

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE 72 SAATLİK TRİMETAZİDİN
UYGULAMASININ MİYOKARD İSKEMİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Hüseyin GEMALMAZ

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2009

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AÇIK KALP CERRAHİSİNDE 72 SAATLİK TRİMETAZİDİN
UYGULAMASININ MİYOKARD İSKEMİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Hüseyin GEMALMAZ

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tuğrul KURAL

ESKİŞEHİR
2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr. Hüseyin GEMALMAZ'a ait " Açık kalp cerrahisinde 72 Saatlik Trimetazidin uygulamasının miyokard iskemisi üzerine etkisi. " adlı çalışma jürimiz tarafından Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı' nda tıpta uzmanlık tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Tarih

JÜRİ BAŞKANI:Prof.Dr.Tuğrul KURAL

ÜYE : Prof.Dr. Recep ASLAN

ÜYE : Prof.Dr.Yavuz BEŞOĞUL

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
DEKAN

TEŐEKKÖR

Bu tezin hazırlanmasında her konuda yardımlarını benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle her zaman büyük desteğini gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr. Tuğrul KURAL'a tezin istatistiksel analizleri konusunda yardımcı olan Biyoistatistik Bölümünden Arş.Gör. Ahmet MUSMUL'a, anlayış ve destekleri için tüm Kalp Damar Cerrahi Bölümü ve Anestezi Bölümündeki asistan arkadaşlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

GEMALMAZ H. Açık kalp cerrahisinde 72 saatlik Trimetazidin uygulamasının miyokard iskemisi üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009. Cerrahi teknikler ve operasyonda yapılacak işlemlerin yanında, operasyon öncesi miyokard iskemisiye daha dayanıklı hale nasıl getirebiliriz sorusu beraberinde antiiskemik ajanların ve antioksidanların açık kalp cerrahisinde kullanılma amacını oluşturmuştur. Negatif inotropik yada vazodilatatör özelliği olmayan anti iskemik bir ajan olan trimetazidinle yapılan araştırmalar sonucunda preoperatif uzun süreli(60-10 gün) verilen trimetazidin, CABG operasyonu uygulanan hastalarda miyokard koruma üzerine olumlu etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda operasyondan 3 gün önce başlanan trimetazidin tedavisinin iske mi reperfüzyon sırasında miyokard koruma üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmayı elektif koroner arter by-pass grefti planlanan;43-76 yaş arası,12 erkek,8 kadın olmak üzere toplam 20 hasta üzerinde planladık. Son 6 hafta içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olan, koroner arter bypass cerrahisine ek olarak kapak cerrahisi uygulanan hastalar, önceden böbrek hastalığı olan hastalar, cerrahiden 24 saat önce yüksek enzim düzeyleri olan hastalar, hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar(cerrahi öncesi inotropik ajan yada intraaortik balon pompası ihtiyacı olan hastalar) çalışma dışı bırakıldı. Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İlaç grubuna operasyondan 72 saat önce 3*20mg trimetazidin tedavisi başlandı. Operasyondan önce, operasyon esnasında ve operasyon sonrasında troponin için kan örnekleri alındı.72 saatlik trimetazidin uygulaması sonucunda kardiyak enzimlere olumlu bir etkisinin yansımadağı tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasada 12. ve 24. saatlerdeki troponin değerleri kontrol grubuna göre daha düşük seyretti. Sonuç olarak kısa süreli trimetazidin tedavisinin miyokard korunması üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi. Ancak daha geniş hasta serileriyle tekrar değerlendirilmesi diabetik ve nondiabetik serilerin ayrı ayrı ele alınmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: CABG, iske mi-reperfüzyon, trimetazidin

ABSTRACT

Gemalmaz H. Application in open heart surgery 72 hour Trimetazidine the effect on myocardial ischemia. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine and Cardiovascular Surgery, Department of Medicine Specialty Thesis, Eskişehir, 2009. Surgical techniques and operation of the action as well as preoperative myocardial ischemia is how to become more resistant we can bring along the question of anti-ischemic agent and anti-oxidants in open heart surgery to be a purpose. Negative inotropic vazodilatatör feature or not an anti-ischemic agent trimetazidine the research as a result of long-term (60-10 days) the operation trimetazidine CABG applied myocardial protection in patients with positive impact on the operations. At our work determined 3 days before the beginning of the treatment of trimetazidine during ischemia reperfusion to investigate the effects on myocardial protection aimed. Elective coronary artery by-pass graft operation is planned; 43-76 years, 12 males, 8 females to have planned on a total of 20 patients. Within the last 6 weeks myokart infarction who have suffered coronary artery bypass surgery in addition to valve surgery patients, pre-renal disease patients, surgery 24 hours before a high enzyme levels in patients with hemodynamic terms unstable patients (preoperative inotropic agents or intraaortic who need balloon pump patients) were excluded from the study. There is no difference between that is Demographic characteristics groups in terms of statistically. Drug group 72 hours before surgery treatment was started 3 * 20mg trimetazidin. Operations before, during and after the operation in the operation blood samples were obtained for troponin. 72 hours of cardiac enzymes as a result of trimetazidine application were not reflected a positive impact determined Although statistically incorrect 12 and 24 hours in the control group according to the troponin value was lower than as a result the short-term treatment trimetazidine protection myokart that there is no significant effect on the observed. However with larger patient series re-evaluation of diabetic and nondiabetic series of separately considered to be beneficial to believe.

Keywords: CABG, ischemia-reperfusion, trimetazidine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	
vi	
ABSTRACT	
vii	
İÇİNDEKİLER	
viii	
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MİYOKARDİYAL KORUMA VE TARİHÇESİ	3
2.2 MİYOKARDİYAL METABOLİZMA	3
2.3 MİYOKARDİN İSKEMİK HASARA KARŞI DUYARLILIĞI	4
2.4 İSKEMI-REPERFÜZYON	5
2.5 OKSİDATİF STRES	10
2.6 İYON POMPALARI	11
2.7 İSKEMI-REPERFÜZYON HASARININ KALP ÜZERİNE ETKİLERİ	11
2.8 TROPONİN	13
2.9 MİYOKARDİYAL KORUMA STRATEJİLERİ	14
2.10.ANTİİSKEMİK VE ANTİOKSİDAN AJANLAR	
16	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 HASTALAR	20

3.2 ANESTEZİ	20
3.3 CERRAHİ YÖNTEM	21
3.4 KAN ÖRNEKLERİ	21
3.5 İSTATİSTİK	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	33
KAYNAKLAR	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACT	Aktive edilmiş koagülasyon zamanı
ADP	Adenozin difosfat
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
AMI	Akut miyokard infarktüsü
AMP	Adenozin mono fosfat
ASD	Atriyal septal defekt
ATP	Adenozin trifosfat
Ca	Kalsiyum
CABG	Koroner Arter Bypass Greft
CK-MB	Kreatinin Kinaz-MB
DNA	Deoksiribonükleik asit
DM	Diabetes Mellitus
FADH	Flavin adenin dinükleotit
GİK	Glikoz insülin potasyum
H	Hidrojen
H ₂ O ₂	Hidrojenperoksit
I/R	İskemi-reperfüzyon
IV	İntravenöz
K	Potasyum
KPB	Kardiyopulmoner bypass
MI	Miyokard enfarktüsü
Na	Sodyum
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO	Nitrik Oksit
ONOO	Peroksinitrit
NOS	Nitrik Oksit Sentez
O ₂	Oksijen
OH	Hidroksil
PG	Prostaglandin
PTCA	Perkütan transkoroner anjiyoplasti

SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
SOD	Süperoksit dismutaz
SR	Serbest Radikal
TMZ	Trimetazidin
VF	Ventikülerfibrilasyon
XO	Ksantinoksidaz

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Hastaların yaş ve kilo dağılımı	23
4.2. Hastaların kros klemp ve total bypass süreleri	23
4.3. Troponin ölçümlerinin değerlendirilmesi	26

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Olguların demografik verileri	22
4.2. Olguların yaş dağılımı	24
4.3. Mann-Whitney U Testi	25

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalıklarının tedavisinde önemli bir yeri olan koroner bypass operasyonları teknolojinin ve cerrahi tekniklerin ilerlemesine rağmen, içinde barındırdığı problemlerin birçoğuna halen çözüm aramaktadır. Bunların arasında birinci sırada gelen sorun ise iskemi-reperfüzyon periyodu ve sonrasında ortaya çıkan metabolik değişikliklerle, beraberindeki hemodinamik problemlerdir.

Açık kalp cerrahisinde mortalite ve morbiditenin post operatif kardiyak pompa yetersizliği ile ilgili olduğu düşünülmüştür. CABG operasyonlarında post operatif pompa yetersizliğinin iskemik kardiyak arrest ve reperfüzyon sırasında oluşan miyokardiyal hasarla ilgili olduğu uzun yılların bir sonucu olarak karşımızda güncelliğini korumaktadır.

Bu düşünce ve bilimsel verilerin ışığında çalışmalar, iskemi kavramı ve iskemi fizyopatolojisinin anlaşılması üzerine yoğunlaştırılmıştır. İskemi esnasında miyokardı koruma amacıyla geliştirilen hipopotasemik kardiyopleji solüsyonları ve hipotermimin desteği ile kalpte güvenli olarak iskemi süresi uzatılmıştır.

Cerrahi teknikler ve operasyonda yapılacak işlemlerin yanında, operasyon öncesi miyokardı iskemiye daha dayanıklı hale nasıl getirebiliriz sorusu beraberinde anti iskemik ajanların ve anti oksidanların açık kalp cerrahisinde kullanılma amacını oluşturmuştur(28, 39).

Çeşitli ilaçların ve miyokard koruma stratejilerinin gelişmesi sonucu miyokardın iskemi sırasında ve sonrasında etkilenme oranları azalmış olup bu etkiyi en iyi gösteren laboratuvar markeri olarak da troponin halen ilk sıradaki yerini korumaktadır(60, 35, 18, 24, 21).

Negatif inotropik yada vazodilatatör özelliği olmayan, klinik olarak etkili metabolizma düzenleyicisi olarak da bilinen antiiskemik trimetazidin; uzun yıllar önce, kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi kliniklerinde kullanım alanı bulmuştur (36, 108).

TMZ'in koroner bypass sırasında oluşabilecek reperfüzyon hasarının azalttığını Fabiani 1992 yılında yaptığı çalışma ile göstermiştir (36).

Yapılan araştırmalarda uzun süreli verilen TMZ'nin CABG operasyonu uygulanan hastalarda miyokardı koruma üzerine olumlu etkisinin olduğu tespit edilmiştir(108).

Bu çalışmamızı yapılan çalışmalarla ilişkilendirdiğimizde, operasyondan 72 saat önce başladığımız kısa süreli trimetazidin tedavisinin miyokardiyal iskeminin önemli bir göstergesi olan troponin düzeyleri üzerine olumlu bir etkisi olup olmadığını araştırıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Miyokardiyal Koruma ve Tarihçesi

Kalp cerrahisinin tarihsel gelişiminde üzerinde en çok durulan ve halen de araştırılmaya devam edilen konu miyokardiyal korumadır. Bigelow' un(7) deneysel hipotermik arrest modelleri, Lewis' in(7) hipotermik yöntemle ASD onarımı, Melrose'un(7) potasyumdan zengin kardiyoplejik solüsyonlarla kardiyak arrest çalışmalarının temelinde iyi bir miyokardiyal koruma fikri yatmaktadır. Bunun için de kardiyak metabolizmayı yavaşlatan ve iskemi esnasında miyokardın beslenmesini sağlayan maddeler ve çevre şartları çeşitli kombinasyonlarla test edilmiştir(31). Kardiyopleji solüsyonları kalp cerrahisinde kalp akciğer makinesinden sonraki en önemli buluştur. Kardiyopleji solüsyonları sayesinde güvenli kalp cerrahisi süresi üç saate kadar uzamıştır. Kalp cerrahisinin ilk yıllarında kalp ameliyatları, cerrahi tekniğe ve cerrahın hızına bağlı olacak şekilde çalışan kalp üzerinde yapılmıştır. Kardiyopulmoner bypass teknolojisinin geliştirilmesi cerrahlara kansız bir sahada ve daha uzun sürede çalışma imkânı sağlamış olmakla birlikte kardiyak arrest durumunda oluşan hasar tablosu beraberinde miyokardiyal koruma ihtiyacını da getirmiştir(15, 2).

2.2 Miyokardiyal Metabolizma

Miyokardiyal kanlanma aort kapağının hemen üzerindeki valsalva sinüslerinden çıkan sağ ve sol koroner arterler ve bunların dalları tarafından sağlanır. Bu sistem ile kardiyak debinin yaklaşık % 3-5'i miyokarda taşınır. Vücuttaki diğer organlara giden kan miktarı her 100 gr. doku için 7ml/dk. iken bu oran kalp kasi için 60-80 ml/dk. gibi yaklaşık 10 misli bir orandır. Koroner sirkülasyonun diğer sistemlerden farklı bazı ek özellikleri daha vardır. Koroner kan dolaşımı diğer organların aksine diastolde maksimal seviyeye ulaşmaktadır. Kalbin oksijen kullanımı da diğer organlara göre farklıdır. Diğer dokularda kapiller seviyede arteriyel oksijenin %25'i kullanılırken miyokard da bu oran %70'e kadar yükselebilmektedir. Gene koroner sirkülasyonda kollateral gelişimi diğer organlara nazaran son derece azdır. Koroner

arterlerdeki obstrüksiyon sonucu miyokard bu duruma ancak enerji gereksinimini azaltarak yani kasılma fonksiyonunu kısıtlayarak adapte olabilir(30).

Ventrikül kasının normal enerji ihtiyacını karşılamak için geniş bir enerji rezervi gerekmektedir. Kalp kasında ATP konsantrasyonu ağır egzersizde dahi sabit kalmaktadır. ATP büyük oranda mitokondrilerde sentezlenmektedir(30). Oksidatif fosforilasyon mitokondrideki redüksiyon reaksiyonları ile sağlanmaktadır. Bu reaksiyonlarda NADP ve FADH kullanılmaktadır(30). Bu indirgen maddeler beta oksidasyon ile yağ asitlerinden oluşan Asetil Ko-a'nın sitrik asit siklusundan elde edilir. Ayrıca Asetil Ko-A glikoz yıkımından pruvatin çevrilmesiyle oluşur(30). Normalde kalp kası kandaki laktatı alarak pruvata çevirir. İyi perfüze olan bir kalp kasında ATP sentezinin %60-80'i yağ asitlerinden, %10-30'u glukozdan, %10-30'u laktatdan sağlanır. Kalp kası keton cisimlerini de kullanabilmektedir(30).

2.3. Miyokardın İskemik Hasara Karşı Duyarlılığı

Aortaya kros klemp konulması ile birlikte koroner kan akımı durur ve iskemi başlar. İskemi sonrasında dakikalar içerisinde oksidatif fosforilasyon durur ve anaerobik metabolizma başlar(2). Anaerobik metabolizma ile yeterli ATP sentezlenemediği için enerji depoları hızla boşalır. Laktik asit, inorganik fosfatlar gibi anaerobik metabolitler ve protonlar hücre içinde birikmeye başlarlar(2). Hücrenin ATP depolarında kayıp, oluşan birikimler asidoza ve Na-K/ATP'az pompasının fonksiyonunda azalmaya neden olur. Böylece intrasellüler iyon konsantrasyonlarında bozulma meydana gelir ve ritim bozuklukları ortaya çıkar. İskemi devam ettiği sürece hücre içinde birikim yapan anaerobik metabolitlerin de etkisiyle intrasellüler kalsiyum ve osmolarite artar, intrasellüler ödem meydana gelir, intrasellüler lipaz ve hidrolitik enzimlerin aktive olması ile membran bütünlüğü bozulur ve patoloji nekroza doğru ilerler. Erken dönemde oluşan değişiklikler hücrede herhangi bir yapısal değişikliğe neden olmaz iken süre ilerledikçe ATP depolarının azalması ile birlikte patoloji gelişir. 10-15 dakikalık bir iskeminin ardından ATP depoları yarıya kadar düşer. Sonraki 1-2 dakika içerisinde miyokardiyal

kontraktilite azalmaya başlar. Normotermik koşullarda 30-40 dakika içerisinde ATP düzeyleri normal seviyenin %10 una kadar düşer ve geri dönüşümsüz miyokardiyal hasar oluşmaya başlar. Yaklaşık 60 dakika sonrasında hücre membranı lizisi ile nekroz oluşur(2). Patoloji çalışmalarında iskemiden en erken 4 saat sonra miyokardiyal biyopsi örneklerinde koagülasyon nekrozu, ödem ve nötrofilik infiltrasyon saptanmıştır(2). 24 saat içerisinde nötrofil infiltrasyonu artar, miyositler parçalanır ve fibrositlerin proliferasyonu başlar. Miyokardiyal hasarın en önemli göstergelerinden olan CK-MB, 24 saat içerisinde yükselmeye başlar. ALT ve AST değerleri ise 4-5 gün süreyle yüksek seyreder(10). En erken indikatör olan Troponin I hücre ölümünden sonraki 4 saat içerisinde yükselir ve ortalama 48 saat yüksek seyreder(10).

2.4. İskemi Reperfüzyon

Miyokardiyal iskemide dokuya giden kan akımının ani azalması nedeniyle bölgeye substratların gelmesi ve oluşan metabolitlerin temizlenmesinin aksaması, oksidatif metabolit yollarının inhibe olması sonucu miyokardiyal fonksiyon kaybı ve hücre ölümüne(nekroz) neden olan bir dizi olaylar zinciri başlamış olur. İskemi terimi, besleyici ürünlerin azlığı ve metabolik artıkların temizlenmemesi kavramlarını gösterse de oksijen yetmezliği temel faktördür. Olayın genellikle ölümcül aritmiler ve miyokard infarktüsü gibi ciddi patolojik durumlarla sonuçlanması konunun önemini bir kat daha artırmaktadır. Miyokardiyal iskemi ve komplikasyonlarında tedavide gerekli girişimlerin zamanlama ve sırasının ve uygun ajanların belirlenmesinin hayati öneme sahip olabileceği akla gelmektedir. İskemi sonrası kan akımının yeniden sağlanmasına reperfüzyon adı verilir. Reperfüzyon iskemik dokunun canlılığını koruyabilmesi için çok önemlidir. Bununla beraber, reperfüzyon, paradoksik olarak bazı morfolojik değişikliklere, enzim yıkımının ve miyokardın istirahat geriliminin artması gibi hasarlara, ventriküler fibrilasyon gibi ciddi ventriküler aritmilere ve hatta henüz canlı ve kurtarılabilir durumda olan bazı hücrelerin ölümüne yol açabilir(3). Verma ve ark.ları (110) reperfüzyon hasarının temeli adlı derlemelerinde "reperfüzyon hasarı nedir, niçin önemlidir?", diye sorgulamış ve olgu örnekleriyle konunun önemine dikkat çekerken; reperfüzyonun anjina, koroner vazospazm, balon anjiyoplasti,

trombolizis, perkütan koroner müdahale, CABG ve kardiyak transplantasyon da sık karşılaşılan bir durum olduğunu bildirmişlerdir. Kalp hastalıklarında İ/R aritmileri, özellikle iskemiye bağlı ventriküler taşikardi ve fibrilasyonlar ve reperfüzyonun indüklediği ventriküler fibrilasyon ani ölümlerin çoğundan sorumlu tutulmaktadır(106). Benzer şekilde uzun süreli İ/R sonucunda meydana gelen hücre ölümü de geniş bir infarkt alanı oluşturabileceğinden hastanın prognozunu ve ilerdeki yaşam kalitesini belirlemesi açısından hayati önemi olan bir yere sahiptir(106).

2.4.1. İskemi-Reperfüzyon Hasar Mekanizmaları

İ/R'a bağlı miyokardiyal hasar, kalbin kasılma fonksiyonunun kaybı, aritmiler, apoptozis ve irreverzibl miyosit hasarını içerir (28). Bu İ/R hasarının nedeni hala spekülatif olmakla birlikte iskemideki elektrofizyolojik anormallikler özellikle, Ca ve K için iyonik dengesizlik ve reperfüzyonda aşırı serbest radikal üretimi, geçerli hipotezler olarak kabul edilmektedir (97, 41). Bunlara paralel olarak koroner endotelial hücreler, lökositler, plateletler, ve kardiyak miyositler de hasar oluşumunda önemli rol oynar. Reperfüzyon nötrofil adezyonu ve agregasyonunu stimüle eder(57). Ayrıca meydana gelen endotelial fonksiyon kaybı, plateletler, pro-inflamatuvar sitokinler ve lökosit aktivasyonu oksidanların üretimine neden olur (98, 17).

Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde paylaşılmamış elektron içeren kimyasal bileşiklerdir. Paylaşılmamış elektrona sahip moleküller kararsız bir haldedir. Başka bir moleküle etkileşime girerek, dış yörüngesindeki elektronu eşleme ve kararlı duruma gelme eğilimindedirler. Böylece bu moleküller herhangi bir molekül ile etkileşime girerek, elektron alırlar veya verirler(62,95). İçinde bulunduğumuz çevrede çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı söz konusudur. Hücrenel koşullarda da ciddi bir miktar ve çeşitlilikte radikaller üretilmektedir.

Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, NO, aktive nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranıdır.

Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bu elektronlar, dönüşleri aynı yönde ve farklı yörüngelerde iken minimum enerji seviyesindedirler. Radikal tanımına göre oksijen diradikal yapıya sahip bir moleküldür. Diradikal yapıya sahip olan oksijenin herhangi bir molekülle tepkimeye girebilmesi için, tepkimeye gireceği molekülünde benzer yapıya sahip olması gereklidir. Oysa başta organik moleküller olmak üzere, atom ve moleküller orbitallerinde elektronları antiparalel ve eşleşmiş olarak içerirler veya paylaşılmamış elektronlar kovalent bağlara katılmışlardır. Bunun sonucu oksijenin diğer moleküllere olan reaktivitesi son derece kısıtlanmıştır. Bu kısıtlama spin kısıtlaması olarak adlandırılır(62). Canlıların oksijeni kullanabilmesi için, oksijene elektron transferi yaparak spin kısıtlamasını aşmaları gerekir. Bu işlem için canlılar geçiş elementleri sınıfından bazı metal iyonlarından yararlanırlar. Geçiş elementlerinden demir, bakır, manganez, çinko, kobalt ve molibden vücudun gereksinim duyduğu başlıca eser elementler olup, bu elementler dış orbitallerinde bir veya daha fazla sayıda paylaşılmamış elektron içerirler. Canlılarda oksijeni kullanan enzimler ya da oksijenle etkileşime giren proteinler, bu elementlerden en az bir tanesini içermek zorundadırlar(62). Endojen SOR, enzimatik tepkimeler, enzimatik olmayan tepkimeler ve mitokondriyal elektron transportu sürecinde oluşabilir.

Hem iskemi hem de reperfüzyonu takiben zarar gören endotelyumda NO sentezi belirgin derecede azalır. Nitrik oksit gibi inhibitör etkisi çok kuvvetli bir ajanın eksikliği nötrofil aktivasyonunun kolaylaşmasına ve doku hasarının artmasına yol açabilir. Reperfüzyondan önce NO ve NO donörlerinin uygulanması ile infarkt alanı ve endotelyal fonksiyon kaybı gibi İ/R'un neden olduğu miyokardiyal hasar azaltılabilir(56). Reperfüzyonun geç fazında üretilen NO ve ONOO'in reperfüzyonun erken fazına oranla çok daha fazla olduğu ve bu durumun uyarılabilir NOS (iNOS) “up”-regülasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(103). Nitrik oksit düzeyindeki bu gecikmiş artış, doku hasarının daha da artmasına neden olur(103). Aynı zamanda iNOS blökorü aminoguanidinin hem kardiyak (90) hem de renal(101) İ/R hasarında yararlı etkileri bildirilmiştir. NO kardiyak miyositlerin fonksiyonunu artırır, İ/R'u takiben platelet agregasyonunu ve nötrofil-endotelyum etkileşimlerini

azaltabilir. Farelerle yapılan deneylerde; İ/R da ilk olarak eNOS'un aktive olduğu ve İ/R süresince kalp için koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir(103).

Reperfüzyon hasarının en önemli hücresel elemanı polimorfonükleer lökositlerden olan nötrofillerdir. Aktive olmuş nötrofiller, moleküler oksijeni süperoksit iyonuna indirgerler. Süperoksit, çoğu kez spontan dismutasyonla hidrojen perokside dönüşür. Hidrojen peroksit, klorür iyonlarının mevcudiyetinde, nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan myeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipoklorik asite indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik moleküle kolayca reaksiyona girebilir(25, 40).

Hücre mebranında siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri ile prostaglandin ve lökotrienlerin oluşumu sırasında hidroksi ve peroksi radikalleri açığa çıkabilmektedir(9).

2.4.2. Serbest Radikallere Bağlı Hücresel Hasar

Reperfüzyon döneminde oluşan serbest radikallere bağlı olarak, hücrenin temel yapı ve fonksiyonlarında değişik derecelerde hasar oluşmaktadır. Bu hasara en fazla duyarlı olan yapılar membran lipidleri, proteinler, nükleik asitler ve DNA molekülleridir(95).

Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri

Reperfüzyon hasarının en önemli nedeni, artan serbest radikallerin plazma ve organel membranları üzerinde başlattıkları lipid peroksidasyonudur(112, 52). Lipid peroksidasyonu, ortamda doymamış yağ asitleri, oksijen ve metal katalizörler bulunduğu sürece logaritmik olarak artarken yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle reperfüzyon dönemi, lipid peroksidasyonu için gerekli koşulları sağlanması bakımından çok uygundur. Lipid radikalleri veya malondialdehid gibi peroksidasyon ürünleri aracılığı ile lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda yaygın hale geldiği zaman hücresel yapı ve fonksiyon hasarları ortaya çıkmaktadır. Yapısal hasarın derecesine göre, plazma membranında akışkanlığın azalması, membran geçirgenliğinin değişmesi, membran potansiyeli azalması, membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde azalma

gözlenir. Lizozomal ve mitokondrial membranları ilgilendiren ileri derecede lipid peroksidasyonu ile organel içeriğinin hücre içine salınması sonucunda proteoliz hızlanır ve doku hasarını şiddetlendirir. Membran geçirgenliğinin bozulması ile protein sentezi için çok önemli olan potasyum ve magnezyum iyonlarının konsantrasyonları değişir ve buna bağlı olarak protein sentezinde inhibisyon gerçekleşir(112, 52).

Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Olan Etkileri

Hücresinin protein yapıları, serbest radikallerin özellikle duyarlı amino asitler ile direkt/doğrudan etkileşimi sonucunda hasara uğramaktadır. Metionin, sistein gibi terminal sülfidril grubu bulduran aminoasitler ile triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi aromatik aminoasitler, oksidasyona en fazla maruz kalan moleküllerdir. Oksidasyon sonucu proteinlerin sekonder ve tersiyer yapılarında oluşan değişiklikler fonksiyonlarını etkilemektedir. Enzim veya reseptör fonksiyonuna sahip membran proteinleri, özellikle serbest radikallerin modifikasyonlarına duyarlı oldukları için protein oksidasyonu ile önemli hücresel ve membran fonksiyonları bozulmaktadır(52).

Serbest Radikallerin DNA Üzerine Olan Etkileri

Reaktif oksijen radikallerinin, hücrede saldırdığı bir diğer önemli makromolekül nükleik asitlerdir. DNA'nın temel yapı taşı olan nükleotidin yapısı içinde yer alan purin ve pirimidin bazıları oksijen radikallerinin etkilerini gösterdiği bölgelerdir. Özellikle guanin bazının bu radikaller aracılığı ile hidroksilasyonu sonucunda DNA molekülünün yapısı değişmekte ve mutasyonlar ortaya çıkmaktadır(52, 63).

2.4.3. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

Renin- anjiotensin- aldosteron sisteminin ürünü olan angiotensin-II, myositlerde hücre içi kalsiyum düzeylerinde artışa yol açarak, pozitif inotropik etkinin yanısıra diyastolik fonksiyonları bozar ve koroner vazokonstriksiyona neden olur. Bu etkileriyle miyokardiyal reperfüzyon döneminde gelişen hasara katkıda bulunur(88).

2.4.5. Trombositler

İskemi- reperfüzyon döneminde aktive olan trombositler hasarlı bölgeye doğru göç eder ve birikirler. Trombositler ve trombosit ürünleri olan tromboksan A2 ve serotonin mikrosirkülatuar spazm, mikrovasküler konjesyon, trombozis ve koroner akımda yavaşlama gibi etkileriyle oluşturdukları vasküler disfonksiyonla iskemi reperfüzyon hasarını ağırlaştırırlar(114).

2.4.6. Kontraktür

Miyokardiyal kontraktür, kalp kası hücrelerinin kasılmasına yol açan aktin ve miyozin arasında çapraz bağlanmanın geri dönüşümsüz hale gelmesiyle ortaya çıkar. İskemi-reperfüzyon döneminde farklı mekanizmalarla gelişen iki ayrı kontraktür tipi gözlenebilir. Bunlar Ca^{++} bağımlı kontraktür ve rigor tipi kontraktürdür (41, 86, 92).

Ca bağımlı kontraktürde, iskemi hücrelerin Ca düzeylerini dengeleme fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Sitoplazmik Ca düzeylerinin aşırı yüksekliği miyofibrillerin duyarlılığını azaltarak kontraktür gelişimine yol açar. Bu tip kontraktür genellikle kısa süreli iskemi periyodunu izleyen reperfüzyon döneminde hızla yükselen ATP düzeyleriyle birlikte(41, 86, 92).

Rigor tipi kontraktürde, iskemi periyodunun uzaması, hücrelerin reoksijenasyon döneminde yeniden enerji üretim yeteneğini kısıtlar veya ortadan kaldırır. Kontraktürün oluşumu Ca'dan bağımsızdır. Her iki kontraktür tipi de mekanik güçsüzlüğe, doku nekrozuna ve global iskeminin bütün kalbi etkilemesiyle görülen taşkalp fenomenine yol açabilir(38, 78, 84).

2.5 Oksidatif Stres

SOR, İ/R sırasında miyokardda hızlı bir şekilde oluşmaktadır ve İ/R hasarının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir(74, 28, 41). Reperfüzyonun başında mitokondriyal solunum hızı ve serbest radikal üretimi belirgin derecede artar. Bu radikaller hücre intrinsik serbest radikal yakalayıcı sistemlerin kapasitesini aşabilir ve hücre fonksiyon kaybına yol açabilirler.

Dokuların tükettiği oksijenin büyük bir kısmı (%95) aerobik metabolizma için kullanılırken, %5'inin SOR'a çevrilir. Oksijenden üretilen en önemli reaktif türler arasında O₂·-, H₂O₂, OH·-, ONOO· vardır. Bu radikaller membran hasarı, DNA yıkımı, proteaz aktivasyonu, lipid ve protein peroksidasyonu, takiben apoptozis ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümü meydana getirmektedirler(97, 110, 96). Mitokondriler, ksantin oksidaz enzimi, prostaglandin biyosentezi ve inflamatuvar cevapta rol oynayan fagositler (nötrofil ve monosit) serbest radikallerin kaynağı olarak bilinirler.

2.6. İyon Pompaları

Reperfüzyon sırasında miyokardiyal dokularda üretilen ROS; proteinler, membran lipidleri ve nükleik asitlerin oksidasyonuna yol açar, membran iyon kanallarının K, Ca ve Na'a geçirgenliğini değiştirir. Oksidatif strese maruz kalan dokuda Na⁺/ K⁺ATPaz, Ca ATPaz gibi iyon pompalarının aktivitesi azalmıştır(115). I/R da hücre içine Ca girişi artıp, çıkışı azaldığı için hücre içi Ca homeostazı bozular. Bu etki, L-tipi Ca kanalları aracılığıyla sarkolemmal Ca girişinin artmasıyla ya da sekonder olarak sarkoplazmik retikulum-Ca siklusundaki değişikliklerle ilişkilidir. Fizyolojik koşullarda hücre içinde biriken fazla Ca dışarı atılarak ya da hücre içinde depolanarak tolere edilir. İskemi sırasında hücrede enerji tükendiğinden sitoplazma ve mitokondride aşırı miktarda Ca birikmekte ve Ca'un toksik etki göstermesine neden olmaktadır. Enerji eksikliği nedeniyle pompalar ve depolama mekanizmaları iflas eder ve artan Ca²⁺ düzeyi fosfolipazları, proteazları aktive ederek radikal ve yağ asitleri oluşumunu artırır ve hücreyi ölüme sürükleyebilirler(45). Hücrenin sürekli K kaybetmesi, yüksek enerjili fosfatların tüketimi, hücre içi Ca konsantrasyonunun artması, sistolik kan basıncının azalması, diyastolik kan basıncının artması, metabolik fonksiyonların depresyonu, aritmiler ve nekrozu kapsayan reperfüzyon hasarına neden olabilir(115, 45).

2.7. İskemi- Reperfüzyon Hasarının Kalp Üzerine Etkileri

Kalpte, İskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak miyokardiyal sersemleme, reperfüzyon aritmileri, miyositlerde nekroz, koroner endotelial

ve mikrovasküler disfonksiyon gözlenebilir. Miyokardiyal sersemleme, iskemi reperfüzyona bağlı olarak geri dönüşsüz hasar olmamasına ve reperfüzyonun tam veya tama yakın bir şekilde sürmesine rağmen kalpte oluşan uzamış mekanik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır(64). İlk olarak 1975 yılında Heyndrickx ve ark(47). tarafından tanımlanmıştır. Miyokardiyal sersemleme genellikle global iskemik ataklardan sonra gözlenir(64). Fakat kısa süreli iskemiye takip eden dönemlerde bile/dahi miyokardiyal sersemleme beklenmedik derecede uzun sürebilir. Örneğin köpek kalbinde oluşturulan 15 dk'lık iskeminin, 24 saatlik miyokardiyal sersemleme oluşturduğu gözlenmiştir(13). İskemik periyodu takip eden reperfüzyon dönemi ölümcül aritmilere zemin hazırlayabilir. Oluşan aritmiler genellikle idioventrikülerdir ve en fazla ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gözlenir(58). Kalp hücrelerinde nekroz gelişimi iskemi reperfüzyon döneminde harekete geçen mekanizmaların ortak sonucudur. Bununla birlikte reperfüzyon döneminin ilk dakikalarında gelişen nekrozun başlıca sebebi kalp hücrelerinde gelişen kontraktürdür(92). Reperfüzyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan koroner endotelial disfonksiyonun, köpek ve kedi kalplerinde yapılan çalışmalarda 4-12 haftaya kadar sürebildiği gösterilmiştir. Reperfüzyonun ilk 2 ila 5 dakikalık bölümünde endotelial disfonksiyonla beraber NO formasyonunda azalma ve 20 dakikadan sonraki bölümde ise lökosit varlığı gözlenebilir(58). Sadece iskemi uygulanan kalplerde koroner endotelial disfonksiyon 2 ila 3 saat sürer ve 4-6 saat sonra herhangi bir histolojik bulgu gelişmez(111). Koroner endotelial disfonksiyon sonucu vazodilatör cevap azalır. Güçlü vazokonstriktör etkileri bulunan endotelin-1 ve SOR oluşumu, koroner vazokonstriksiyona yol açarak kan akımında azalma meydana getirir(73). İskemi-reperfüzyon sonrası oluşan endotelial disfonksiyon, trombositlerin yol açtığı mikrovasküler tıkanıklık, ödem ve oksidatif hasar mikrovasküler disfonksiyona yol açar. Mikrovasküler disfonksiyonun olduğu kalp bölgelerinde reperfüzyon döneminde kan akımı kısıtlanır ve hipoperfüze alanlar gözlenir(65,66). Ayrıca kalbin yeniden damarlanması ve sol ventrikül serbest duvarında oluşabilen rüptür mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle gözlenen olaylardır(104, 78).

2.8. Troponin

Kalp cerrahisinde miyokardiyal hasar çeşitli nedenlerle olabilir. Cerrahi dikişlerin direkt etkisi, kalbe uygulanan pozisyonların lokal travması, yetersiz perfüzyona yada miyokardiyal koruma sorunlarına bağlı global iskemi, koroner arter yada venöz greft embolileri sayılabilecek olanlar arasında ilk sıralarda yer alırlar. Genel olarak miyokard hasarından kaçınmak güçtür. Cerrahi girişimlerin kendisine bağlı önemsiz hücre hasarları ile MI'ni kesin ayıracak biyomarkerlar yoktur. Ölçülen kardiyak biyomarker düzeyinin yükselmesi, hasar mekanizmasından bağımsız olarak etkilenen miyokard kitlesinin arttığı anlamını taşır(4).

Troponin kardiyak isoformları yeni ve spesifik miyokard hasar markerleridir. Unstabil angina mortalite, kardiyak olay riski ve infarkt genişliğine ilişkin bilgi verirler(5, 105). Yüksek sensitivite ile peroperatif miyokard iskemi düzeyini gösterirler(60, 35, 18, 24, 21). Miyokarda spesifik olduklarından peroperatif MI tanısının doğru konmasını sağlarlar. Koroner arter bypass cerrahisi sonrası orta düzeyde troponin I ve T yükselmesi minimal, reversibl hasarı düşündürür.

Troponin (Tn) çizgili kasın ince filamanlarının düzenleyici proteinidir ve TnC (18 kDa), TnI (24 kDa) ve TnT (37 kDa) olmak üzere üç alt gruptan meydana gelir(22). Troponinler kana T, I, C kompleksleri (cTnT-I-C üçlü kompleksi ve cTnI-C ikili kompleksi) şeklinde ve serbest alt gruplar olarak salınırlar(22, 113). Troponin T ve I çizgili kasta kasılma işleminin önemli bileşenleri olarak beraber görev alırlar. Çizgili kaslarda troponin kompleksi benzer şekilde yer alırsa da troponin T ve I'nın izoformları kardiyak kasta farklıdır, çünkü proteinler bu dokuda farklı genler tarafından kodlanırlar. Kardiyak izoformlara karşı spesifik antikolar, hassas cTnT ve cTnI testleri için esas oluşturur(22). Kardiyak troponinler, kardiyak nekrozun doğru ölçümünü sağlar, bir çok çalışma akut koroner sendromda ölüm riskinin troponin değerlerine bağlı olduğunu göstermiştir(1113). Diğer kardiyak belirteçlerin aksine troponinler sağlıklı bireylerde tespit edilemezler. Bu nedenle ufak artışları bile miyokard hasarını göstermesi açısından önemlidir(48).

Troponin T ve I'nın salınım özellikleri birbirine benzer. Her ikisinde miyokard hasarı başladıktan sonraki saatler içinde yükselmeye başlar ve 12. 24. saatlerde maksimum düzeye ulaşırlar(44, 10). Troponin T salınımı bifazik özelliklidir. Troponin I ise bir kez pik yapar. Troponin T 14. güne kadar,

troponin I ise 5-7 güne kadar kanda bulunabilir(23). Carrier ve arkadaşları(4). CABG sonrasında seri EKG ve aldıkları CK-MB düzeyleri ile troponin I ve T değişikliklerini karşılaştırmış miyokard hasarını belirleyecek troponin eşik değerlerini çalışmışlardır. Postoperatif 24 saatte troponin I'nın 3.9 ng/ml, 48. saatte troponin T'nin 3.4 ng/mL üzerinde bulunmasının perioperatif MI ile uyumlu olduğunu belirlemişlerdir. Adams ve arkadaşları(1) troponin I için üst limit olarak 3.1 ng/mL'yi verirlerken, diğer çalışmacılar 10-15 ng/mL'yi kabul etmişlerdir(54, 14).

2.9. Myokardiyal Koruma Stratejileri

2.9.1 Kardiyopulmoner Bypass Öncesinde Miyokardiyal Koruma

Kardiyopulmoner bypass öncesinde, hipo-hipertansiyon, taşi-bradi aritmiler, düşük debi gibi durumlar, subendokardiyal injurinin ilerlemesine neden olarak/arttırarak post operatif dönemde miyokardiyal disfonksiyona yol açabilen önemli durumlardır. Kardiyopulmoner bypass öncesinde yukarıda sayılan faktörlerin önlenmesi miyokardiyal koruma için ilk adımdır.

2.9.2. Kardiyopulmoner Bypass Esnasında Miyokardiyal Koruma

Miyokardiyal koruma tipleri aşağıdaki gibidir:

1. Pompasız Cerrahi
2. Pompa Destekli Cerrahi
 - a. Pompa desteğinde çalışan kalpte cerrahi
 - b. Hipotermik fibrilatuar arrest ve aralıklı iskemik arrest
 - c. Kardiyoplejik arrest

1. Pompasız Cerrahi

Pompasız kalp cerrahisi, çalışmakta olan kalp üzerinde yapılan cerrahidir. Stabilizatörlerin yaygın olarak kullanıma geçmesiyle birlikte günümüzde birçok merkezde kullanılmaktadır.

2. Pompa Desteği ile Cerrahi

Pompasız cerrahi tekniklerinde ki gelişmelere rağmen pompa destekli cerrahi kalp cerrahisi merkezlerinde en yaygın kullanılan teknik olarak yerini korumaktadır.

a. Hipotermi

Miyokardiyal hipotermi için, genel vücut hipotermisi, topikal hipotermi ve koroner perfüzyon ile sağlanan hipotermi olmak üzere üç farklı biçimde yapılabilir

Hipotermi genel olarak 3 grupta incelenmektedir;

- Hafif hipotermi 28-32 C arası
- Orta dereceli hipotermi: 20-28 C arası
- Derin hipotermi < 20 C

b. Pompa Desteği ile Çalışan Kalpte Cerrahi

Aortik kros klemp kullanılmaksızın çalışan kalpte cerrahi yapılması da mümkündür. Bu durumda pompa desteği ile miyokardiyal koruma sağlanır.

c. Aralıklı İskemik Arrest ve Hipotermik Fibrilatuvar Arrest

Her iki teknikte günümüzde güncelliğini kaybetmiş olup kullanım alanı artık kalmamıştır.

d. Kardiyoplejik Arrest

Kardiyak cerrahi uygulamalarında günümüzde en çok kullanılan miyokardiyal koruma metodu kardiyoplejik arresttir. Direk olarak koroner arterler üzerinden verilen kimyasal bileşikler aracılığıyla yapılan bu uygulamaya kardiyopleji adı verilmektedir.

2.10. Antiiskemik ve Antioksidan Ajanlar

2.10.1. Metabolizma Düzenleyici Ajanlar

Koroner kalp hastalığında metabolik ajanların kullanabileceği uzun zaman önce düşünülmüş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Etomoksir, oksfenisin, dikloroasetat, karnitin, metilpalmoksirat, ranolazin, trimetazidin gibi ajanlar enerji substrat kullanımını değiştirebilirler(70).

Kalpdeki büyük enerji kaynakları glikoz ve serbest yağ asitleridir. Kalbin strese girdiği durumlarda ve açlıkta enerji kaynağı olarak keton cisimleri kullanılmaya başlanır. Uzun zamandır yağ asidi oksidasyonunun azaltıp glikoz metabolizmasının artmasının iskemide yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bunun nedeni glikoz metabolizması ile daha fazla sayıda ATP üretebilecek olmasıdır. Metabolik ajan olarak ilk defa GİK rejimi kullanılmıştır. DİGAMİ çalışmasında post MI erken dönemde uygulanan GİK rejiminin bir yıllık mortaliteyi %29 oranında azalttığı gösterilmiştir(12). GİK'in etki mekanizması ise; glikoz alımının glikojen sentezini stimüle edip, adipositlerden yağ asidi salınımını inhibe ettiği şeklindedir.

Ayrıca damarlarda ki vazodilatasyon cevabı glikoz alımı ile uyumludur. Yüksek yağ içeren yiyecekler serbest yağ asitlerini artırmakta, glikoz alımını ve dolayısıyla vazodilatör cevabı azaltmaktadır(12). Tersinden bakıldığında yağ oksidasyonunu inhibe eden ajanlar damar vazodilatasyonunu sağlamakta, iskemiye azaltmaktadır. Rackley ve arkadaşları(93) GİK uygulaması ile enerji substrat metabolizmasında lipitlerden karbonhidratlara doğru kayma olduğunu ortaya koymuşlardır.

Metabolik tedavinin faydalı olduğu kesin olarak gösterilen durumlar şunlardır:

- *Tromboliz ile tedavi edilen akut miyokard enfarktüsü

- *Kalp cerrahisi öncesi ve sonrası özellikle postoperatif hipotansiyon ve kalp yetmezliği

- *Angina pectoris

Metabolik tedavinin yararlı olduğunu düşündüren ancak kesin kanıtlanmamış durumlar ise şunlardır:

*Kardiyojenik sok

*PTCA uygulaması

*Şiddetli koroner arter hastalığına bağlı yaygın iskemi ile birlikte anstabil anjina varlığı

*Yaygın subendokardial iskemi ile birlikte sol ventrikül hipertrofisi

*Konjestif kalp yetmezliği ile birlikte iskemik kardiyomyopati.

2.10.2. Trimetazidin

Son yıllarda geliştirilen yöntemlerle hücrel metabolizma düzenleyici ajanlar kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir hale gelmiştir. Hücrel metabolizma düzenleyici ajanların tedaviye katılmasıyla; kardiyomyositlerin görevlerini düzenlemek ve ortaya çıkacak olan çeşitli patolojik durumlar karşısında dayanıklılığını artırmak mümkün olmuştur. Trimetazidin bu grupta yer alan bir ilaç olup yıllar önce tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır(36).

Negatif inotropik yada vazodilatör özelliği olmayan klinik olarak etkili metabolizma düzenleyicisi olarak bilinen bir antianginal ilaçtır(20). Kimyasal olarak 1-[(2,3,4-trimethoxyphenyl)methyl]piperazine şeklinde tanımlanır TMZ'nin oral ve parenteral formları bulunmaktadır. Günlük 60 mg'dan iki veya 3 eşit doza bölünerek uygulanabilmektedir. TMZ ağız yoluyla uygulandıktan sonra barsak mukozasından hızla emilir.20 mg'lık tek bir oral dozdan sonra TMZ'nin ortalama plazma konsantrasyonuna (C:53,6 mikrogram/L) 1,8 saatte erişmektedir.(46). Tek yada tekrarlanan dozlardan sonra TMZ'nin yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir(46) Uygulanan TMZ dozunun %80'den çoğu 48 saat içinde ve %62'si değişmeksizin idrarla atılır.(46)

Çeşitli çift kör çalışmalarda TMZ'nin efor anjinası bulunan hastalarda ergometrik egzersiz kapasitesi ve total iş debisini düzelttiği, kronik stabil anjinası olan hastalarda da atak sıklığı ve nitrogliserin kullanımını azalttığı, anjinalı hastaların efor toleransını artırdığı gösterilmiştir. Genel olarak TMZ'nin koruyucu etkileri şu faktörlere bağlanabilir.

*Serbest oksijen radikalleri üretiminin inhibisyonu ve bunun sonucunda membran lipidlerinin peroksidasyonlarının azalması.(81)

*İnorganik fosfat ve fosfo kreatinin salınımının azalması ve böylece ATP tasarrufu sağlanması(71)

*Lipid peroksidasyonunun bloke edilmesi ve tercihli olarak eksojen glukozon kullanılması.(85)

*Hücre içi asidozun sınırlandırılması.(37, 69)

*Mitokondri fonksiyonunun korunması(69, 99); ayrıca TMZ'nin hipoksi oluşturulmuş izole kalp hücrelerinde fizyolojik aktiviteyi koruduğu(37), muhtemelen iyon akışını değiştirerek hücre içi PH'ını düzenlediği ileri sürülmüştür(26, 27). TMZ'nin, hücrelerin içinde aşırı Na ve Ca birikimini inhibe ederek ve K kaçışını engelleyerek intrasellüler ödemi önlediği bildirilmiştir.(80).

*İskemi sırasında TMZ, intrasellüler ATP düzeylerinin azalmasına ve hücre dışına K kaçışına neden olan serbest oksijen radikallerinin serbest kalmasını önlediği bildirilmiştir(80).

Etkilerini değerlendirmek üzere yapılan pek çok çalışmada herhangi bir yan etki oluşturmadan antiiskemik etki göstermesi tedavide bir üstünlük olarak ele alınmıştır. TRİMPOL-1 çalışmasının diabetik hastalarda uygulanan alt grubunda geleneksel antianginal ilaçlara TMZ eklenmesiyle, egzersiz süresi %15 ve ST segment çökmesine dek geçen sürede %19 oranında iyileşmiştir. Lopaschuk ve arkadaşları(84) TMZ'nin iskemi ve reperfüzyon durumunda kalbin iş gücünü yeniden kazanmasını %33 oranında artırdığı ve kardiyak etkinlikte %24 oranında bir artış sağlandığını göstermişlerdir. TMZ-propranolol kombinasyonu, isordil-propranolol kombinasyonuna göre hastalarda haftalık atak sayısının ve nitrogliserin kullanımının azalması, egzersiz testi sırasında 1mm'lik ST segment çökme zamanının diğer gruba göre belirgin olarak düzeldiği gözlenmiştir(84). Tünerir ve arkadaşlarının(108) yaptığı çalışmada 21 günlük TMZ tedavisinden sonra CABG operasyonuna alınan hastalarda troponin miktarının TMZ almayan gruba göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir(108). TMZ ayrıca yağ asitlerinin stoplazmada birikmesinide önler. Bu aktivite TMZ'ye belirgin bir antiiskemik etkinlik kazandırır(75). Çünkü, iskemi sırasında laktat birikimi, karbonhidrat ve yağ asidi oksidasyonu belirgin olarak artar. Dolaşımda ki serbest yağ

asitlerinin artışı kardiyak fonksiyonları deprese etmekte, iskeminin etkisini artırmakta, aritmiye yatkınlık oluşturmaktadır(53). TMZ mitokondrideki beta oksidasyonun dördüncü basamağında ki tiolaz enzimini inhibe ederek enerji substrat kullanımını glikoz oksidasyonuna doğru kaydırır(85). Ayrıca yağ asidi oksidasyonu sırasında inaktive olan piruvat dehidrogenaz enziminin tekrar aktif hale gelmesini sağlar. TMZ'nin serbest radikal kapasitesini artırdığını belirten yayınlarda mevcuttur(42). Yapılan bir deneysel çalışmada ratlara verilen TMZ ile malonil dealdehit(MDA) oluşumunda değişme gözlenmezken, mitokondrial superoksit oluşumunda belirgin azalma gözlenmiştir(43). Sağlıklı gönüllü kişilere verilen teropötik doz TMZ periferik kanda erositlerde K kaybını önleyerek lipid peroksidasyonunu azaltmıştır(49). Deneysel iskemi oluşturulmuş rat miyokard dokusunu TMZ infüzyonu ile serbest radikal oluşumunun azaltıldığı ortaya konmuştur(82). LIST çalışmasında, (akut MI sonrasında primer PTCA uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmadır). PTCA ardından IV TMZ veya plesebo infüze edilmiş ST segment elevasyonu belirgin olarak daha hızlı ve izoelektrik hatta yakın olmuştur(102). Yine yapılan çok merkezli EMİP-FR çalışmasında 19000 akut MI lı hasta değerlendirilmiş,trombolitik tedavi almayanlarda yapılan TMZ infüzyonunun toplam mortaliteyi olumlu yönde etkilemediği, 306 hastalık küçük bir grupta bozulan sol ventrikül fonksiyonlarının geri dönüşümü kolaylaştırdığı gösterilmiştir(102).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Araştırmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane etik kurul (Onay tarih ve sayısı:03-04-2009/93 sayılı karar) izni alınarak elektif koroner arter bypass grefti planlanan;43-76 yaş arası,12 erkek,8 kadın olmak üzere toplam 20 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar rastgele olarak 10'ar kişilik iki gruba ayrıldı.

Son 6 hafta içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olan, koroner arter bypass cerrahisine ek olarak kapak cerrahisi uygulanan hastalar, önceden böbrek hastalığı olan hastalar, cerrahiden 24 saat önce yüksek enzim düzeyleri olan hastalar, hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar(cerrahi öncesi inotropik ajan yada intra aortik balon pompası ihtiyacı olan hastalar) çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar hastaneye yatış yapıldığı gün ziyaret edilerek çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve onayları alındı.

Koroner arter hastalığı olup kardiyolojik bypass sağlanarak elektif CABG operasyonu yapılan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların 10 tanesine operasyondan 3 gün(72 saat) önce 3*20 mg şeklinde trimetazidin başlandı. Operasyon sonrasında da trimetazidin almaya devam ettiler. Bu hasta grubu çalışma grubunu oluşturdu. Trimetazidine kullanmayan 10 kişilik hasta grubunda kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan hastaların demografik ve cerrahi verileri tablo 1 de gösterilmiştir.

3.2. Anestezi

Her iki gruptaki hastalara operasyondan 30 dakika önce 0,05 mg/kg morfin premedikasyon amacı ile IM (kas içine) olarak uygulandı. Entübasyon sonrası santral venöz basınç takibi için sağ internal juguler venden kateter, cerrahi boyunca ısı takibi için özafagiya ısı probu, böbrek fonksiyon takibi için foley idrar kateteri yerleştirildi. Cerrahinin sona ermesi ile anestezi ajanlar kesildi ve hasta yoğun bakıma transfer edildi.

Her iki grupta bulunan hastalar için anestezi ve cerrahi protokoller aynı ekip tarafından ve standart olarak uygulandı. İndüksiyonda 5mg/kg thiopental ve 0,05 mikrogram/kg fentanyl kullanıldı. Nöromusküler blokaj 0,1mg/kg

pancuronium ile sağlandı. Entübasyon sonrası anestezi O₂/N₂O:%50-%50 ve 1-1,5 MAC izofluran ile idame ettirildi.

3.3. Cerrahi Yöntem

Ameliyat tüm hastalarda standart median sternotomi ile mediasten açılarak başladı. Ardından sol internal mammariyan arter(LİMA) ve safen ven greft olarak hazırlandı. Aort kanülasyonundan önce 300ü/kg heparinle hastalar heparinize edildi. Aktive edilmiş koagülasyon zamanı (ACT) değeri 400 ve üzerine ulaşınca kanülasyona geçildi. Arteriel kanülasyon assenden aortadan venöz kanülasyon ise sağ atriumdan two stage venöz kanül yardımıyla yapıldı. Aortaya kardiyopleji vermek ve kalbi boşaltmak için ikinci bir kanül(root kanül) yerleştirildi. Kanülasyondan sonra membran oksijenatör ve sentrifugal pompa kullanılarak KBP sağlandı. Hastalar vücut ısıları 28-32 derece olacak şekilde soğutuldu. Sistemik ısı 30 C nin altına indiğinde aorta kanülasyon yerinin hemen proksimalinden klempe edildi. Aorta kros klemp konulduktan sonra root kanül yardımıyla 15 cc/kg dan hiperkelemik kristaloid kardiyopleji verilerek kalp durduruldu. Operasyonun uzun sürmesi halinde her 20 dakikada bir kardiyopleji infüzyonu tekrarlandı. Tüm distal anostomozlar kros klemp altında yapıldı.

Son distal anostomoz biterken hasta ısıtılmaya başlandı. Distal anostomozun bitiminde kros klemp kaldırıldı kalp spontan çalışmamışsa kalp defibrile edildi. Ardından parsiyel klemp yerleştirilerek proksimal anostomozlar tamamlandı. Proksimal anostomozlar bittikten sonra KBP sonlandırıldı. Dekanülasyon işleminin ardından heparin nötralizasyonu için 1.3/1 oranında protamin sülfat infüzyonu uygulandı. Kanama kontrolünün ardından dokular katlar usulüne uygun olarak kapatıldı.

3.4. Kan Örnekleri

Bazal değerler hasta uyutulmadan önce alındı. Operasyon esnasında kros klemp kalkınca sağ atriyumdan ikinci örnek alındı daha sonra kros klemp kaldırılışının 6.,12. ve 24. saatlerinde periferik venlerden alınan 3cc lik kan örnekleri jel içeren kuru biyokimya tüplerine alındı. Eş zamanlı laboratuara ulaştırılarak Troponin I değerlerine bakıldı.

Teknik olarak electrochemiluminescence immunoassay analizörü kullanıldı. Referans aralığı Troponin I için 0-0,2ng/ml olarak alındı.

3.5. İstatistik

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. İki gruptan oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler t testi ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen değişkenlerinden oluşan verilere ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-kare testi yapılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

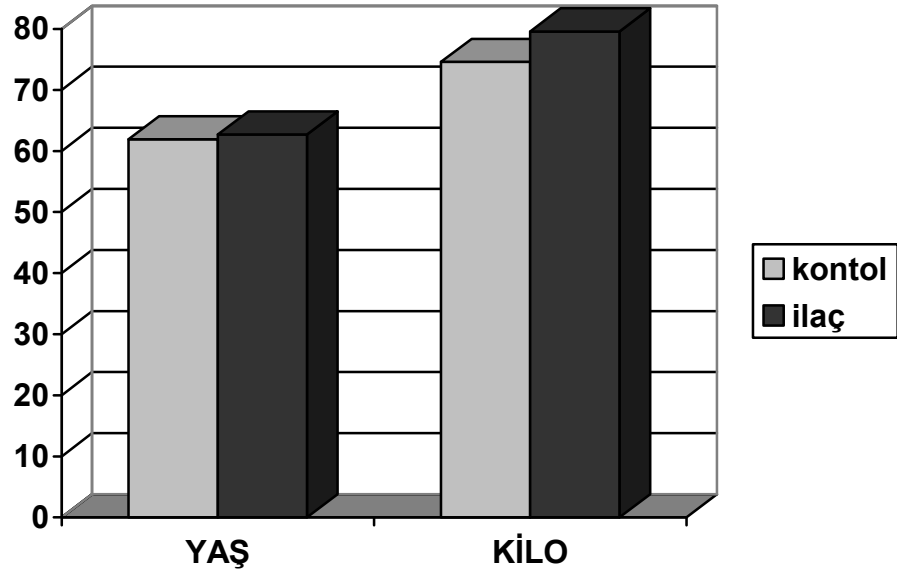
4. BULGULAR

Araştırmayı oluşturan kontrol ve çalışma grupları arasında yaş, ağırlık, kros klemp süreleri, total bypass süreleri açısından demografik verileri Tablo 4.1. de verilmiştir.

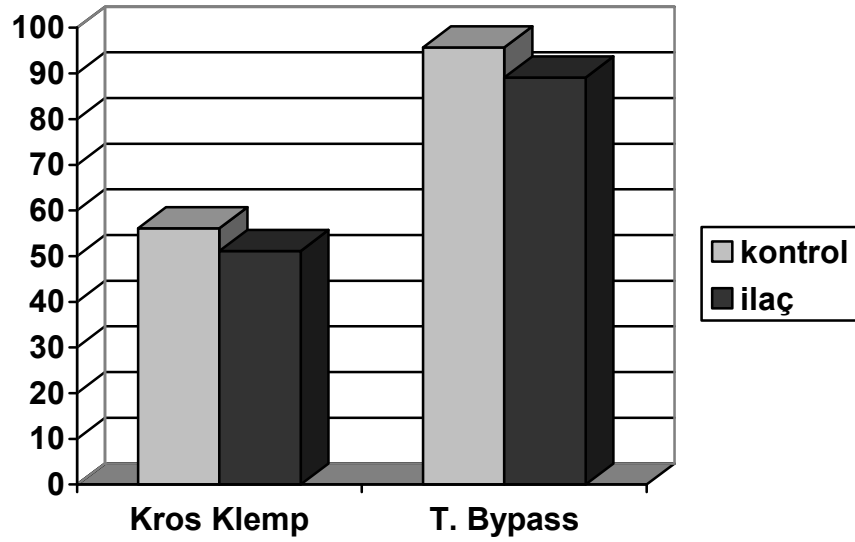
Tablo 4.1. Olguların Demografik Verileri(P<0.05 anlamlı)

	Grup	N	Mean	Std. Sapma	p
Yaş	Kontrol	10	61,9	10,005	P>0.05
	Çalışma	10	62,7	6,549809	
Kilo	Kontrol	10	74,6	13,01452	P>0.05
	Çalışma	10	79,6	9,856752	
Kros_Klemp Süresi	Kontrol	10	56,1	13,31207	P>0.05
	Çalışma	10	51,1	9,492102	
Total Bypass Süresi	Kontrol	10	95,7	18,32454	P>0.05
	Çalışma	10	89,1	13,73924	

Kontrol ve hasta grupları arasında yaş, ağırlık, kros klemp süreleri ve total bypass süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi(Tablo 4.1., Şekil 4.1, 2.)



Şekil 4. 1. Hastaların yaş ve kilo dağılımı



Şekil 4. 2. Hastaların kros klemp ve total bypass süreleri

Hastaların diabet açısından incelendiğinde aralarında istatistiksel bir fark olmadığı (Tablo 4. 2), her iki grupta da kadın erkek oranlarının eşit olduğu (Tablo 4. 3) tespit edildi. Ayrıca hastaların yapılan greft sayısı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi(Tablo 4. 4)

Tablo 4. 3 Olguların Yaş Dağılımı

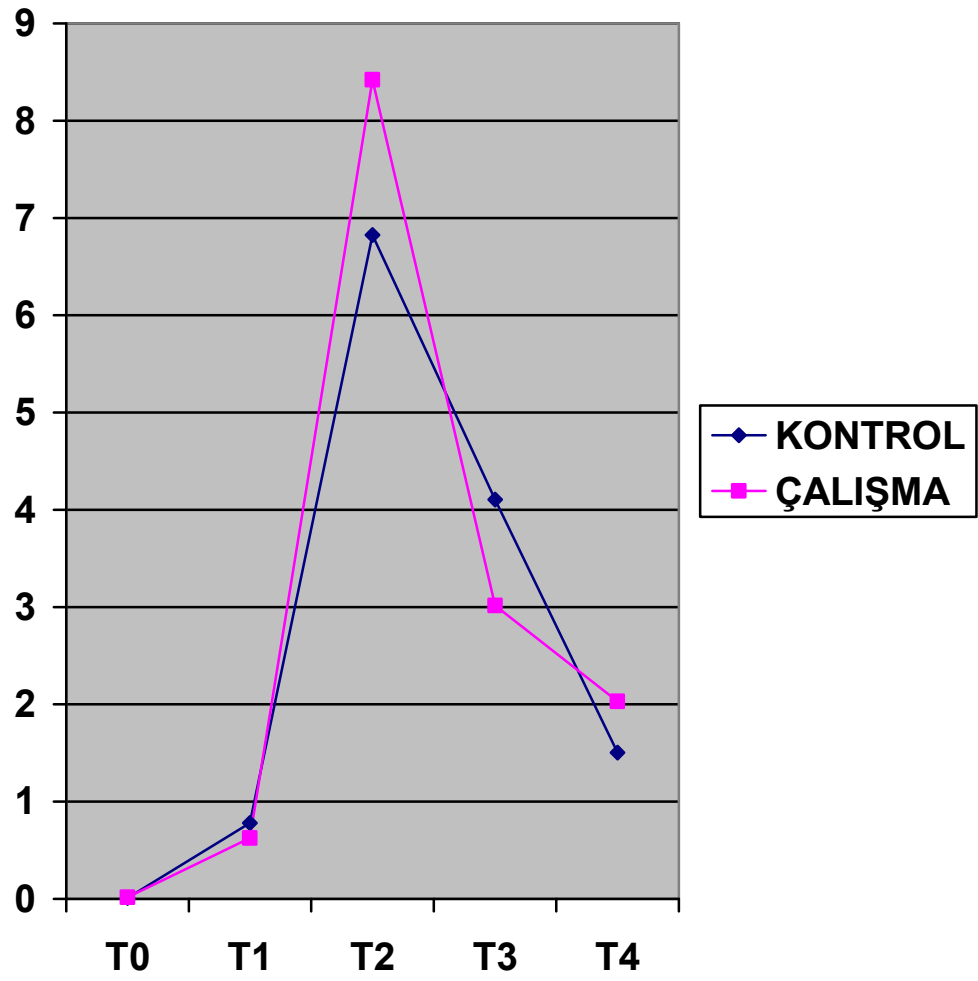
	Cins		Toplam
	Erkek	Kadın	
Kontrol	6	4	10
Çalışma	6	4	10
Toplam	12	8	20

Çalışma ve kontrol grubunda ameliyata başlamadan önce (bazal değer – T0), aortaya konan kros klemp kaldırıldıktan sonra (reperfüzyonun 0. dakikası – T1), aortaya konan kros klemp kaldırıldıktan 6 saat sonra (reperfüzyonun 6. saati – T2) aortaya konan kros klemp kaldırıldıktan 12 saat sonra (reperfüzyonun 12. saati –T3) aortaya konan kros klemp kaldırıldıktan 24 saat sonra (reperfüzyonun 24. saati –T4) ölçülen plazma Troponin-I degerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$);

Tablo 4.4 Mann-Whitney U Testi(P<0.05 anlamlı)

	Grup	25	Ortalama	75	p
CABG	Kontrol	2	3,5	4	P>0.05
	Çalışma	3	4	4	
T0	Kontrol	0,01	0,01	0,045	P>0.05
	Çalışma	0,01	0,015	0,03	
T1	Kontrol	0,395	0,78	2,4925	P>0.05
	Çalışma	0,305	0,625	1,6225	
T2	Kontrol	5,865	6,825	10,6525	P>0.05
	Çalışma	6,2525	8,42	10,15	
T3	Kontrol	1,71	4,105	7,93	P>0.05
	Çalışma	1,335	3,015	6,3425	
T4	Kontrol	0,9325	1,505	4,66	P>0.05
	Çalışma	0,7375	2,03	3,9975	

Kontrol grubunun reperfüzyon sonrası(T1) ve reperfüzyonun 6. saatinde ki(T2) ortalama troponin değerleri daha düşük iken, reperfüzyonun 12.(T3) ve 24.(T4) saatindeki ortalama troponin değerleri çalışma grubunda daha düşük tespit edilmiş olup ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.(Tablo 5)



ŞEKİL 4. 4. Troponin ölçümlerinin değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Son yıllarda koroner arter cerrahisinde ki teknik gelişmelere rağmen kardiyopulmoner bypass yardımıyla yapılan cerrahi önemini halen korumaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında aortik klemp uygulanması, miyokard dokusunda iskemi-reperfüzyon hasarına neden olur. İskemi, hücre içi ATP üretimini azaltarak hücre zarı fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Ayrıca hipoksi, kardiyak miyositlerde ve vasküler endotel hücrelerinde mitojen aktive edici protein kinaz'ı aktive ederek koroner mikrosirkülasyonun bozulmasına neden olur (62). Reperfüzyon sonrası oluşan SOR, aktive olan nötrofiller ve kompleman sistemi miyokardiyal hasara katkıda bulunur. Kardiyopulmoner bypass etkisi ile miyokard ödemi görülür. Bunun nedenleri arasında KP'B'in uzun sürmesi, VF, ventrikülün aşırı gerilmesi, plazma onkotik basınçta azalma, yüksek koroner basıncı sayılabilir. KP'B sırasında salgılanan endotelin-1 koroner vazokonstriksiyona neden olur(87, 116). KP'B sırasında salgılanan C3a negatif inotrop ve güçlü nötrofil kemotaktik aktiviteye sahiptir. Reperfüzyon esnasında nötrofiller aktive olarak, adezyon reseptörleri vasıtasıyla kardiyak miyositlere ve endotel hücrelerine yapışır(11). Böylece kardiyak disfonksiyon ve miyokard ödemi görülür. KP'B, endotel ve kardiyak miyositlerdeki hücreler arası bağlantıların fonksiyonlarını bozarak artmış vasküler geçirgenliğe ve kardiyak miyositlerde disfonksiyona neden olur(11). Ayrıca KP'B, miyokardiyal hücrelerde apoptotik index'i artırır(67).

I-R'a bağlı miyokardiyal hasarlanmanın patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve antioksidan enzimlerin rolünün belirlenmesi, antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı tedavi denemelerini gündeme getirmiştir(116).

Metabolizma düzenleyici ajanlar ve antioksidanların IR hasarından koruyucu etkilerini gösteren çalışmalar(83, 94) bizim de bu gruba olan ilgimizi artırmıştır.

Trimetazidine ile ilgili ilk klinik çalışma Fabiani ve arkadaşları tarafından 1992 yılında yapılmıştır. Fabiani ve arkadaşları bu çalışmada kardiyak cerrahi esnasında oluşan IR hasarında TMZ nin etkisini araştırmışlardır. Çalışma 19 hastayla yapılmış olup 10 hastaya operasyondan 3

hafta önce 20 mg'lık TMZ tedavisi başlanmış ve operasyonda TMZ kardiyopleji solusyonuna da eklenmiştir. Diğer 9 hasta ise kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Metabolik gösterge olarak kros klemp kaldırılışından 20 dakika sonra bakılan malondihaldehid düzeyleri kullanılmıştır. Düzeyleri TMZ grubunda plesobo grubuna göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Ayrıca TMZ grubunda daha iyi ventriküler fonksiyon ve daha yüksek bir stroke volüm tespit etmişler. Bu çalışmayla yazarlar ilk kez, kardiyak cerrahide ki IR hasarına karşı TMZ nin kullanılarak daha iyi bir ventrikül fonksiyonu elde edebileceklerini yayınlamış oldular(36). Benzer sonuçları deneysel olarak 1993 yılında Aussedat ve arkadaşları(6), 2000 yılında da El Banani ve arkadaşları(34) kardiyopleji solüsyonuna TMZ ekleyerek ulaştılar.

Bu konudaki bir diğer çalışma 1996 yılında Vedrinne ve arkadaşları(109) tarafından gerçekleştirildi. Bu noktada ikinci çalışmada istenen sonuçlara daha az yaklaşılmıştır. Randomize, çift kör, plesebo kontrollü çalışmada CABG sonrası TMZ'nin sol ventrikül fonksiyonları üzerine kardiyoprotektif etkisi incelendi. Plesobo yada TMZ alan, CABG uygulanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Seri olarak bölgesel alan değişimi(FAC) ölçümleri alınıp, sistolik duvar kalınlığı yüzdesi(SWT) ve malondialdehit üretimi tüm hastalarda incelendi. Revaskularize edilen damar sayısı ve kros klemp sürelerinde istatistiksel bir fark yoktu. FAC kros klemp kaldırıldıktan 20 dakika içinde her iki grupta anlamlı olarak %12 yükselmiş($P<0.05$) ve postop 6. saatte başlangıç değerinin üzerinde seyretti. Kros klemp kaldırıldıktan 20 dakika sonra malondialdehit seviyesinde plesobo grubunda %24, TMZ grubunda %25 oranında artış sağlanmış($P<0,05$). Laktat seviyesi TMZ alan grupta daha düşük bulundu($p<0,05$). Sol ventrikül fonksiyonu ve ejeksiyonfraksiyon açısından hastalarda plesobo olan gruba göre TMZ alan grupta klinik olarak belirgin sol ventrikül performansı ve lipid peroksidasyonu açısından fark saptanmadı.

Bu çalışmadan 3 yıl sonra Tünerir ve arkadaşlarının(108) çalışmasında CABG sırasında ve sonrasında yapılan troponin T ölçümleriyle miyokardiyal koruma değerlendirilen hastaların takibinde TMZ'nin kardiyoprotektif rolü olduğu belirlenmiştir. Çift kör, plesebo kontrollü bu çalışmada CABG

uygulanacak 30 hasta randomize olarak seçildi. TMZ alan grupta 15 hasta, diğer grupta 15 hasta bulundu. Peroperatif 3 hafta boyunca günlük 60mg oral TMZ yada plesobo verilmiş. Bütün hastalarda preoperatif troponinT seviyeleri 0-0,39ng/ml arasındaymış. TMZ grubunda plesobo grubuna göre troponin T seviyeleri belirgin olarak düşük saptandı($P<0,01$). Yazarlara göre TMZ iskemik reperfüzyon hasarını belirgin olarak azaltmaktadır(108).

1999 yılında Kuralay ve ark.(68) çalışmasında CABG sonrasında miyokardiyal iske mi üzerine TMZ ve diltizemin etkisini değerlendirmişlerdir. Hastalar 20 şerli 3 gruba ayrılıp 12 ay boyunca takip edilmiş. Her 3 gruptaki hastaya günlük 100 mg asetilsalisilik asit verilmiş. 1. gruptakilere aynı zamanda günlük 60 mg TMZ, 2. gruptakilere günlük 90mg diltizem verilmiş. Yazarların saptadığına göre iskemik atak 1. grupta 27 haftada, 2. grupta 35. haftada, 3. grupta ise 51. haftada çözüldü($P<0,05$). Kardiyak sintigrafi sonuçlarına göre TMZ alan grupta perfüzyon defektleri 6. ayda sonlandı. Diltizem alan grupta 12. ayda sonlanırken 3. grupta devam ettiği saptandı($P<0,05$). Bu dozlarda TMZ ve diltizemin CABG sonrası sessiz miyokardiyal iske miyi azaltmada etkili olduğu bulundu. 24 saatlik EKG incelenmelerinde ve miyokardiyal sintigrafi sonuçlarına göre TMZ'nin diltizemden daha üstün olduğu gösterilmiş(68).

Polanya'da Lodz Üniversitesi'nde yapılan çalışmada Banach ve ark.(8) TMZ'nin etkilerini inceledi. Bu çalışmada 70 TMZ alan,70'de plesobo olan toplam 140 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi preoperatif 2 ay ve postoperatif en az 2 ay uygulandı. Çalışmada ortalama kros klemp süresi, postoperatif CK-MB, erken postop ejeksiyonfraksiyon(EF), post op aritmi, ortalama yoğun bakım kalış süreleri ve hastanede yatış süreleri değerlendirildi. Her iki grupta greft sayısı benzer olarak bulundu. Postoperatif aritmi oluşum açısından bir fark rastlanmadı ancak TMZ alan grupta atriyal fibrilasyon oluşumu belirgin olarak azdı($P<0,05$). Preop EF her iki grupta benzer iken post op dönemde TMZ alan grupta hem preop değerlere hemda kontrol grubunun postop değerlerine göre belirgin olarak artış olduğu tespit edildi($P<0,05$). Erken mortalitede her iki grupta belirgin bir fark saptamamışlar. Sonuç olarak kardiyak operasyon öncesi ve sonrası TMZ

verilmesi postop hemodinamik parametreler ve komplikasyonlar açısından etkili olduğu gösterilmiştir(8).

İskesen ve ark.(51) 2006 yılında preop TMZ vererek CABG sırasında oluşan oksidatif stresin azalmasını incelediler. Bu çalışmaya 12 hasta,12 kontrol grubu şeklinde 24 hasta katılmış. Hasta grubuna 2 hafta önce günlük 60 mg TMZ verilmiş, kontrol grubuna herhangi bir şey verilmemiş. Değerlendirme preop. ve postop. seri kan örnekleri alınarak yapılmış. Hemodinamik açıdan her iki grup arasında belirgin bir fark saptanmadı ancak postop. antioksidan enzimler açısından belirgin fark saptandı. Sonuç olarak TMZ'yle ön tedavi malondialdehit üretimini azaltıyor ve endojen antioksidan kapasitesini CABG sırasında koruduğu bulundu.(51)

TMZ'nin oral ve parenteral formları bulunmaktadır. Günlük 60 mg'dan iki veya 3 eşit doza bölünerek uygulanabilmektedir. TMZ ağız yoluyla uygulandıktan sonra barsak mukozasından hızla emilir. 20 mg'lık tek bir oral dozdan sonra TMZ'nin ortalama plazma konsantrasyonuna (C:53,6 mikrogram/L) 1,8 saatte erişmektedir(46).

Tek yada tekrarlanan dozlardan sonra TMZ'nin yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir(46). Uygulanan TMZ dozunun %80'den çoğu 48 saat içinde ve %62'si değişmeksizin idrarla atılır(46).

Yapılan çalışmalarda operasyondan önce trimetazidin kullanma süresi 60 günle 10 gün arasında değiştiği görülmektedir(36, 108, 6, 51,). Biz çalışmamızda günümüz hastane kalış süreleri ve koroner arter hastalarında operasyon kararı verilmesiyle cerrahiye alınması arasındaki zaman diliminin kısalması nedeniyle 72 saatlik trimetazidine kullanımını tercih ettik.

Koroner bypass sonrası kardiyak olaylar ve mortalitenin değerlendirilmesi, cerrahi sonrası sonuçları tahmin edebilmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir.(91, 19) Bu nedenle miyokardiyal hasarın varlığını veya derecesini belirlemede biyokimyasal isaretleyiciler öne çıkmaktadır. Kardiyak Troponin kalp kasında bulunan ve miyokard dokusuna spesifik olan bir proteindir. Bu protein miyokard nekrozuna oldukça duyarlıdır(59). Sağlıklı insanların kanında bulunmaz. Rutinde kullanılmakta olan CK, CKMB, LDH, SGOT ve SGPT nin tanıda yeterli belirleyiciler olmadığı tespit

edilmiştir. Çünkü bu belirleyiciler, miyokard hasarı dışında, iskelet kası yaralanmaları ve genel anestezi sonrasında da yükselmeleri nedeni ile güvenilir değildir. Yapılan çalışmalar kardiyak troponinlerin tanısal spesifite ve sensitiviteilerinin CK, CKMB, LDH, AST ve ALT ye göre üstün olduğunu göstermektedir(32,72). Jaffe ve arkadaşları(55) kardiyak troponinlerin CKMB ile karşılaştırıldığında miyokardiyal hasarlanma açısından daha faydalı ve daha yüksek duyarlılık gösteren bir isaretleyici olduğunu tanımlamışlardır(55). Postoperatif kardiyak troponin düzeylerinin hastaneden çıkış ile korele olduğu gösterilmiştir.(33, 29). Mair ve arkadaşlarının(77) aortakoronar cerrahiye alınan 15 hastada yaptıkları incelemede; hastaların CKMB ve Troponin değerlerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta troponinin CKMB değerlerine göre miyokardiyal hasarlanmayı saptamada daha faydalı olduğunu görmüşlerdir(77). Machler ve arkadaşları(76) koroner greftleme uygulanan stabil ve unstabil anginalı hastalarda miyokard hücre hasarını Troponin, CKMB ve CKMB mass ile değerlendirmişler, KPB sırasın da ek bir koruma uygulamamışlardır. Preoperatif dönemde unstabil anginası bulunan hastalarda saptanan, stabil anginası bulunan hastalarda saptanmayan Troponin düzeylerinin KPB sonrası her iki grupta da bypass öncesine göre anlamlı derecede yükseldiği ve bununda minimal miyokard hasarını yansıtmada CKMB ve CKMB massa göre daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir(76).

Çalışmamızda 72 saat önce başladığımız TMZ nin miyokard üzerine olan etkilerini seri troponin I ölçümleriyle yaptık. Hasta ve kontrol grubunda ki troponin değerleri değişiklik gösterecekti istatistiksel olarak anlamlı bir farkın oluşmadığı tespit edildi. Kontrol grubunun reperfüzyon sonrası(T1) ve reperfüzyonun 6. saatinde ki(T2) ortalama troponin değerleri daha düşük iken, reperfüzyonun 12.(T3) ve 24.(T4) saatindeki ortalama troponin değerleri çalışma grubunda daha düşük tespit edilmiş olup ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Perioperatif mortalite, ameliyatta veya ameliyatı takip eden 30 gün içerisindeki ölümlerdir. Bizim çalışmamıza alınan olgularda perioperatif mortalite saptanmadı.

5.SONUÇ

Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak uygulanan CABG cerrahisinde amaç hastanın yaşam kalitesini yükseltmek ve uzun bir hayat sağlamaktır. Kardiyak cerrahideki erken ve geç dönem başarı operasyonun mekanik problemi ne kadar düzelttiği kadar, teknik düzeltme sırasında iskemiye bağlı görülebilen miyokardiyal hasarın ne kadar önlenebildiğine de bağlıdır (9). Halen açık kalp cerrahisinde miyokardiyal iskemi – reperfüzyon hasarı, bunun klinik sonuçları ve korunma yöntemleri günümüzde birçok çalışmaya konu olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte miyokardiyal koruma alanında önemli ilerlemeler yapılırken ideal solüsyon, teknik veya metot henüz tanımlanmamıştır. Bu durum iskemi-reperfüzyon hasarı fizyopatolojisindeki karmaşıklığa bağlıdır.

İskemi-reperfüzyon ve bundan korunma çabalarının sonucu olarak kalp cerrahisi kliniklerinde antioksidanlar ve metabolizma düzenleyici ajanlar kendilerine önemli bir yer edinmeyi başarmışlardır.

Çalışmamızda ölçülen troponin değerleri karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Kontrol grubunun reperfüzyon sonrası(T1) ve reperfüzyonun 6. saatinde ki(T2) ortalama troponin değerleri daha düşük iken, reperfüzyonun 12.(T3) ve 24.(T4) saatindeki ortalama troponin değerleri çalışma grubunda daha düşük tespit edilmiş olup ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

Sonuçta trimetazidin tedavisinin antiiskemik etkinliği yönünde ki anlamlı çalışmaların yanında 72 saatlik tedavinin miyokard koruması üzerine anlamlı bir sonucu olmadığı saptanmıştır. Ancak geniş hasta grupları üzerinde çalışılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I N. *Engl J Med* 1994;330:670-4.
2. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. In: Duran E, eds. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, Cilt II,2004;1:1091-1106.
3. Aksulu HE, Ercan ZS, Türker RK. Further studies on the antiarrhythmic effects of iloprost. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 277: 223-34.
4. Alpert JS, Thygesen K. Myocardial infarction redefined- A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
5. Antman EM, Tanasijevic MS, Thompson B, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
6. Aussedat J, Ray A, Kay L, Verdys M, Harpey C, Rossi A. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 128-35.
7. Aylin ÖRER,Öztekin OTO,Dünden Bugüne Kalp Cerrahisi.Turkish journal of thoracic an cardiovascular surgery. *Mayıs 1999; 7(3), 153-160*
8. Banach M, Rysz J, Zaslönka J, et al. The cardioprotective effect of trimetazidine in patients undergoing surgical revascularization. *Russ Med J* 2005; 13: 1269-71.
9. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm*, 1994; 9: 26-35.
10. Bertinchont JP, Larue C, Pernel I, et al. Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 1996;29:587-94.

11. Bianchi C, Araujo EG, Sato K, Sellke FW. Biochemical and structural evidence for pig myocardium adherens junction disruption by cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2001; 12 Suppl 1:319-24.
12. Bloomgarden, ZT.; Cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 1999; 22(10).
13. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("stunned myocardium"). *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12: 239–249.
14. Bonnefay E, Filley S, Kirkorian G, et al. Troponin I troponin T or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest* 1998;114:482-6.
15. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovas Surg*. 1977;73:87-94.
16. Buckberg GD: The duality of cardiac surgery: mechanical and metabolic objective: Myocardial Protection. Birinci baskı. Salerno TA, Ricci M (ed) Blackwell Publishing, UK 2004, S. 13-17
17. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000; 190: 255-66.
18. Carrier M, Pellerin M , Perrault LP, et al. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery by pass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;96:435-40.
19. Carrier M, Pelletier LC, Martineau R, Pellerin M; Solymass BC: In elective CABG: preoperative Troponin T level predict the risk of myocardial infarction. *J.Thorc.Card.Surgery* 1998;115:1328-34
20. Chierchia S.L., Fragasso G.; Protective effects of trimetazidine on ischaemic myocardial dysfunction. *Eur Heart J*, 1999; Suppl.1(Q24-Q27).
21. Chocron S, Alwan K, Toubin G, et al. Crystalloid cardioplegia route of delivery and cardiac troponin T release. *Ann Thorac Surg* 1996;62:481-5.

22. Christenson RH, Apple FS, Morgan DL ve ark. Cardiac troponin I measurement with the Access immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem.* 1998;44(1), 52-60
23. Collinson PO. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). *Eur Heart J* 1998;19:16-24.
24. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987;113:1333-44.
25. Damjanov I, Linder J. Cell injury and cellular adaptations. *Anderson's Pathology Tenth Edition.* 1996; 1: 357-365.
26. Davies, K.J.A., Goldberg, A.L. Proteins damaged by oxygen radicals are rapidly degraded in extracts of red blood cells. *J.Biol. Chem.* 1987;40(262),8227-8234
27. Davies, K.J.A., Lin, S.W., Pacifici, R.E. Protein damage and degradation by oxygen radicals: IV Degradation of denaturated protein. *J.Biol. Chem.* 1987;262,9914- 9920
28. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000, 47: 446-456
29. Domenica P, Giangiuseppe C, Giuseppe V: Cardiac troponin I release after CABG operation: Effects on operative and midterm survival. *Ann. Thorac. Surgery* 2005;80:1758-64
30. Dr. Enver Duran, "kardiyo vasküler fizyoloji", kalp ve damar cerrahisi, Prof. Dr. Enver Duran, Çapa tıp kitabevi, İstanbul. 2004; S:55
31. Duran E. Dünyada Kalp Damar Cerrahisinin Tarihçesi. In: Duran E, eds. *Kalp ve Damar Cerrahisi.* İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, 2004; Cilt I, 1:3-12.
32. Efthimiadis A, Cheiridow M, Lefhas N. et al: The predictive value of TnT in patients who underwent an extracardiac surgery operation. *Acta. Cardiol* 1999;50:309-313

33. Eigel P, Van Ingen G, Wagenpfeil S: Predictive value of perioperative cardiac Troponin I for adverse outcome in CABG surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surgery* 2001;20:544-549
34. El Banani H, Bernard M, Baetz D, et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 688-96.
35. Etievent JP, Chorcon S, Taubin G, et al. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1192-4.
36. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992;33:486-91.
37. Fantini E, Athias P, Demaison L, Gynberg A., Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat. *Fundam Clin Pharmacol.*1997;11,427-439
38. Fisher M.;Diabetes and myocardial infarction.*Bailliere's Clinical Endoc and Metab.* 1999;Vol:13(2):331-343
39. George V Moukarbel, Chakib M Ayoub, Antoine B Abchee. Pharmacological therapy for myocardial reperfusion injury. *Current Opinion in Pharmacology.*2004, 4: 147-153
40. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*, 1988; 255: H1269-H1275
41. Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 1898- 1904.
42. Guarneri,C.,Muscarello,C.;Antioxidant radical properties of trimetazidine.*Res.Communications in Chemical Pathology and Pharmacology.*1989;63(2):215-225
43. Guarneri,C.,Muscarello,C.;Beneficial effects of TMZ on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle.*Cardiovascular Drug and Therapy.*1990; 4:814-816

44. Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:355-60.
45. Harman AW, Maxwell MJ. An evaluation of the role of calcium in cell injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 129-44.
46. Harpey C, Clauser P, Labrid C. Trimetazidine , a cellular anti ischemic agent. *Cadiovasc. Drugs Rev.*1989;6,292-312
47. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest*, 1975; 56: 978-985.
48. Hillis GS, Fox KAA. Cardiac troponins in chest pain. *BMJ* 1999;319, 1451-1452.
49. Imaridonneau-Parini I.,Harpey C;Trimetazidine protects the human red blood cell againts oxygen free radical damage.*Cardiovasc Drugs and Therapy* 4:818-819,1990
50. Injury. *Ann Thorac Surg*, 2003; 75: 644-648.
51. Iskesen I, Saribulbul O, Cerrahoglu M, Var A, Nazli Y, Sirin H.Trimetazidine reduces oxidative stress in cardiac surgery.*Circ J* 2006; 70: 1169-73.
52. Islekel S, Islekel H, Guner G, et al: Alterations in superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase activities in experimental cerebral ischemia-reperfusion. *Res Exp Med* 1999;199: 167-76
53. Jackson G.;Clinical benefits of a metabolic approach to the management of coronary patients.*Eur Heart J.*1999;Suppl 1(Q28-Q31),1999.
54. Jacquet L, Noirhomme P, El Koury G, et al. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:378-84.
55. Jaffe AS, Ravkiide J, Roberts R et al: It is time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-20

56. Johnson GI, Tsao PC, Lefer AM. Cardioprotective effects of authentic nitric oxide in myocardial ischemia with reperfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1995;27(1):419-426
57. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia- reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 1999; 43:860-78.
58. Kaeffer N, Richard V, Francois A, et al. Preconditioning prevents chronic reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction in rats. *Am J Physiol*, 1996; 271 (3 Pt 2): H842–H849.
59. Katus HA, Looser S, Hallermayer K. et al: Development and in vivo characterization of a new immunoassay of cardiac Troponin T: *Clin. Chem*. 1992;383:386-393
60. Katus HA, Schoeppenthau M, Tanzeem A, et al. Noninvasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T, *Br Heart J* 1991;65:259-64
61. Khan TA, Bianchi C, Ruel M, Voisine P, Sellke FW. Mitogen-activated protein kinase pathways and cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:806-11.
62. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2002; 33(2): 110-8.
63. Kilgore KS, Lucchesi BR. Reperfusion injury after myocardial infarction: The role of free radicals and the inflammatory response. *Clin Biochem*, 1993; 26: 359-370.
64. Kloner RA, Arimie RB, Kay GL, et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis*, 2001; 12: 349-356.
65. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*, 1974; 54: 1496-1508.
66. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*, 1980; 62: 945-952.

67. Kovacevic M, Simic O, Jonjic N, Stifter S. Apoptosis and cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 2007; 22:129-34.
68. Kuralay E, Demirkilic U, Ozal E, Uzun M, Tatar H. Myocardial ischemia after coronary bypass: Comparison of trimetazidine and diltiazem. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1999; 7: 84-9.
69. Lagadic-Gossman D, Prigent KLE, Feuvray D. Effects of trimetazidine on Ph regulation in the rat isolated ventricular myocyte. *Br. J. Pharmacol*, 117, 831-838, 1996
70. Opie L. Myocardial ischemia - Metabolic pathways and implications of increased glycolysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4:777 - 790.
71. Lavanchy N. Anti-Ischemik effects of trimctazidine: 3/P NM R Spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286:97-110.
72. Lee TH, Thomas EJ, Ludwing LE: TnT as a marker for myocardial ischemia in patients undergoing major cardiac surgery. *Am. J. Cardiol* 1996;77:1031-36
73. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*, 1996; 32: 743-751.
74. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 2000; 109: 315-23
75. Lopaschuk, G.D.; Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease. *Eur. Heart J*. 1999; Suppl 1(suppl O):O32-O39
76. Machler H, Metzler H, Sabin S et al: Perioperative myocardial cell damage in patients with unstable angina undergoing CABG surgery. *Anesthesiology* 1994;81(6):1324
77. Mair P, Mair J, Wieser C: Cardiac troponin T : A new marker of myocardial tissue damage in bypass surgery. *J. Cardiothorac. And Vasc. Anesth.* 1993;7(6):674-78

78. Mann JM, Roberts WC. Rupture of the left ventricular free wall during acute myocardial infarction: analysis of 138 necropsy patients and comparison with 50 necropsy patients with acute myocardial infarction without rupture. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 847–859.
79. Maridonneau PI, Harpey C. Trimetazidine protects the human red blood cell against oxygen free radical damage. *Cardiovasc Drugs and Ther* 1990; 4:81
80. Maridonneau-Parini I, Garay RP, Braguet P. The effect of lipid peroxidation on transport function in human erythrocytes. *Biomed. Biochem. Acta*.1983;42,58-62
81. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effect of Trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br.J.Clin.Pharmacol*.1985;20,148-151
82. Maupoil V.,Rochette L.,Tabard A.,Clauser P.,Harpey C.;Evolution of Free Radical Formation During Low-Flow ischemia and reperfusion in isolated rat heart. *Cardiovasc Drugs and Therapy* 1990;4:791-795
83. Mehta JL, Nichols WW, Saldeen TG, Chandna VK, Nicolini FA, Lawson DL,ter Riet MF. Superoxide dismutase decreases reperfusion arrhythmias and preserves myocardial function during thrombolysis with tissue plasminogen activator. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(1): 112-120
84. Mitchealides A. P.,Spiropoulos K.,Dimopoulos K.;Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrat-propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest*. 1997;13(1):8-14
85. Mody FV, Singh BN, Mohuiddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW Sumida R, Schelbert HR. Trimetazidine induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positronemission tomography. *Am.J.Cardiol*.1998;82,42-49
86. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusioninjury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol*, 2005 Apr 20;100:179-190.

87. Multani MM, Ikonomidis JS, Kim PY, Miller EA, Payne KJ, Mukherjee R, et al. Dynamic and differential changes in myocardial and plasma endothelin in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:584-90.
88. Neves LA, Almeida AP, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ, Santos RA. Effect of angiotensin-(1-7) on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts. *Braz J Med Biol Res*, 1997;30: 801-809.
89. Ozergin et al. Myocardial Protection Has Been One The Most Important AspectsOf Cardiac Surgery. *Turkish journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Eylül 1999. cilt7, sayı5, 370, 373
90. Parlakpınar H, Ozer MK, Sahna E, Acet A. Attenuation of ischemiareperfusion-induced myocardial infarct size in rats by aminoguanidine. 6th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2003; June, 24-28
91. Parsomet V, Dean D, Bernstein AD: A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79(supply):13-12
92. Piper HM, Meuter K, MD, Schafer C. Cellular Mechanisms of Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Thorac Surg*, 2003;74:644-648
93. Rackley CE, Russell RO, Rogers WJ et al. Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 102: 1038-1049.
94. Rathore N, John S, Kale M, Bhatnagar D. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stress in rat tissues. *Pharmacol Res* 1998; 38: 297-303
95. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *The Am J Surg*, 1991;161: 488-503.

96. Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Wenbo QI. Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA. *Proc West Pharmacol Soc* 1998; 41: 229-36
97. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: A novel protective agent against oxidative injury of the ischemic-reperfused heart. *Cardiovascular Research* 2003; 58: 10-9.
98. Reiter RJ. The aging pineal and its physiological consequences. *BioEssays* 1992; 14: 169-75.
99. Renaud JF, Internal pH Na and Ca regulation during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1989;1,677-686
100. Renaud JF. Internal pFI, Na⁺ and C a + + regulation by trimetazidine during cardiac cell asidosis. *Cardiovasc Drags Ther* 1988; 1:677-86,
101. Sahna E, Parlakpinar H, Cihan O.F, Türköz Y, Acet A. Effects of aminoguanidine against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 137-41.
102. Steg, P.G.,Laperche, T.,Cohen,D.K.;Value of trimetazidine as an adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1999;1(supplO):O19-O23
103. Sumeray MS, Rees DD, Yellon DM. Infarct size and nitric oxide synthase in murine myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 35-42.
104. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 2000; 101: 2981–2988.
105. Tanaka H, Abe T, Yamashita T, et al. Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. *Coronary Artery Dis* 1997;8:433-9.
106. Theroux P. Protection of the myocardial cell during ischemia *Am J Cardiol* 1999; 83:3-9.
107. Timour Q. Is the antianginal action of trimetazidine independent of hemodynamic changes? *Cardiovas Dugs Ther* 1991: 5:1043-44.

108. Tünerir B, Colak O, Alata O, Besogul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173-6.
109. Vedrinne JM, Vedrinne C, Bompard D, Lehot JJ, Boisell JP, Champsau G. Myocardial production during coronary by pass graft surgery: a randomized, double blind, placebo controlled study with Trimetazidine. *Anest Analg* 1996; 82(4):712-8.
110. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, et al. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 1332-6.
111. Viehman GE, Ma XL, Lefer DJ, Lefer AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during coronary arterial occlusion. *Am J Physiol*, 1991; 261 (3Pt 2): H874–H881.
112. White BC, Grossman LI, Krause GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion: a theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology*, 1993; 43: 1656-1665.
113. Wu AHB, Feng YJ, Moore R ve ark. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem*. 1998;44(6), 1198-1208.
114. Xiao CY, Hara A, Yuhki K, et al. Roles of prostaglandin I(2) and thromboxane A(2) in cardiac ischemia–reperfusion injury: a study using mice lacking their respective receptors. *Circulation*, 2001; 104: 2210-2215
115. Xu KY, Zweier JL, Becker LC. Hydroxyl radical inhibits sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase function by direct attack on the ATP binding site. *Circ Res* 1997; 80: 76-81.
116. Yekeler İ, Abanoz M, Akçay F, Varoğlu E, Ege E, Ateş A, ve ark. Kalp Kapak Replasmanı ve Koroner Bypass Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Ekstrakorporeal Dolaşımın Endotelin-1 ve Atrial Natriüretik Peptid Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1997; 5:104-11.