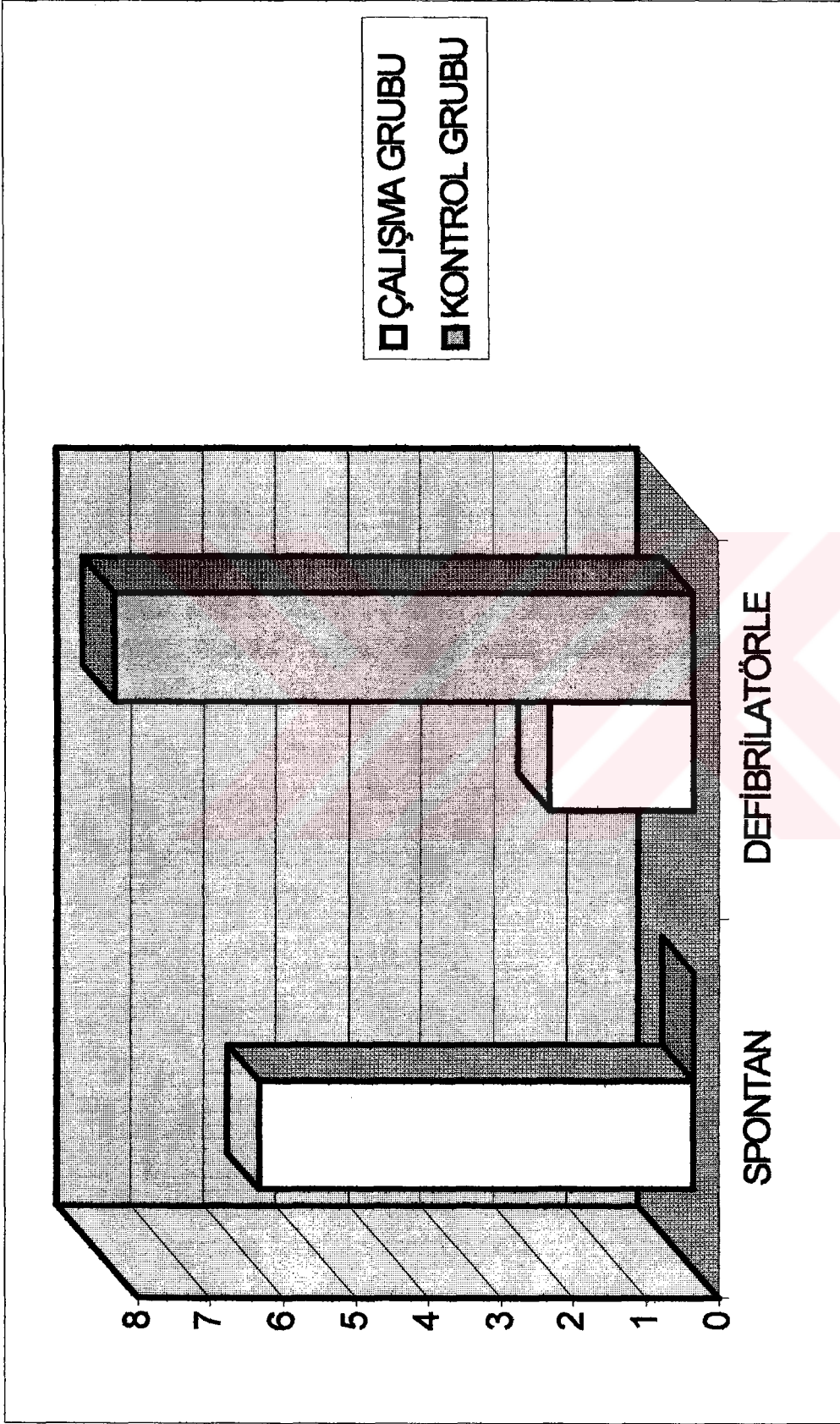
	OPERASYON ÖNCESİ	OPERASYON SONRASI 48.SAAT
ÇALIŞMA GRUBU	378.37±48.38	491.62±45.54
KONTROL GRUBU	372±56.49	651.75±107.80
	P=0.87	P=0.003 P<0.05

TABLO VIII : HASTALARIN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI E.F. VE F.S. DEĞERLERİ

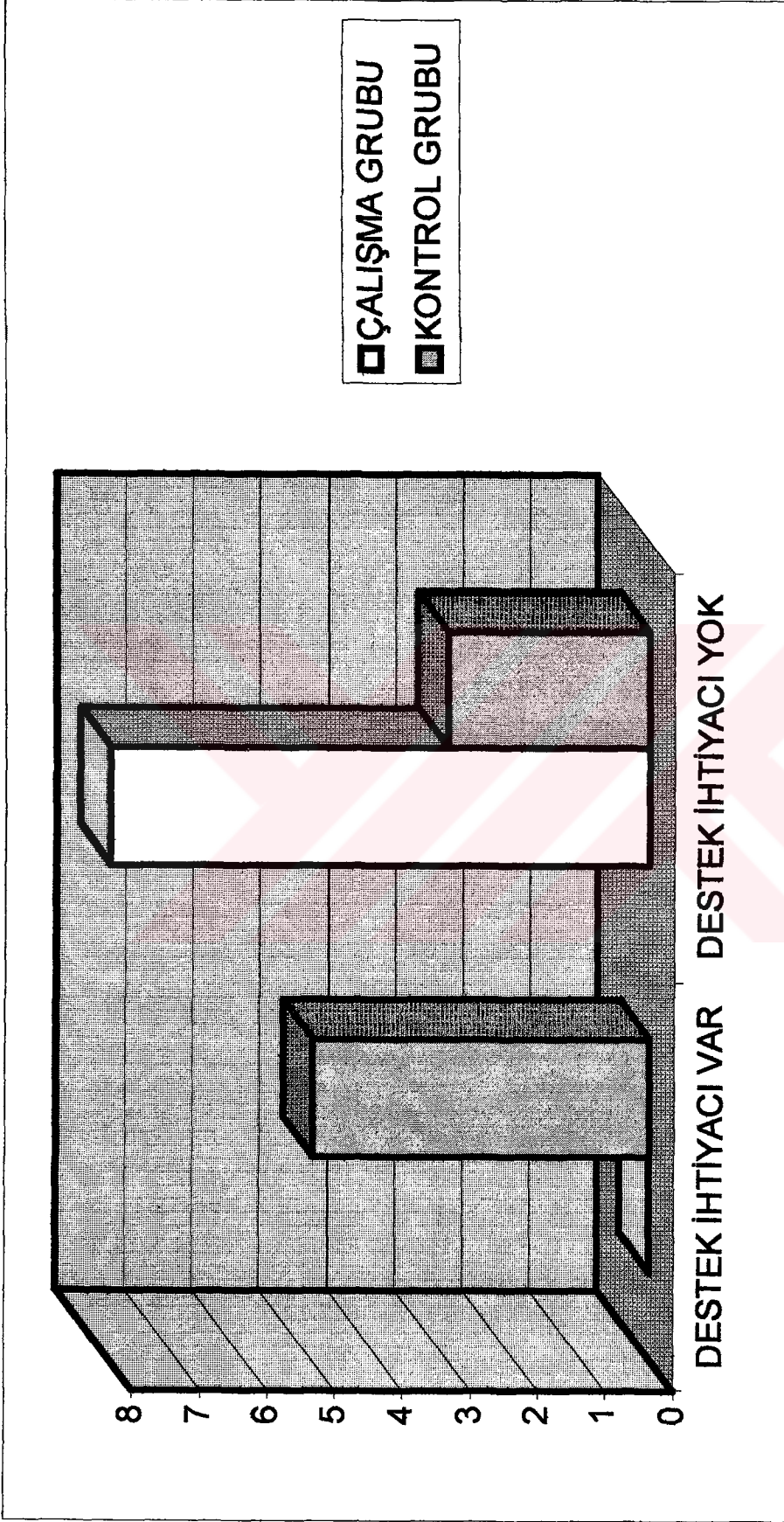
	OPERASYON ÖNCESİ E.F.	OPERASYON SONRASI 10.GÜN E.F.
ÇALIŞMA GRUBU	57.87±5.46	68.75±3.99
KONTROL GRUBU	62.62±6.98	56.12±7.93
	P=0.049	P=0.001 P<0.05

	OPERASYON ÖNCESİ F.S.	OPERASYON SONRASI 10.GÜN F.S.
ÇALIŞMA GRUBU	29.5±2.77	35±2.82
KONTROL GRUBU	32.5±2.39	26.2±4.02
	P=0.049	P=0.0002 P<0.05

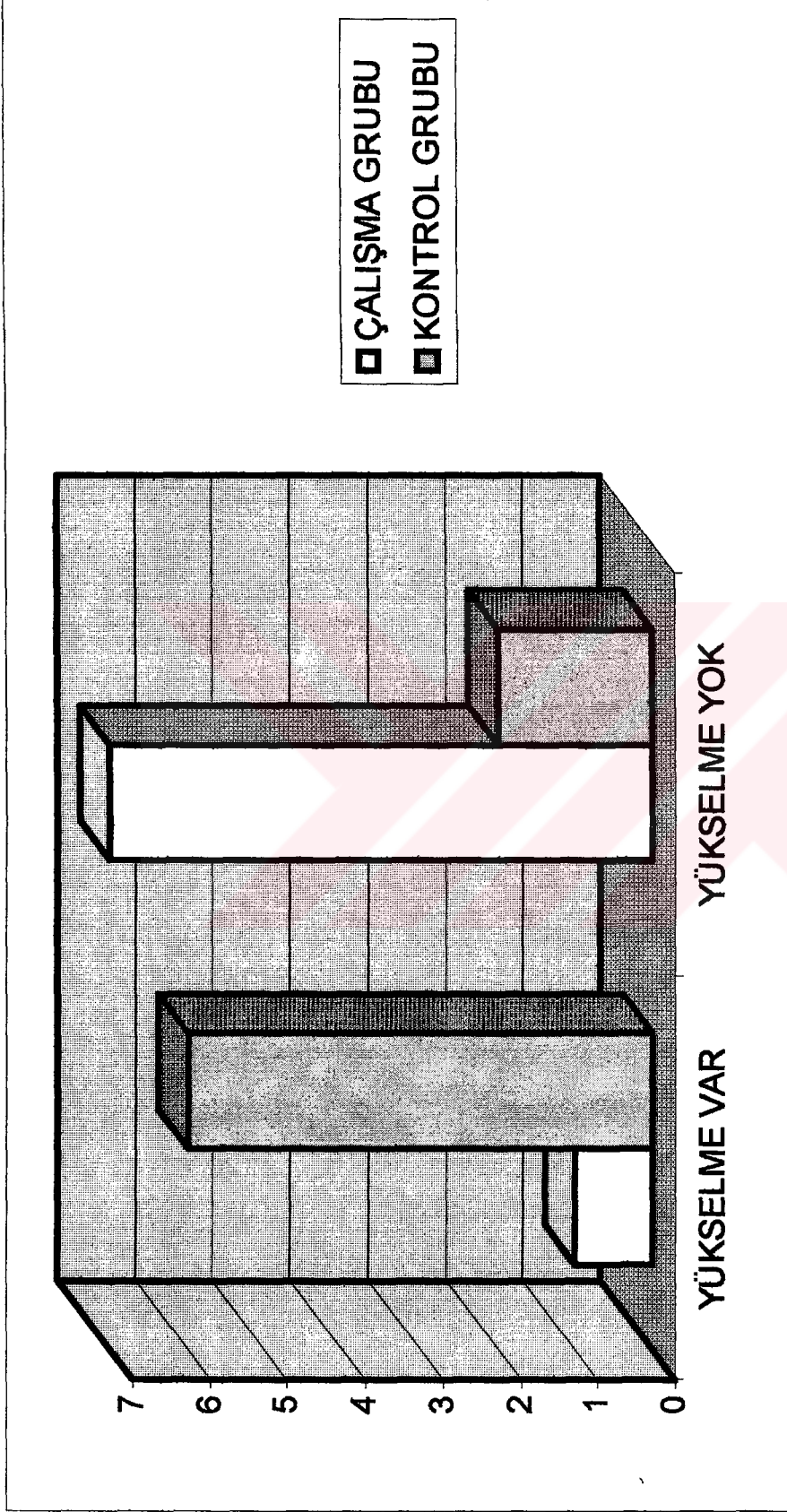
E.F.: Ejeksiyon fraksiyonu
F.S.: Fraksiyonel kısalma



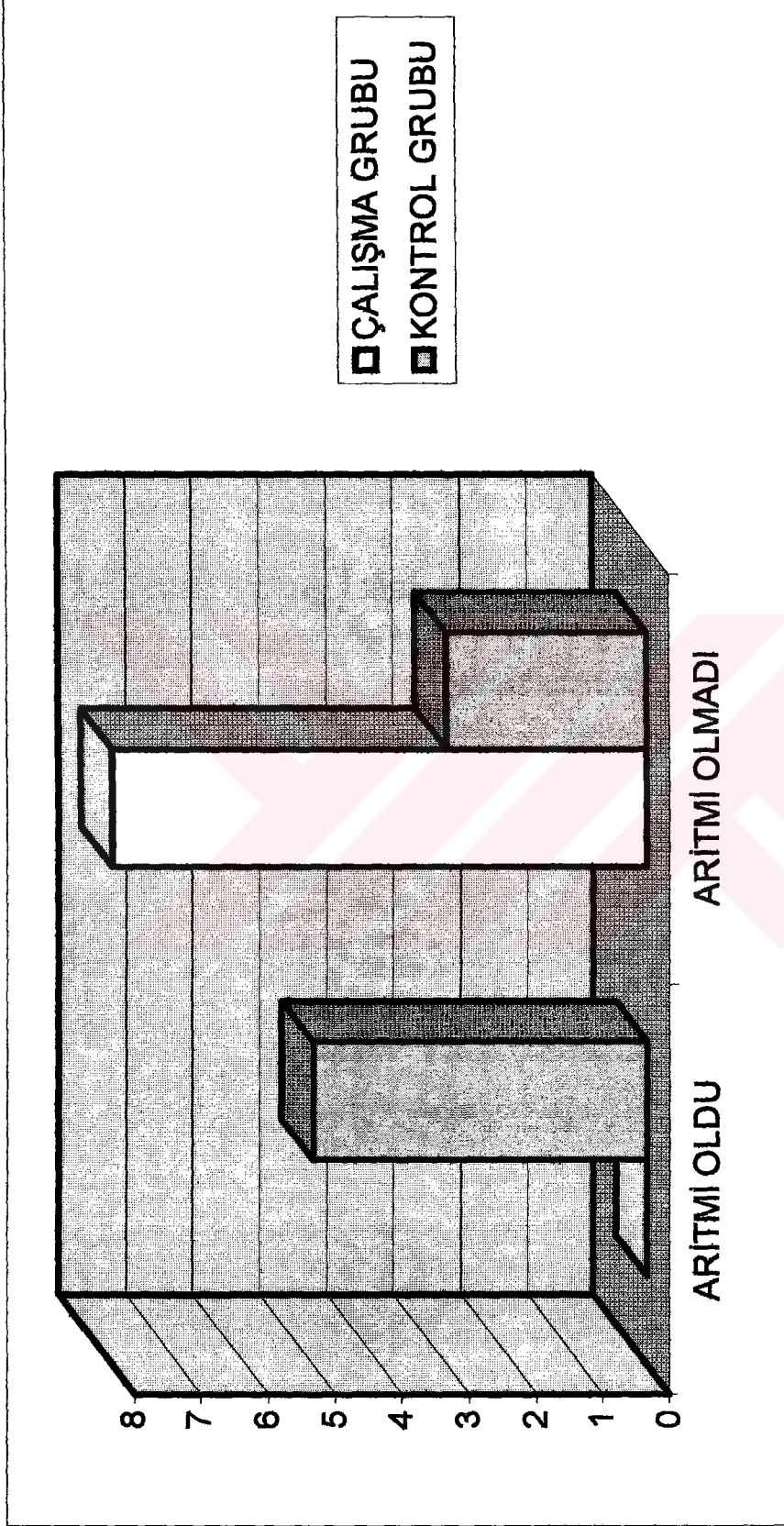
ŞEKİL 1: OPERASYON SONRASI HASTA KALPLERİNİN ÇALIŞMA ŞEKLİ



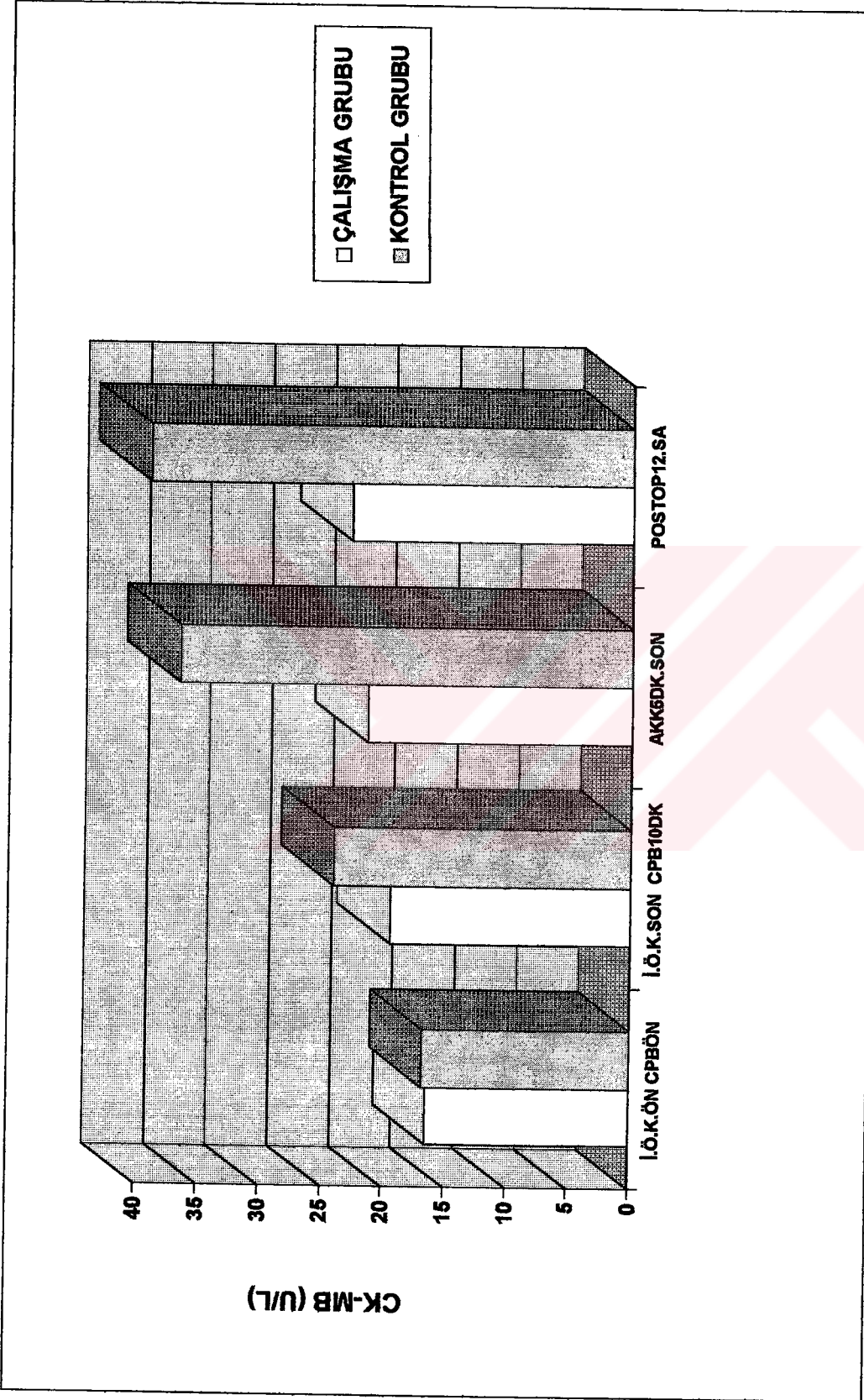
ŞEKİL 2. OPERASYON SONRASI HASTALARIN (+) İNOTROP AJAN DESTEK İHTİYACI



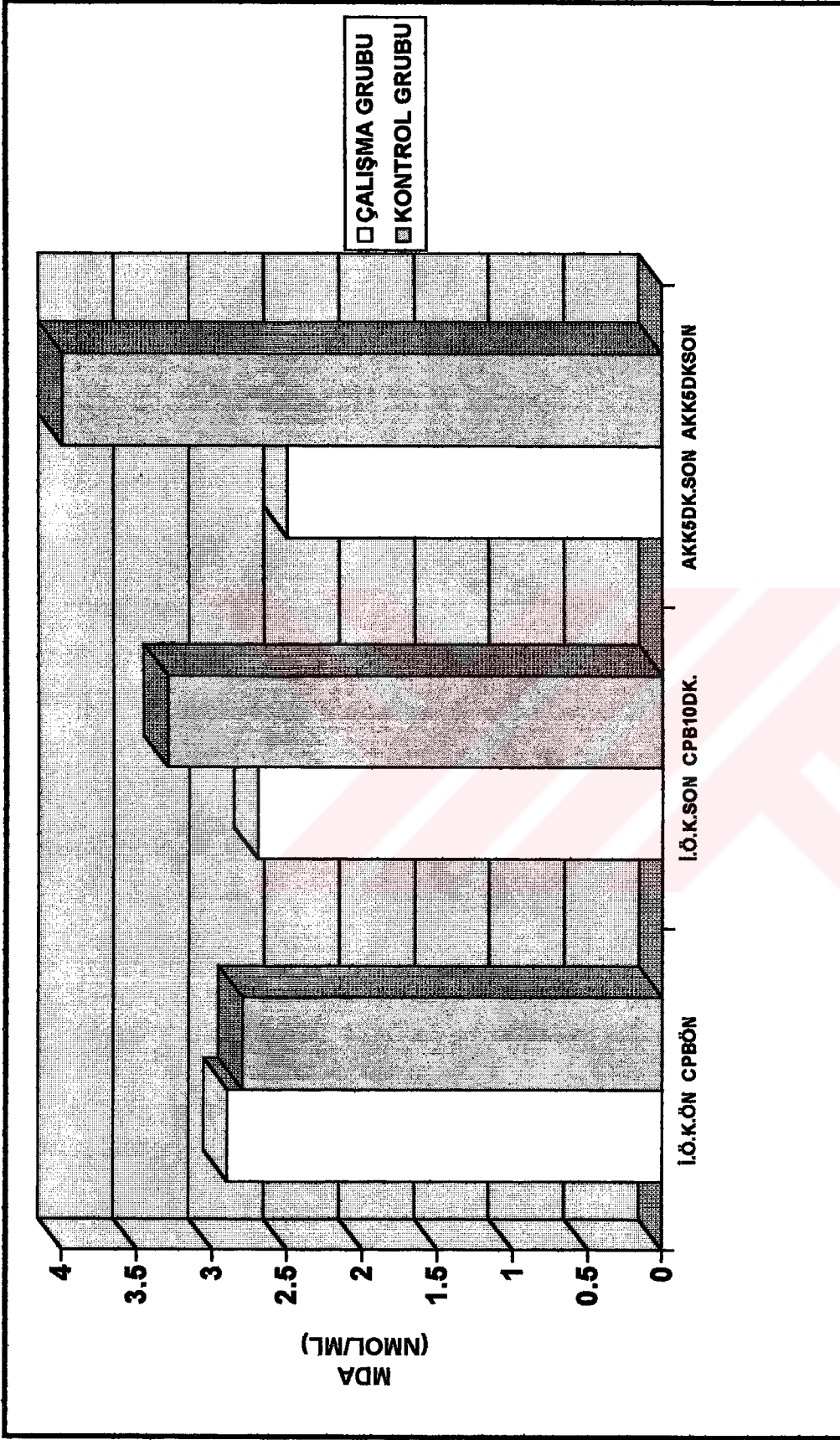
ŞEKİL 3: OPERASYON SONRASI HASTALARDA EKG ST SEGMENT YÜKSELMESİ



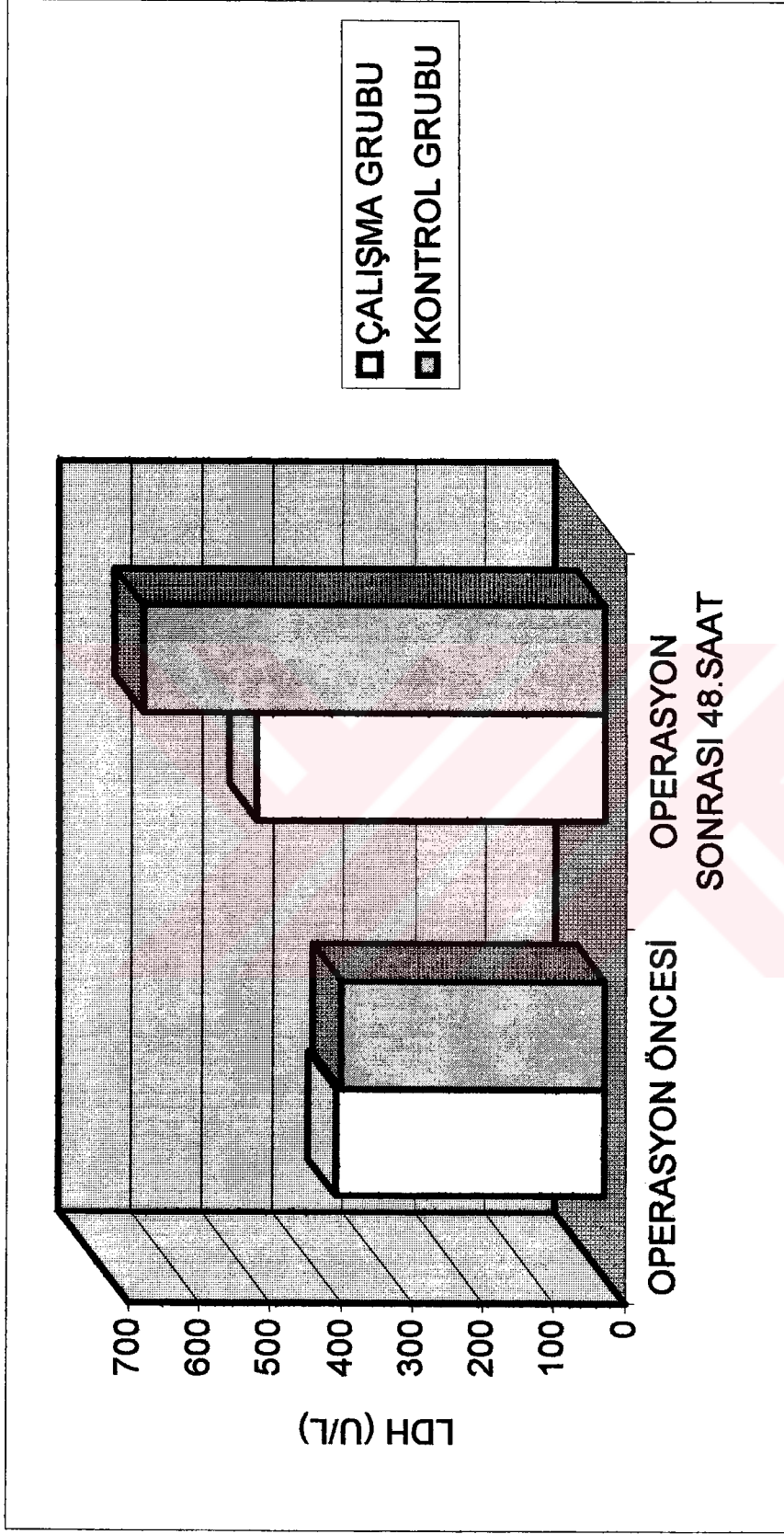
ŞEKİL 4: OPERASYON SONRASI HASTALARDA ARİTİMİ TAKİBİ



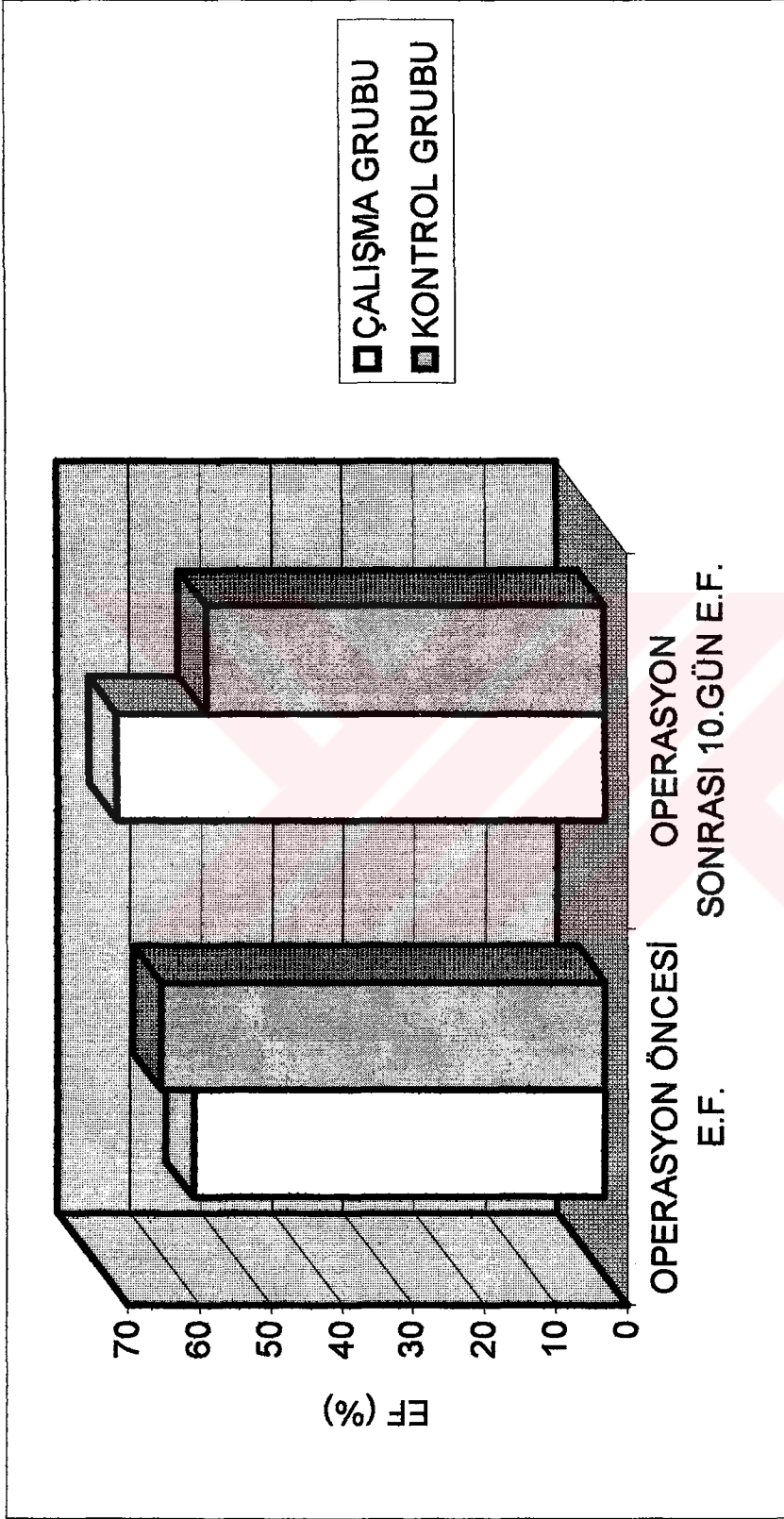
ŞEKİL 5: HASTALARIN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI SERUM CK-MB DÜZEYLERİ



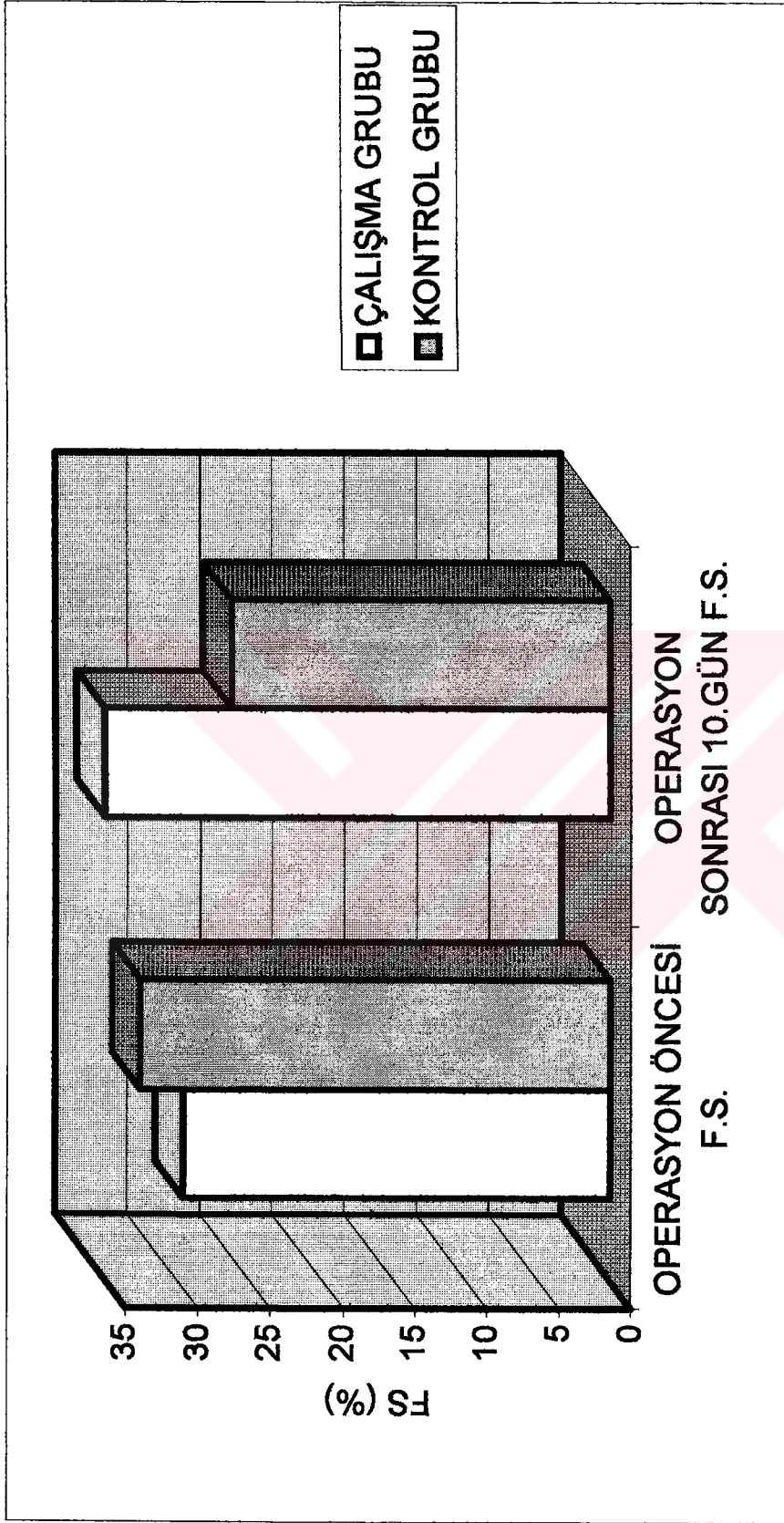
ŞEKİL 6: HASTALARIN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI SERUM MDA DÜZEYLERİ



ŞEKİL 7: HASTALARIN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI SERUM LDH DÜZEYLERİ



ŞEKİL 8A: HASTALARIN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI E.F. DEĞERLERİ



ŞEKİL 8B: HASTALARIN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI F.S. DEĞERLERİ

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gelişmiş ülkelerde ölümlerin en az yarısı kalp ve damar hastalıklarına, bunlarında en az %75'i koroner arter hastalığına bağlıdır. Kırk yaş ve sonrası ölüm sebeplerinin başında koroner arter hastalığı bulunmaktadır. Son yıllarda, bu ülkelerde özellikle enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınabilmesi nedeniyle yaşam beklentisinde belirgin yükselme olmuştur.

Koroner arter hastalığının görülme sıklığındaki artış nedeniyle açık kalp cerrahisi yapılan merkezlerde gerçekleştirilen koroner by-pass operasyonlarının sayısı giderek artmaktadır. Son yıllarda koroner arter cerrahisinin sonuçları oldukça iyi yönde gelişmeler göstermesine karşın, elektif miyokardiyal revaskülarizasyon hala belli bir operatif morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Teknik gelişmeler ve kalp ve damar cerrahisi, kardiyoloji ve anesteziyolojinin koordine çalışmalarına karşın, belirli oranda operatif morbidite ve mortalite riskinin devam etmesi, bunun nedenleri konusunda bir çok araştırmaların yapılmasına neden olmaktadır.

1980'li yılların başından beri özellikle CPB'a karşı organizmada gelişen inflamatuvar yanıt konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda ise kalbin iskemi ve reperfüzyonu ile ilgili biyokimyasal olaylarda serbest radikal metabolizmasının etkinliği konusu büyük ilgi toplamıştır (51). Önceleri koroner oklüzyon sonrası gelişen iskemik hasarın derecesinin, basit olarak sadece kalbin oksijen kaynağı ve oksijen gereksinimi ile ilişkili olduğu düşünüldüğü için, iskemik reperfüzyon hasarında oksijenin rol oynadığının ortaya konması ancak son 15-20 yılda gerçekleştirilebilmiştir.

Yeterli miktarda koroner reperfüzyon sağlanmadıkça miyokardiyal kasılmanın düzelemeyeceği gerçeğine karşın reperfüzyonun da zararlı etkilerinin olduğu ve 60 dakikanın üzerindeki iskemik süre sonrasında intrasellüler enzimlerin salıverilişi, sol ventrikül diyastolik basıncında geçici yükselme, kontraktilitede azalma, hücre içine kalsiyum girişi, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları, hücre membran hasarı ve nekroz gibi değişikliklerin oluşabileceği ortaya konmuştur. Doku hasarının iskemi periyodundaki biyokimyasal değişikliklerle beraber reperfüzyon sırasındaki değişimlere bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür.

Hipoksizde olayların gelişimi şöyledir: ATP depoları kullanılarak tüketilir. Kalsiyum hücre içine girer ve sitoplazmada kalsiyum düzeyi yükselir, proteazlar aktive olur. Ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşür. Fosfolipaz A₂ aktive olarak araşidonik asid metabolizması artar. Hücre proteinleri serbest radikallerden etkilenecek demir ve bakırın salınımına neden olur. Hücresel membranlarda transport proteinleri bozular.

Reperfüzyon sonrası, miyokard dokusunda gelişen bu olayların düzelmesi beklenirken, durum böyle olmamakta, reperfüzyondan sonra olay devam etmektedir. Hipoksik dönemde ksantin oksidaz aktivitesi ve hipoksantin konsantrasyonları artmış olduğu için reperfüzyon döneminde ortamda artan oksijen ciddi bir oksijen alıcısı olacağından olayın şiddeti artacaktır. Organizmaları bu tür doku hasarından koruyan sistemlerden bir tanesinin iskemik önkoşullama olduğu son yıllarda belirtilmektedir.

Çok yakın bir zaman içerisinde kalbin iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı kendini koruma mekanizması olduğu bulunmuştur. İskemik önkoşullamanın kalbin iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı korumak için kalbin endojen koruyucularını ortaya çıkartması ve klinik uygulananın kolay olması nedeniyle özel bir önemi vardır .

Sürekli iskemik oklüzyon şiddetli hücre ölümüne ve ATP boşalmasına neden olmaktadır. Fakat aralıklı iskemi ve reperfüzyon hücre ölümünü ve ATP boşalmasını önlemektedir. Aralıklı iskemi ve reperfüzyon uygulaması, uzun süreli iskeminin zararlı etkilerine karşı miyokardı korumaktadır. Aralıklı iskemi ve reperfüzyon uygulaması daha sonraki sürekli iskemi uygulaması esnasında hücre ölümünü engelleyerek miyokardı korumaktadır.

İskemik önkoşullama yapılan hastalarda aralıklı iskemi sonucunda glikojen ve adenine nükleotit gibi büyük moleküller yıkılırlar ve onların parçalanma ürünleri olan laktat, H^+ , NH_3^+ her reperfüzyon ile ortamdan uzaklaştırılır. ATP harcanması yavaşlatılır. İskeminin terminal safhasında katabolitlerin birikimi sınırlandırılır. Sarkolemma veya sarkoplazmik retikulumda bulunan Na^+-K^+ pompası, Ca^{++} ATP' az gibi diğer ATP'azların fonksiyonlarının azalması hücrenin yaşayabilirliğini artırır. Kuramsal olarak azalmış ATP harcanması aerobik solunum, aneorobik glikoliz veya fosfokreatin kaynaklarından üretilen ATP yapımının artması ile sonuçlanır. Metabolitlerin birikiminin önlenmesi ve ATP nin korunması iskemi esnasında ozmotik yükü sınırlar ve hasar görmüş olan hücre membranının parçalanmasını önler. Diğer taraftan iskemik önkoşullama ile, nötrofillere etki eden kemotaktik faktörlerin birikiminin önlenmesi, nötrofillerin hücre membranına verebileceği hasarın önlenmesiyle sonuçlanır ve hücre yaşayabilirliğine katkıda bulunulur .

İskemik aritmilerin potogenezinde lizofosfatidil kolin (LCP) etkisinin olduğu ve iskemik miyokard bölgelerinde hızla biriktiği bildirilmiştir. İskemik önkoşullama yapılan hastalarda iskemik miyokardiyal bölgelerde LPC birikiminin azaldığı ve dolayısıyla iskemik önkoşullamanın operasyon sonrası iskemik aritmilerin şiddetini azalttığı ve aritmileri önlediği Sedlis SP ve ark. larınca bildirilmiştir (44). Bizim çalışmamızda; hastaların operasyon sonrası

takiplerinde, iskemik önkoşullama yapılan hastalarda aritmi gözlenmemiştir. İskemik önkoşullama yapılmayan hastalarda operasyon sonrası %62.5'inde atriyal ve ventriküler aritmiler saptanmıştır. Çalışma grubu hastalarında aritmi olmaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve iskemik önkoşullamanın iskemik aritmileri önlediği görüşünü desteklemektedir (Tablo IV, Şekil 4).

Lu Ex ve ark. yaptıkları çalışmada göstermişlerdir ki iskemik önkoşullama yapılan hastalarda ventriküler fibrilasyon insidansı düşüktür. Ayrıca elektriki defibrilasyon zamanında belirgin bir kısalık söz konusudur (32). Bu veri miyokardın daha iyi korunduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda aorta klempini kaldıktan sonra iskemik önkoşullama yapılan hastalarda kalp %75 vakada spontan çalışmıştır. %25 vakada ise 1 kez defibrilasyon ihtiyacı göstermiştir. İskemik önkoşullama yapılmayan hastalarda aorta klempini kaldıktan sonra, hastalarda kalp spontan çalışmamış ve tüm hastalar elektriki defibrilasyona gerek göstermişlerdir. İskemik önkoşullama yapılmayan hastalarda defibrilasyon ihtiyacı %100'dür. İskemik önkoşullama uygulanan hastalarda kalplerin büyük oranda elektriki defibrilasyona gerek göstermeden spontan çalışması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve iskemik önkoşullama ile miyokardın daha iyi korunduğu görüşünü desteklemektedir (Tablo1, Şekil 1).

İskemik önkoşullama yapılan hastalarda operasyon sonrası kan basınçları daha çabuk operasyon öncesi değerlerine ulaşmaktadır. İlles RW ve ark.larınca yapılan çalışmada iskemi öncesi hastalar arasında sistolik basınçlar arasında anlamlı bir fark yokken, iskemik peryoddan sonra sistolik basınçlar iskemik önkoşullama yapılan vakalarda hızla iskemi öncesi değerlerine dönmektedir (%86) (20). İskemik önkoşullama yapılmayan vakalarda sistolik basınçlar iskemi öncesi değerlerine daha yavaş ulaşmaktadırlar (%64). Bizim çalışmamızda

iskemik önkoşullama yapılan hastalarda kan basınçları hızla operasyon öncesi değerlerine (+) inotrop ajan destek ihtiyacı göstermeden dönmüştür (%100). İskemik önkoşullama yapılmayan hastalarımızın kan basınçlarını vakaların çoğunda (%62.5) (+) inotrop ajan desteği ile operasyon öncesi değerlerine çıkartmak mümkün olmuştur. Kontrol grubu vakalarının %62.5'i kan basıncı regülasyonu için (+) inotrop ajan desteğine ihtiyaç gösterirken, %37.5'inin (+) inotrop ajan desteğine ihtiyacı olmamıştır. İskemik önkoşullama yapılan hastaların (+) inotrop ajan desteğe ihtiyaç göstermeden kan basınçlarının regülasyonu anlamlıdır. Bu çalışma iskemik önkoşullamanın miyokardın korunmasında önemli bir uygulama olduğu görüşünü desteklemektedir (Tablo II, Şekil 2).

İskemik önkoşullamanın elektrokardiyogramda ST segment sapmasında azalma oluşturduğu bildirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların elektrokardiyogramları operasyon sonrası değişik zaman dilimlerinde elde edilmiş ve her iki grubun EKG'leri değerlendirilmiştir. İskemik önkoşullama yapılan hastaların EKG'lerinde ST segment yükselmesinin kontrol grubuna göre minimal olduğu Lu EX ve ark.larının çalışmasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda iskemik önkoşullama yapılan hastaların operasyon sonrası 1. ve 6. saatlerdeki EKG'lerinde ST segment yükselmesi %12.5 olurken, %87.5 vakada ST segment yükselmesi olmamıştır. İskemik önkoşullama yapılmayan hastaların ise EKG'lerinde ST segment yükselmesi %75 iken, %25 vakada ST segment yükselmesi olmamıştır. Bu çalışma iskemik önkoşullamanın miyokardın bölgesel iskemi ve enfarkt alanında istikrarlı bir azalma oluşturduğunu ve miyokardın korunmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (Tablo III, Şekil 3).

Çalışmamızda iskemik önkoşullamanın miyokardı iskemik hasara karşı koruduğunun biyokimyasal göstergeleri olarak serum CK-MB, MDA ve LDH düzeyleri, miyokardiyal

kontraktıl fonksiyonların değerlendirilmesi içinde ekokardiyografik inceleme yöntemleri kullanılmıştır.

Oksijenden türemiş serbest radikaller, sürekli olarak aerobik organizmaların hücrelerinde yapılır. Çünkü bu organizmaların metabolizmalarının temeli moleküler oksijendir. Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküllerdir (10). Bu durum onların reaktivitelerini büyük ölçüde artırır. Yüksek reaktiviteleri nedeniyle bu radikaller diğer moleküller için tahrip edecek şekilde toksik olabilir ve hücrenel fonksiyon bozukluğu bazende hücrelerin ölümüne sebep olur (23). Organizmalar serbest radikallerin toksik etkileri ile mücadele etmek için mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu sisteme organizmanın antioksidatif savunma sistemi denir. Bu sistem, radikalleri zararlı olmayan ürünlere metabolize eden enzimlerden, metal şelatrlerden ve direkt serbest radikal süpürücü sistemlerden oluşur (35). Malondialdehit (MDA) dokuda serbest radikaller aracılığıyla yapılan lipid peroksidasyonunun nispeten stabil son ürünüdür (15). Çalışmamızda hastalardan çalışma öncesi ve çalışma sonrası postoperatif dönemde belirli zaman dilimlerinde serum MDA düzeyleri bakılmıştır. Çalışma ve kontrol grubunun çalışma öncesi serum MDA düzeylerinde anlamlı bir fark yoktur. Operasyon başladıktan sonra 10.dakikada alınan serum MDA düzeyleri ve aort klempi kalktıktan 5 dakika sonra alınan serum MDA düzeyleri çalışma grubu hastalarında kontrol grubu hastalarına göre düşük çıkmıştır. Özellikle aort klempi kalktıktan 5 dakika sonra alınan serum MDA düzeyi kontrol grubuna göre çalışma grubu hastalarında çok düşük çıkmış ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (TabloVI, şekil 6). Serum MDA düzeylerinin iskemik önkoşullama yapılan hastalarda kontrol grubu hastalarına göre düşük çıkması ve istatistiksel olarak anlamlı olması, hücrenel hasarın iskemik

önkoşullama yapılan hastalarda daha az olduğunu ve miyokardın daha iyi korunduğunu göstermektedir.

CK-MB izoenzimi miyokard dokusunda oluşabilecek bir hasarda normalin 20 katı kadar yükselebilmektedir. LDH enziminin serum düzeyi miyokarda oluşabilecek bir hasardan sonra yaklaşık 48 saatte en yüksek seviyesine çıkmaktadır. İskemik önkoşullama CK-MB ve LDH salınımını azaltır. Lu EX ve ark. çalışmasında (32), Yellon DM ve ark. çalışmasında (56), iskemik önkoşullama yapılan hastaların serum CK-MB ve LDH düzeyleri iskemik önkoşullama yapılmayan hastaların serum CK-MB ve LDH düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu veriler iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı dokunun daha iyi korunduğunun indirekt bulgularıdır. Bizim çalışmamızda hastalardan operasyon öncesi ve operasyon sonrası 48. saatte serum LDH düzeyleri bakılmış ve operasyon öncesi serum LDH düzeylerinde farklılık olmadığı görülmüştür. Operasyon sonrası 48. saatte serum LDH düzeyleri iskemik önkoşullama yapılan hastalarda, iskemik önkoşullama yapılmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır (Tablo VII, Şekil 7). Hastalardan operasyon öncesi serum CK-MB düzeyleri bakılmış ve gruplar arası fark olmadığı görülmüştür. Çalışma grubunda iskemik önkoşullama sonrası, kontrol grubunda CPB'da 10. dakikada ve her iki grupta aort klempini kalktıktan 5 dakika sonra ve postoperatif 12. saatte alınan serum CK-MB düzeyleri çalışma grubu lehine anlamlı çıkmıştır. Anlamlılık aort klempini kalktıktan 5 dakika sonra ve postoperatif 12. saatte alınan serum CK-MB düzeylerinde çok belirginleşmiştir (Tablo V, Şekil 5). Bizim çalışmamızda da serum CK-MB ve LDH düzeylerinin iskemik önkoşullama yapılan hastalarda daha düşük çıkması, miyokardın daha iyi korunduğu tezini desteklemektedir.

Hirai T ve ark. iskemik önkoşullamanın sol ventrikül fonksiyonuna etkisini araştırmışlar ve yaptıkları çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun iskemik önkoşullama uygulanan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır (%57). İskemik önkoşullama yapılmayan hastalarda ejeksiyon fraksiyonu %46 olarak bulunmuştur. İskemik önkoşullama yapılan hastaların bölgesel miyokardiyal duvar hareketi (%13), iskemik önkoşullama yapılmayan hastaların bölgesel miyokardiyal duvar hareketinden (%9) daha iyi çıkmıştır (17). Bizim çalışmamızda operasyon öncesi yapılan ekokardiyografilerde kontrol grubu hastalarının lehine olmak üzere ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerlerinin daha iyi olduğu saptanmıştır. Operasyon sonrası 10.günde ekokardiyografilerde ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerleri kontrol grubu hastalarda düşerken, iskemik önkoşullama yapılan hastalarda operasyon öncesi değerlerine göre daha yüksek çıkmıştır. Operasyon öncesi iskemik önkoşullama yapılmayan hastaların lehine olan E.F. ve F.S. değerleri operasyon sonrası 10.günde yapılan ölçümlerde iskemik önkoşullama yapılan çalışma grubu hastalarının lehine dönmüş ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Bu veriler iskemik önkoşullamanın, sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında önemli bir koruma yöntemi olduğunu göstermektedir (Tablo VIII, Şekil 8A-B).

Sonuç olarak, elde ettiğimiz sonuçlar iskemik önkoşullamanın, açık kalp cerrahisi sırasında kalbi iskemi ve reperfüzyon hasarından koruduğu düşüncesini desteklemektedir. Bu verilerin ışığı altında, açık kalp cerrahisinde, özellikle koroner by-pass operasyonlarında miyokard dokusunun iskeminin zararlı etkilerinden korunması amacıyla, iskemik önkoşullamanın rutin olarak yapılmasının morbidite ve mortaliteyi azaltacağı düşüncesi ile bu konudaki araştırmaların desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

VI. ÖZET

Açık kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında oluşan komplikasyonların patogenezinin sorumlu major etken organizmada kardiyopulmoner by-pass sırasında iskeminin neden olduğu inflamatuvar reaksiyondur. Sonuçta sitotoksik metabolitler meydana gelmektedir. Dokuda meydana gelen hasarın önlenmesi için önerilen bir yöntem iskemik önkoşullamadır. Bu çalışma elektif koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda iskemik önkoşullamanın miyokardı iskemik hasara karşı koruyucu etkisinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Koroner arter hastalığı nedeniyle elektif olarak operasyona alınan 16 hasta çalışma grubu (8 hasta) ve kontrol grubu (8 hasta) olarak çalışmaya alındı. Çalışma grubundaki hastalara iskemik önkoşullama uygulandı. Kontrol grubu hastalarında ise 10 dakika CPB'da kalındı. Operasyon öncesi, operasyon sırasında ve operasyon sonrasında hastalardan koroner sinüsten kan örnekleri alınarak serum CK-MB, LDH, MDA düzeyleri bakıldı. Operasyon sonrası EKG çekimleri yapılarak ST segment yükselmesi takip edildi. Operasyon sonrası kalplerin çalışma şekli (spontan, defibrilatör ile) tespit edildi. Operasyon sonrası (+) inotrop ajan destek ihtiyacı gözlemlendi. Operasyon sonrası aritmi takipleri yapıldı. Operasyon öncesi ve sonrası 10.gün ekokardiyografi ile miyokardiyal kasılma fonksiyonları değerlendirildi.

Serum CK-MB, LDH, MDA düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük saptandı. Çalışma grubunda EKG'de ST segment yükselmesinin daha az olduğu, aritminin olmadığı, (+) inotrop ajan desteğine ihtiyaç olmadığı saptandı. Operasyon

sonrası kalbin çalışma grubunda spontan çalıştığı gözlemlendi. Ekokardiyografi ile elde edilen veriler çalışma grubu lehine idi ve biyokimyasal verileri desteklemekteydi.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, iskemik önkoşullama uygulaması ile kardiyopulmoner by-pass sırasında iskeminin ve sonrasında reperfüzyonun ortaya çıkardığı ve miyokarda hasar yapan metabolitlerin zararlı etkilerinin belli bir düzeye kadar önlenebildiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamız iskemik önkoşullamanın açık kalp cerrahisi sırasında rutin uygulanabilirliğini tartışmaya sunmaktadır.



VII.KAYNAKLAR

1. Alkhulaifi AM, Yellon DM, Pugsley WB. Preconditioning the human heart during aorto-coronary by-pass surgery. *Eur.J.Cardio. Thorac. Surgery.* 8, 270-6, 1994.
2. *Ann. Biol. Clin* 40 (1982) 123.
3. Baxter GF, Marber BS. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation* 90, 6, 2993-9, 1994.
4. Berchert G, Bartel S, Beyerdörfer I, Küttner I, Szekeres L, Krause EG. Long lasting anti adrenergic effect of 7-0x0 prostacyclin in the heart: a cycloheximide sensitive increase of phosphodiesterase isoform I and IV activities. *Moll. Cell. Biochem*, 132, 57-67, 1994.
5. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary by-pass. *Ann Thorac Surg.* 55: 552-559, 1993.
6. Claeys MJ, Vrints JM, Bosmans JM, Conraads VM, Snoek JP. Aminophylline inhibits adaptation to ischemia during angioplasty, *European Heart Journal*, 17, 539-544, 1996.
7. Cortina A, Ambrose JA, Prieto-Granada J. Left ventricular function after myocardial infarction. Clinical and angiographic correlations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 5, 619-624, 1985.
8. Cribier A, Korstaz L, Koning R. Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: A prospective study. *J.Am.Cardiol.* 20, 578-76, 1992.
9. Das DK, Engelman RM, Kimura Y. Molecular adaptation cellular defenses following preconditioning of the heart by repeated ischemias. *Cardiovasc. Res.* 27, 578-584, 1993.
10. De GROOT H. *Hepatogastro enterology* 41;328-333, 1994.

11. De Jong JW, Cargnoni A, Huizer T, Ferrari T, Bonnier JJ. Laktat and hypoxanthine release after coronary angioplasty: No evidence of preconditioning (abstract) *J.Moll.Cell.Cardiol.* 25 (Suppl 1), 37, 1993.
12. Deutsch E, Berger M, Kusmaul WG, Hirshfeld JW, Hermann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic and metabolic features. *Circulation* 82, 2044-2051, 1990.
13. Dikmengil M. Göğüs Cerrahisi II-I (Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, İstanbul). 1995 s:127-141.
14. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Pasini E, DeGiuli F, Albertini A. Role of oxygen free radicals in ischemic and reperfused myocardium. *Am J clin Nutr* 53:215S-222S, 1991.
15. Floyd RA, Carney JM. *Toxicol Indust. Healt* 9; 197-214, 1993.
16. Gök H. Klinik kardioloji (Nobel Tıp kitapevi, İstanbul) 1996 S:78-89.
17. Hirai T, Fujita M, Yoshida N, Yamanishi K, Inoko M, Miwa K. Importance of ischemic preconditioning and collateral circulation for left ventricular functional recovery in patients with successful intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 126:827-831, 1993.
18. Hoshida S, Kuzuya T, Fuji H, Oe H, Heri M, Suzuki K, Toniguchi N, Toda M. Sublethal ischemia alters myocardial antioxidant activity in canine heart. *Am. J.Physiol.*, 264, H 33-39, 1993.
19. Ikonomidis JS, Weisel RD, Mickle DAG. Ischemic preconditioning: Cardioprotection for cardiac surgery. *J.Card. Surg.* 9 (Suppl.), 526-531, 1994.

20. Illes RW, Wright K, McBride KI, Yang CJ, Tristan A. Ischemic preconditioning improves preservation with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 58: 1481-5, 1994.
21. Ikonomidis JS, Tumiati LC, Mickle DAG, Weisel RD. Preconditioning protects human cardiac myocytes from ischemic injury. *Circulation*, 88 Suppl 1, (P+2), 1-570, 1993.
22. Jaffe MD, Quin NK. Warm-up phenomenon in angina pectoris. *Lancet*, 2, 934-6, 1980.
23. Kehrer JP. *Crit Rev Toxicol.* 23, 21-43, 1993.
24. Kloner RA, Yellon DM. Does ischemic preconditioning occur in patients? *J.A.C.C.* 24, 4, 133-1142, 1994.
25. Kollacassides KG, Galinanes M, Hearse DJ. Ischemic preconditioning cardioplegia or both? Differing approaches to myocardial and vascular protection. *J.Moll. Cell. Cardiol.* 28, 623-634, 1996.
26. Krause EG, Szekeres L. On the mechanism and possible therapeutic application of delayed adaptation of the heart to the stress situations. *Molecular and cellular Biochemistry.* 147, 115-122, 1995.
27. Kurler H, Grauger DN, Tso P, Grisham M.B. Vulnerability of intestinal interstitial fluid to oxidant stress. *Am. J.physiol.* 263: G573-578, 1992.
28. Li GC, Varquez JA. Myocardial protection with preconditioning, *Circulation*, 82, 609-619, 1990.
29. Li Y, Kloner RA. Cardioprotective effects of ischemic preconditioning can be recaptured after they are lost. *J.A.C.C.* 23,2,470-4, 1994.
30. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AM, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by an adenosine receptor activation. *Circulation.* 84, 350-6, 1991.

31. Lott DF, Ping G, Tommbs CF. Reduction in infarct size by ischemic preconditioning persist in a chronic rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Pharmacology*, 52: 113-118, 1996
32. Lu Ex, chen SX, Yuan MD, Hu TH, Zhou HC, Luo WJ, Li GH, Xu LM. Preconditioning improves myocardial preservation in patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg*, 64: 1320-4, 1997.
33. Marber MS, Latchman DS, Walker M, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation*, 88. 1264-72, 1993.
34. Matsuda Y, Ogawa H, Moritini K. Effects of the presence and absence of preceding on left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 108, 955-8, 1984.
35. Meister A. *Biochem. Pharmacol* 44; 1905-1915, 1992.
36. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal injury in ischemic myocardium, *Circulation* 74. No: 5, 1124-1136, 1986.
37. Müller DW, Topol EJ, Califf RM. Relationship between antecedent angina pectoris and short-term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 119, 224-31, 1990.
38. Okazaki Y, Kodama K, Sato H. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J. Am. Coll. Cardiol*, 21, 1597-604, 1991.
39. Okishige K, Yamashita K, Yoshinaga H, Azegami K, Satoh T, Goseki Y, Fujii S, Ohira H, satake S. Electrophysiologic effects of ischemic preconditioning on (QT) dispersion during coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 28, 70-3, 1996.

40. Oldroyd KG, Paterson JG, Rumley AG. Coronary venous lipid peroxidation concentration after coronary angioplasty: correlation with biochemical and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia. *Br. Heart. J.* 68, 43-7, 1992.
41. Ottani F, Galvani M, Ferrini D. Ischemic preconditioning: Prodromal angina limits myocardial infarct size (abstract). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 21, 149A, 1993.
42. Parrat JR, Sezekeres L. Delayed protection of the heart against ischemia. *Tips*, 16, 351-55, 1995.
43. Sack S, Mohri M, Arras M, Schwarz ER, Schaper W. Ischemic preconditioning time course of renewal in the pig, *Cardiovasc. Res.*, 551-555, 1993.
44. Sedlis SP, Hom M, Sequeira JM, Tritel M, Gindea A, Ladenson JH, Jaffe AS, Esposito R. Time course of lysophosphatidyl choline release from ischemic human myocardium parallels the time course of early ischemic ventricular arrhythmia. *Coronary Artery Disease*. 8:19-27, January 1997.
45. Sokolow M, Mcilroy M, Cheitlin M. *Clinical cardiology (Lange, Connecticut)*. 1990 s:87-113.
46. Stein W. *Med Welt* 1985; 35,572.
47. Taggart PI, Sutton PMI, Olive RM, Swanton H. Ischemic preconditioning may activate potassium ATP channels in humans (abstract), *Circulation*. 88 Suppl (P+2), 1-569, 1993.
48. Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD, Madonik MM, Ivanov J, Harding RD, Romaschin AD, Muller JC. Improving myocardial metabolic and functional recovery after cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 95:788-798, 1988.

49. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci MPF, Davlis RD, Reppo APD, Chiariello L, Gioffre PA. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamid, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker, *Circulation*, 90, 2, 700-5, 1994.
50. Walker DM, Walker JM, Yellon DM, Pattison C, Pugsley W. Preconditioning protects isolated human muscle (abstract). *Circulation*. 88, Suppl (P+2), 1-138, 1993.
51. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, Tumiati LC, Madonik MM, Ivanov J, Burton GW, Ingold KU: Myocardial free-radical injury after cardioplegia. *Circulation* 80 (suppl III): 14-18, 1989.
52. Werns SW, Shea MJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial injury .Pharmacologic implications. *Circulation* 74(1):1-5, 1986.
53. Williams DO, Bass T.A, Gewirtz H, Most AG. Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: Insign to the mechanism of warm up phenomenon. *Circulation*, 71, 687-92, 1985.
54. Wong J, Drake L, Sajjadi F, Fristen GS, Mullane KM, Bulloough DA. Dual activation of adenosine A1 and A3 receptors mediates preconditioning of isolated cardiac myocytes. *European Journal of pharmacology*, 320, 241-248, 1997.
55. Yang XM, Arnoult S, Tsuchida A. The protection of ischemic preconditioning can be re- instated in the rabbit heart after the initial protection has waned, *Cardiovasc. Res.* 27, 556-558 1993.
56. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet*. 342, 276-277, 1993.

57. Zellner JL, Hebbard L, Crawford FA, Mukherjes R, Spinale FG. Beneficial effects of myocyte. Preconditioning on contractile processes after cardioplegic arrest. *Ann. Thorac. Surg.* 61, 558-564, 1996.
58. Zhou X, Zhai X, Ashroff M. Direct evidence that initial oxidative stress triggered antioxidant enzyme in myocytes. *Circulation*, 93,6,1177-1184, 1996.

