



**T. C. ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**PREOPERATİF AMİNOFİLİN KULLANIMININ
ÇALIŞAN KALPTE YAPILAN KORONER BAYPASTA MİYOKARD
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Bilal PERÇİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman : Prof.Dr.Mete CENGİZ

Bursa – 2005

İÇİNDEKİLER

ÖZET _____	ii
SUMMARY _____	iii
GİRİŞ _____	1
GEREÇ VE YÖNTEM _____	10
BULGULAR _____	14
TARTIŞMA VE SONUÇ _____	20
TEŞEKKÜR _____	30
ÖZGEÇMİŞ _____	31

ÖZET

Çalışan kalpte koroner arter baypas operasyonları ve beraberinde getirdiği uygulamalar modern cerrahide yerini almıştır. Bu işlem sırasında miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarı üzerinde preoperatif aminofilin kullanımının etkilerini araştırmak üzere ileriye dönük, randomize, kontrollü klinik çalışma planlandı.

Elektif şartlarda çalışan kalpte koroner arter baypas cerrahisi yapılacak toplam 30 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Aminofilin grubuna (AG), toplam 15 hastaya operasyon öncesi ardışık 3 gün süresince günlük doz 200 mg aminofilin oral yolla verildi. Kontrol grubu (KG), toplam 15 hasta ek medikasyon almadı. Tüm hastalarda kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB (CK-MB), troponin I (Tn-I) değerleri cerrahi öncesi, postoperatif 5.dakika, 1. saat, 24. saat ve 48. saatte kaydedildi. Ekokardiyografi ile preoperatif ve postoperatif ortalama pulmoner arter basıncı ve kardiyak indeks, ejeksiyon fraksiyonu; operasyona ait veriler ve morbidite tüm hastalarda kayıt altına alındı.

Preoperatif veriler, operasyon değişkenleri ve postoperatif kayıtlar göz önüne alındığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. CK, CK-MB, Tn-I operasyon sonrasında anlamlı olarak yükseldi ancak gruplar arasında istatistiksel bir anlam saptanmadı. Ekokardiyografik ölçümler sonucunda kardiyak indeks preoperatif ve postoperatif ölçüm değerleriyle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). AG' da preoperatif $3,2 \pm 0,7$ L/ m²/dk ölçülürken KG' da $3,2 \pm 0,6$ L/ m²/min olarak ölçüldü. Postoperatif değerler ise sırasıyla $4 \pm 0,9$ L/ m²/dk ve $3,6 \pm 0,8$ L/ m²/dk idi ($p<0,05$).

Bu çalışmada, çalışan kalpte koroner arter baypas cerrahisinde preoperatif aminofilin kullanımının, operasyon sırasında iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığını ve miyokardiyal koruma sağladığını destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Aminofilin, kardiyak indeks, çalışan kalpte koroner arter baypas, iskemi-reperfüzyon hasarı, miyokardiyal koruma.

SUMMARY

Coronary artery bypass surgery on the beating heart and its advances have taken their place in modern surgery. We planned a prospective, randomised, controlled, clinical study to determine the effects of preoperative aminophylline usage on myocardial ischemia-reperfusion injury during the beating heart coronary artery bypass surgery.

We randomised 30 patients into two groups who were planned coronary artery bypass grafting electively. Daily dose of 200 mg aminophylline was applied to 15 patients at preoperative three consecutive days in the aminophylline group (AG). 15 patients in the control group (CG) had taken no extra medication. Measurements of serum creatine kinase (CK), creatine kinase MB (CK-MB), troponin I (Tn-I) concentrations were obtained before surgery, 5 minutes after the end of surgery, and at the 1st, 124th, 48th hours postoperatively. Mean pulmonary artery pressure, cardiac index, ejection fraction, operative data, and morbidity were recorded in all patients preoperatively and postoperatively.

Preoperative risk profiles and operative variables were statistically similar in the comparison of two groups. Serum concentrations of CK, CK-MB, Tn-I were increased after off-pump coronary artery bypass surgery without any statistically significant intergroup differences. Preoperative and postoperative cardiac index (CI) measurements via echocardiography were statistically significant between groups ($p < 0.05$). Preoperatively we calculated 3.2 ± 0.7 L/m²/min in AG and 3.2 ± 0.6 L/m²/min in CG. Postoperative values were 4 ± 0.9 L/m²/min in AG and 3.6 ± 0.8 L/m²/min in CG ($p < 0.05$).

In this study, we suggested that the usage of preoperative aminophylline decreases the injury of the ischemia-reperfusion and myocardial protection during the off-pump coronary artery bypass surgery.

Key words: Aminophylline, cardiac index, off-pump coronary artery bypass surgery, ischemia reperfusion injury, myocardial protection.

GİRİŞ

21. yüzyılda rutin ameliyatlar kategorisinde adı geçen koroner baypas ameliyatı geçen yüzyılın başlarında doktorların ancak hayal etmeye başladıkları bir operasyon iken insanlığın tüm alanlarda hızla ilerlemesi sayesinde büyük aşamalar kaydederek günümüze gelmiştir. Gibbon'un (1) vücut dışı dolaşım (VDD) tekniğini 1953 yılında uygulamaya başlamasıyla hızlı bir sürece giren iskemik kalp hastalıklarında cerrahi ilk kez 1899 yılında Francois Frank tarafından angina pektorisli hastalarda sempatektomi önerisi ile başlamıştır. Alexis Carrel (2) köpeklerde ilk kez koroner baypas (KAB) operasyonunu 1910 yılında uygulamıştır. Ancak köpek iki saat yaşayabilmiştir. Vineberg (3) internal torasik arteri (İTA) 1949 yılında kalp adalesi içine implante etmiş daha sonra Murray ve ark. (4) İTA direk koroner artere anastomozu üzerine deneysel çalışmalar yapmışlardır. Gibbon' nın 1953 yılında VDD tekniğini uygulamaya koyması ile bu alandaki çalışmalarda belirgin gelişmeler gözlenmiştir (1). Longmire (5) ilk koroner endarterektomiye 1958' de tanımlamıştır. W. Dudley Johnson 1964' de ilk kez safen ven kullanarak KAB yapmış ancak bu olgu 1973' te Garret, Dennis ve De Bakey (6) tarafından yayımlanmıştır. Kollesov (7) 6 hastada VDD tekniği kullanmadan çalışan kalpte KAB 1967' de bildirmiştir. Ancak VDD tekniğindeki gelişmeler sonucunda çalışan kalpte KAB bir süre kenara itilmiştir. İlerleyen teknoloji ve tıbbın arayışları, komplikasyonları VDD ile yapılan koroner baypasa göre daha az olan ve maliyeti düşük çalışan kalpte koroner baypası (OPCAP) daha cazip kılmıştır (8-10). Son yıllarda bölgesel miyokard stabilizatörlerinin bulunması ve gelişmesi, çalışan kalpte koroner baypas uygulamalarını güncelleştirmiştir. Önceki çalışmalarda OPCAP' de kardiyak spesifik enzim salınımının daha az olduğu gösterilmiştir (11-14). Buna rağmen bir çok hastada önceden tahmin edilemeyen iskemi-reperfüzyon hasarı ve bunun sonucunda ortaya çıkacak kardiyak performans ve hemodinamik tablo operasyonu ve dolayısıyla hastayı risk altına sokmaktadır. Bu sebeple OPCAP ile koroner baypas ameliyatlarında miyokard koruması önemi ortaya konmakta ve bu konudaki çalışmalar ısrar ve yeni arayışlarla sürdürülmektedir.

Koroner arter hastalıkları

Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalıkları sık ölüm sebebidir. ABD' de 1988 yılında tüm ölümlerin % 45,3' ü kardiyovasküler hastalıklara ve bunlarında % 52' si koroner arter hastalığına bağlanmıştır (15). Dünyada her yıl yaklaşık 800000 kişiye KAB uygulanmaktadır (15). Ülkemizde yıllık 65000' i erkek 120000 kişinin koroner arter hastalığı nedeniyle öldüğü ve prevalansın 45-74 yaş arasında % 0,7 civarında olduğu bildirilmiştir. Buna göre ülkemizde 1,5 milyon civarında koroner arter hastası olduğu tahmin edilmektedir (16).

Koroner arter hastalığında tedavi yöntemleri

- Medikal Tedavi
- Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti / Stent
- Trombolitik tedavi
- Trans Miyokardiyal Lazer Revaskülarizasyon
- Enhanced Eksternal Counterpulsation
- Spinal stimülasyon
- Cerrahi Tedavi
 - Koroner endarterektomi
 - Koroner arter baypas cerrahisi
 - VDD kullanılarak
 - VDD kullanılmadan
 - Robotik Cerrahi
 - Kök hücre implantasyonu

Vücut dışı dolaşım (VDD) tekniğinin 1953' de ilk kez Gibbon tarafından kullanılması kalp cerrahisinde kullanılan yöntem ve ameliyatların gelişimini belirgin bir şekilde hızlandırmış ve kalp cerrahisinde yeni bir çağın başlamasına neden olmuştur (1). İskemik kalp hastalıklarının tedavisinde etkin bir yöntem olan koroner arter by pass (KAB) bu ameliyatlardan birisidir. VDD

tekniki kullanılmadan gerçekleştiren KAB ameliyatı ilk kez 1967 yılında Kollesov tarafından bildirilmiştir (7), ancak izleyen dönemde VDD tekniğinin kullanılması ile bu teknik bir duraklama dönemi geçirmiş ve 1990' ların başlarından itibaren tekrar kalp cerrahisi gündemine gelmiş ve KAB ameliyatlarında rutin teknikler arasındaki yerini almıştır. Günümüzde stabilizatörlerin gelişmesi tekniği daha da cazip hale sokmuştur (8-10). Multidisipliner uygulamalar, gelişen teknolojinin operatif kullanıma girmesi ve artan tecrübelerle rağmen KAB ameliyatı sırasında miyokard koruması ve özellikle iskemi-reperfüzyon hasarının mümkün olan minimuma indirgenememesi çözüm bekleyen bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (11,12).

Kalp ameliyatlarında olası miyokard hasarı biyokimyasal yöntemlerle tespit etmek mümkündür. Serum biyokimyasal bulguları, miyokard hasarının belirlenmesinde çeşitli alt gruplara ayrılabilir. Enzimatik biyokimyasal işaretleyiciler: *laktik dehidrogenaz, kreatin kinaz (CK), enolaz ve glikojen forofilaz*. Enzimatik ve sitoplazmik olmayan biyokimyasal işaretleyiciler: *miyozin zinciri, Troponin T, Troponin I (Tn-I)* (11-14).

Bu çalışmada preoperatif aminofilin kullanımının miyokardiyal hasarlanma üzerine etkileri miyosit hasar belirleyicileri Tn-I ve CK-MB ölçülerek araştırıldı. Çalışan kalpte koroner baypas ameliyatlarında preoperatif aminofilin kullanılarak miyokard koruması ilk defa bu çalışmada araştırılmıştır.

Miyokard iskemisi ve reperfüzyon hasarı

Miyokardiyal hücrelerin; oksijen ihtiyacı, beslenmesi ve metabolitlerinin uzaklaştırılması koroner kan akımına bağlı olarak düzenlenir. Koroner kanda oksijen kullanımı oldukça yüksektir. Dinlenme sırasında yaklaşık %70 oksijen kullanımı varken oran stres anında %100' e varır. Oluşan strese göre olarak miyokard kan akımı vasküler direnç ve perfüzyon basıncı değişkenlerine bağlı olarak ayarlanır. Kalbin histolojik katmanları olan içten dışa doğru endokard, miyokard ve epikard tabakalarında kanlanma kalbin kasılma zamanlarına göre farklılıklar gösterir. Belirgin olarak sol ventrikül

subendokardiyal tabakada kanlanma sadece diyastolde mümkün olurken subepikardiyal kanlanma devamlı olarak sistol ve diyastolde gerçekleşmektedir. Normal çalışan bir kalpte ventrikül içi diyastolik basınç düşük ise koroner kanlanma için koroner vasküler direnç en önemli parametre iken; ventrikül içi diyastol basıncı yükselir ve/veya perfüzyon basıncı düşerse koroner kan akımı yeniden düzenlenerek normal koroner arter yapısına rağmen subendokard iskemiye maruz kalabilir (17).

Koroner baypas için operasyon planlanan hastalarda yukarıda geçen koroner kanlanma şekli beklenildiği üzere daha farklı gelişmektedir. Koroner tıkanıklık sebebiyle kanlanması zaten bozuk olan miyokard dokusu iskemi-reperfüzyon hasarından daha farklı etkilenir. Koroner kan akımıyla gelen kanda yeterli oksijen bulunduğu miyokard enerji ihtiyacının ortalama % 70'i yağ asidi metabolizmasıyla karşılanır. Geriye kalan yaklaşık % 30'luk enerji ihtiyacı ise glikoz metabolizmasından elde edilmektedir. Kandaki serbest yağ asitleri miyokard hücre içine alınarak açıl-KoA sentetaz ve inorganik pirofosfataz enzimleri vasıtasıyla açıl-KoA'ya dönüştürülür. Oluşan açıl-KoA mitokondriyumlarda beta-oksidasyonla asetil-KoA'ya dönüştürülür. Bu işlem sonrasında asetil-KoA krebs siklüsüne dahil olarak ATP üretimi için metabolize edilir. Glikoz ise miyokard hücrelerine girdikten sonra iki kademeli bir sistem ile enerji üretir. İlk aşamada glikoliz işlemiyle, glikozdan glikoz piruvat elde edilir aynı zamanda miktar olarak az da olsa ATP ortaya çıkar. Bu aşamanın en önemli özelliği bu metabolik işlemin oksijen ihtiyacı göstermemesidir. Buraya kadar yürütülen işlemlerin son ürünü laktattır. Eğer ortamdaki oksijen miktarı yeterli seviyede ise mitokondriler piruvatı asetil-KoA'ya dönüştürerek krebs siklüsünde çok daha fazla ATP üretimi için kullanırlar.

Miyokard kanlanmasının yetersiz hale geldiği durumlarda ihtiyaç duyulan oksijen temin edilemez hale gelir. Bu durumda enerji ihtiyacı için hücre kendini regüle ederek ATP'nin oksijen kullanılmadan üretilmesini artırır. Hücre içinde azalmış oksijene bağlı olarak serbest yağ asitleri, glikoz ve laktat birikmeye başlar. Hücre içi asidoz gelişirken başta kalsiyum (Ca) olmak üzere tüm iyonlarda dengesizlik oluşur. Ayrıca sitoplazmada biriken

yağ asitleri hücre membranında hasar oluşmasına sebep olur. Miyokard hücrelerinde gelişen bu kaos kontraktıl fonksiyonların bozulmasında rol oynar.

Erken dönemde iskemiye bağlı olarak miyokard hücresi glikojen granüllerini kaybederek , hücrenel şişme oluşur (18). İskemi süresi uzadıkça hücre içindeki olumsuz koşullar giderek büyüyerek ortalama 15 dakika içinde sarkolemmal membran geçirgenliği kontrolünün kaybı oluşur ve membran geçirgenliği nonspesifik hale gelir. Miyokard hücre içeriği tüm komponentleriyle hücre dışına sızmaya başlar. Hücre metabolizması tamamen durur. Bir sonraki aşama ise otolizle beraber hücrenin ölümüdür.

Kalp ameliyatları sırasında ve sonrasında iskemiyle aşlayan süreçte nekroz en son ve istenmeyen bir aşamadır. Reperfüzyon hasarı, iskemi ortadan kalksa bile tetiklenmiş bir düzeneğin miyokard hücrelerini nekroza kadar götüren bir durumdur. Bu olaylar zincirinde düzeneğin herhangi bir aşamasında bloke olması miyokard hücrelerini nekrozdaki koruyacaktır.

Reperfüzyonla, yani oksijenlenmiş kan akımının sağlanmasıyla oluşan serbest oksijen radikalleri hücrenel hasarlanmada önemli role sahiptir. Düzensiz ve kontrolsüz oksijen taşıyan bu yapılar hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil yapılarını muhteva ederler. Miyokard hücresi kaynaklı kemotaksik faktörler, yine kompleman sisteminde yer alan aktive olmuş C5a gibi unsurlar iskemi sırasında bölgesel olarak belirirler. Bu durum kan akımında dolaşan nötrofilleri uyarak aktive olmalarını sağlar. Bu sırada trombosit ve endotel hücreleri zincire katılarak bir takım lökotrienleri salgılayarak; iskemik miyokard hücrelerine yapışmış olan nötrofillerle beraber kapiller dolaşım tıkanır ve durur. Histolojik olarak görüntü düzenli miyofibriller ve harap olmuş kontraksiyon bantlarından ibarettir. Ayrıca kalsiyumun hücre içine girişinin kontrol edilememesine bağlı olarak özellikle mitokondrilerde kalsiyum birikimi reperfüzyon hasarı için belirgin bir özelliktir. Elbette reperfüzyon hasarının büyüklüğünü oluşturmuş iskeminin süresi belirler. Reperfüzyonda oluşan yanıtlar arasında en şiddetli olanlarından birisi aritmi özellikle ventriküler taşikardi ve fibrilasyondur (18).

Tüm bunlara ek olarak operasyon sırasında, iskemiye bağlı olarak nekroz gelişmemiş olmasına rağmen reperfüzyonla beraber başlayıp

ortalama 20-25 dakika süresince miyokard kontraktil fonksiyonları baskılanabilir. Bu duruma “stunning” adı verilir.

Miyokard hasarında biyokimyasal belirteçler

CK-MB yıllardır bu konuda en fazla kullanılan enzimlerden bir tanesi olsa da miyokard nekrozunda tamamen spesifik olmamasından dolayı son yıllarda Tn-I ve Tn-T serumdaki yüksek düzeyleriyle miyokard nekrozuna spesifik hassas belirteçler olarak kullanılmaktadır.

CK ve MB izoenzimi: CK ‘nın katalizörlüğünde yüksek enerjili adenozin trifosfat kreatin fosfata transfer olur. MM, MB, BB şeklinde üç adet izoenzim mevcuttur. CK-MB en çok miyokard hücrelerinde bulunur. Lenfatik sistemde proteolizle inaktive edilir. Kardiak operasyonlardan sonra 6-8 saat içerisinde en yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşır ve 2-3 gün içerisinde normal seviyelerine döner. CK ‘da ise artış daha geç ortalama 21 saat civarında en yüksek değerleri görülürken; 5 gün içerisinde seviyesi normalize olur.

Troponin: Çizgili kasların ve miyokardın kontraktil tabakalarını oluşturan miyofibriller proteinlerindedir. Üç üniteden oluşan bir komplekstir. Tn-T, Tn,-I ve Tn-C olarak isimlendirilirler. Aktin ve miyozinin kalsiyumla etkileşimini düzenlerler. Tn-I aktin ve miyozin bağlantısını engellerken, Tn-C kalsiyuma bağlanarak bu inhibisyonu ortadan kaldırır. Tn-T ise bu üçlü protein kompleksini tropomiyozine bağlantısını sağlar. Kalp kasına özgü olarak troponinler kontraktil yapılara sıkı sıkıya bağlı olduklarından serum seviyeleri normalde çok düşüktür. Akut miyokard hasarında ise plazma seviyeleri bifazik olarak yükselir. Miyokard içerisinde sitoplazmada bulunan troponinler; hücre membranının fonksiyonunu kaybetmesini takiben 3-5 saat içerisinde serum seviyelerini yükseltirler. Geç dönemde ise tüm kontraktil yapıların yapısal bozuklukları ve miyokard hücre nekrozuyla beraber ortalama 5 gün devam eder. Serum seviyelerindeki bifazik artış şekliyle CK-MB ‘ye nazaran tanısal aşamada daha değerlidir. Tanısal aşamalarda özellikle Tn-T’de miyokard ve iskelet kas hücrelerinde çapraz reaksiyon ve dolayısıyla yalancı pozitiflik olabilir. Günümüz teknikleriyle bu ihtimal % 1’ in

altındadır. Renal yetmezliğin de eşlik ettiği durumlarda Tn-T'nin serum seviyelerinin yüksek olması tanısal olarak miyokard kaynaklı Tn-I' yı (cTn-I) daha değerli kılmaktadır. Birlikte iskelet kası hasarı olsa bile immunometrik ölçümlerle miyokard hasarı spesifik olarak tespit edilebilmektedir.

Koroner baypas operasyonlarında, tüm ileri cerrahi tekniklere ve miyokard koruma yöntemlerine rağmen muhtelif seviyelerde iskemi gelişmesi kaçınılmazdır. Buradaki dikkat edilmesi gereken nokta, olası miyokard hasarlarını nedenleriyle beraber belirlenerek bunlara yönelik ek önlemlerin uygulanabilmesidir. Distal koroner arterlerin difüz aterosklerotik hastalığı, koroner arter spazmı, emboli, nativ koroner arterlerin ve/veya baypas greftlerinin trombozu, yetersiz miyokard koruması, eksik revaskülarizasyon, hipertrofik ventrikülde artmış oksijen ihtiyacı ve bunun karşılanamaması, operasyon sırasında ve sonrasında hemodinamik dengesizlikler muhtemel sebepler arasında sayılabilir. Tüm miyokard enfarktüslerinin tanısında olduğu gibi burada da elektrokardiyografide non-spesifik ST-T segment değişiklikleri, enzimatik değerlendirmeler belki operasyona bağlı olarak yükselmelerden dolayı ayırımın güç olacağını düşündürse de sevilerin beklenilenden fazla yükselmesi, yine peroperatif ve postoperatif ekokardiyografi bulguları tanı aşamasında yardımcı olacaktır (19,20).

Tablo 1. Perioperatif miyokard enfarktüsünde tanı

EKG'de yeni Q dalgası	CK-MB > 30 IU/l	EKO ile DHB	Tanı
Evet	Evet	Evet	Mİ
Evet	Evet	Hayır	Olası Mİ
Evet	Hayır	Evet	Mİ
Evet	Hayır	Hayır	Olası Mİ
Hayır	Evet	Evet	Olası Mİ
Hayır	Hayır	Hayır	Olasılıkla Mİ değil
Hayır	Hayır	Evet	Olasılıkla Mİ değil

DHB: Duvar hareket bozukluğu, **Mİ:** Miyokard enfarktüsü

Aminofilin

Aminofilin C₁₆H₂₄N₁₀O₄ farmakolojik olarak metil-ksantin derivativesi olan teofilin etilendiamin olarak isim alır. Oral ve intravenöz uygulanabilir Oral alımı takiben 3-4 saat içersinde teröpatik serum konsantrasyonlarına ulaşarak 12 saate kadar bu etkisini sürdürür. Major eliminasyon yolu böbreklerdir. Terapötik serum seviyeleri 5-20 µg/ml arasında değiştir. Oral kullanımda önerilen doz günde 1-2 defa 100 mg -200 mg tablettir. Oral antikoagulanlar ve sempatomimetik ilaçlarla beraber kullanımda sinerjik etki gösterebilir. Mono terapi veya diğer ilaçlarla beraber klinik kullanımı mevcuttur (21).

Aminofilin, anti-iskemik bir ilaç olarak belirgin hemodinamik değişiklikler yapmadan kardiyoprotektif etkiler gösterir (22). Anti-iskemik ve anti-anginal etkileri deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir (22-27).

50 yılı aşkın bir süredir astım başta olmak üzere obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA), bronşit ve diğer solunum yolu allerjilerinde klinik kullanımı mevcuttur (28). Aminofilin son 10 yılda yapılan çalışmalarda iskemik kalp hastalarında anti-iskemik, anti-anginal ve anti-inflamatuar etkileri gösterilmiştir (22-27).

Klinik Kullanım

- Astım
- KOAH
- Bronşit
- Diğer solunum yolu allerjileri
- Angina Pectoris
- Akut pulmoner Ödem

Farmakodinamik etkiler

Hücre içi cAMP seviyeleri artırarak bir sistem etkilenir. Santral sinir sisteminde kortikal uyarılmaya bağlı olarak dikkat ve algılamada artışa sebep olur. Gastrointestinal sistemde sekresyon artışı ve pasaj hareketlerinde artışa sebep olur. Zayıf diüretik etkilere sahiptir. Glomerüler filtrasyonu ve renal sodyum atılımını artar. Düz kas hücrelerinde miyorelaksan

etkilere sahiptir. Bu özelliğiyle solunum yollarında rahatlamaya sebep olur. İskelet kası üzerinde ise kasılmayı kuvvetlendirici ve uyarıcı etkisi mevcuttur. Bu özelliğiyle KOAH ve astımlı hastalarda diyafram hareketlerinde düzelme ve kuvvetlenme sağlanır (22-28).

Kardiyovasküler sistem etkileri

Kalp üzerine etkileri anti iskemik ve anti inflamatuvar etkiler olarak ortaya çıkmaktadır.

Anti iskemik etkiler hakkında yıllardır yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu konudaki çalışmalarda başlangıçta mevcut etkisinin sadece pozitif inotropi ve kronotropi olarak zannedilerek koroner arter hastalıklarında fayda beklenmemiştir. Pozitif inotrop ve kronotrop etkisi; presinaptik reseptörlerde adenozin ile kompetisyona girerek reseptör blokajına bağlı olarak katekolamin artışını hücre içi kalsiyum seviyelerinin artışı sarkoplasmik retikulumda kalsiyum artışı sonucunda ortaya çıkar. Sonuçta miyokardiyal kontraktilite ve oksijen ihtiyacı artmıştır (29). Ancak etkimesi bu reaksiyondan ibaret değildir. Adenozin reseptör blokajı iskemik olmayan miyokardiyal kan akımını iskemik miyokarda yönlendirmektedir (redistribution effect) (29). Bu etkisi özellikle angina pektoriste ağrının giderilmesinde ve efor kapasitesinin artması bir çok çalışmada ortaya konmuştur (23-26).

Hücre içi artmış cAMP değerleri özellikle allerjik astım tedavisi başta olmak üzere inflamatuvar reaksiyon görülen tüm mekanizmalarda anti inflamatuvar etki göstermektedir (30). Hümorale ve hücresele bağışıklık mekanizmaları üzerinden etkimektedir. Sitokine gen transkripsiyonunu engeller (30,31). Ayrıca kapiller endotele nötrofillerin adhezyonunu engeller ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltır (30- 32). İnterlökin 10 (IL-10) başta olmak üzere IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12, interferon gama ve imünoglobülin E sekresyonu azalmakta ve inflamatuvar yanıt engellenmektedir (31). Eritrositlerdeki hücre içi cAMP artışı kan vizkozitesinde azalmaya sebep olmaktadır (33).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma prospektif, kontrol gruplu olarak çalışan kalpte koroner baypas operasyonu planlanarak seçilen 30 hasta üzerinde planlandı. Araştırma projesi Uludağ Üniveristesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra (07.09.2004 tarih 2004-16/5 karar no) gerçekleştirildi.

Hastalar

Elektif şartlarda koroner arter baypas operasyonuna aday 30 koroner arter hastası çalışmaya dahil edildi. Son üç ay içerisinde miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar, kalp yetmezliği olan hastalar, KOAH ve/veya başka bir akciğer hastalığından dolayı aminofilin veya ksantin türevi ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı ve her grup 15 hastadan oluştu. Tüm hastalara öncesinde çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onayları alınarak çalışma yapıldı.

- Aminofilin grubundaki (AG) hastalara operasyondan önce ardışık üç gün süreyle aminofilin 100 mg tablet günde tek seferde iki tablet toplam günlük doz 200 mg olacak şekilde verildi.
- Kontrol grubundaki (KG) hastalara ek medikasyon uygulanmadı.

Hastaların demografik verileri, preoperatif ve postoperatif kardiyak ekokardiyografi ile değerlendirilerek sol ventrikül hacim ölçümleri, kardiyak output ve indeks değerleri, ortalama pulmoner arter basıncı kaydedildi. AG hastalarına preoperatif aminofilin kan seviyeleri tespit edildi. Ayrıca preoperatif ve postoperatif sedimantasyon ve C reaktif protein (CRP) ölçümleri, anastomoz sayıları ve süreleri, operasyon sonrası diüretik ve inotrop ihtiyaçları, atriyal fibrilasyon görülmesi, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastane kalış süreleri kaydedilerek çalışmada değerlendirildi. Tüm hastalarda preoperatif (bazal), operasyon sonu, postoperatif 1. saat, 24. saat ve 48. saatte CK, CK-MB, Tn-I değerleri ölçüldü. Preoperatif ve postoperatif EKG takipleri yapıldı.

Operatif Teknik

Bütün hastalara 0,1 mg/kg dozunda morfin ile premedikasyon yapıldı. Ameliyathaneye alınan hastaya kateterizasyon öncesinde 1-3 mg/kg midazolam intravenöz yolla sedasyon amacıyla uygulandı. İndüksiyonda fentanil (5 µg/kg), etodamit (0,3 mg/kg), rokuronyum (0,6 mg/kg) ve (0,5-1 MAC) sevofloran kullanıldı. Anestezi idamesi ise sevofloran (0,5-1 MAC), fentanil (3-4 µg/kg/saat), rokuronyum (0,1-0,2 mg/kg) ile sağlandı. Klasik medyan sternotomi sonrasında sol internal torasik arter ve diğer kondüitler standart tekniklerle hazırlandı. Heparin 100-150 Ü/kg dozunda ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) > 300 sn olacak şekilde uygulandı. Tüm anatomozlar bitince ACT 150 saniye altında bir değere inecek şekilde protamin her 100 ünite heparin için 0,5 mg karşılığında uygulandı. Perikard açılarak inferiyor vena kava ve sol pulmoner ven arasındaki hattın ortasına sadece perikardiyumu tutacak şekilde 0 / ipek sütürle geçilerek turnike yerleştirildi. Miyokarda lokal stabilizasyonlar Octopus IV[®] ile yapıldı. Posterior ve inferior yüzdeki damarlarda cerrahi işlemi kolaylaştırmak ve sağ kalbe gelen hacmi arttırmak için 20° -30° Trendelenburg pozisyonu verildi. Tüm hedef damarlara Bulldog (0,5 N) ile proksimal klempleme yapılırken distal oklüzyon yapılmadı. Anastomozlar sırasında cerrahi görüşü sağlamak amacıyla filtre edilmiş (< 5 L/dk) oda havası ile üfeleme yapıldı. Revaskülarizasyonda kritik darlıklı kollateralize damarlar dışında sol internal mamarian arter - sol inen arter arasında tercih edildi. Kritik olmayan sağ ana koroner (< % 90) darlıklarda sağ arka inen ve sağ arka lateral arterler tercih edildi. Tüm proksimal anastomozlar yan klemp tek seferde uygulanarak kullanıldı. Distal anastomozlar 7/0 polprolen sütürle devamlı dikiş tekniği kullanılarak uç-yan ve yan-yan anastomoz teknikleri kullanılarak yapıldı. Tüm hastalarda distal anatomozlar yapılırken ve reperfüzyonda % 20 mannitol 75 – 100 cc intravenöz infüzyonla verildi.

Hastalar operasyon sonunda hemodinamik olarak stabil, entübe halde kardiyovaküler cerrahi yoğunbakım ünitesine transport edilerek volüm kontrollü respiratöre bağlandılar.

Hemodinamik Ölçümler

Opeasyon öncesinde tüm hastalara standart radial, santral venöz kateter, Swan-Ganz kateterleri yerleştirildi. Preoperatif her dört saatte hastaların kan basıncı ve nabız takipleri yapıldı. Aynı takipler postoperatif dönemde yoğunbakım ünitesinde saatlik ve klinikte her dört saatte kayıt ve takip edildi. Santral venöz basınç, pulmoner arter wegde basıncı ve 12 kanal elektrokardiyografi takibi postoperatif dönemde kayıt altına alındı. Kardiyak output, kardiyak indeks ve ejeksiyon fraksiyon, pulmoner arter basıncı ölçümleri ameliyat öncesi ve sonrasında ortalama postoperatif 5. günde ekokardiyografik (Vivid7 General Electric ®) inceleme sonucunda belirlendi.

Metabolik Ölçümler

Kan örnekleri preoperatif periferik venden (bazal) ve operasyon sonrası santral venöz yoldan postoperatif 5. dakikada, 1. saatte, 24. saatte, 48. saatte elde edilerek Tn-I, CK ve CK-MB ölçümleri yapıldı. Preoperatif serum aminofilin seviyeleri görüldü.

Serum teofilin seviyeleri flöresan polarize kitler kullanılarak Abbott TDx analizöründe 5- 20 µg/ml teröpatik aralık kabul edilerek ölçümler yapıldı. CK ve CK-MB ölçümleri Abbott Aeroset 2 analizöründe Randox marka kitler kullanılarak ultrviyole yöntemiyle yapıldı. CK-MB ölçümlerinde normal sınırları 0-25 U/L olarak kabul edildi. Tn-I ölçümleri IMMULITE ® One Model otoanalizöründe DPC ® kiti ile “monoclonal capture antibody” (enzim işaretli poliklonal antikor ile hasta örneğini birlikte inkübe eden) yöntemiyle ölçüldü. Veriler ng/ml cinsinden elde edildi. Bu test ile ölçülebilen en küçük değer 0,5 ng/ml ve ≤ 1ng/ml normal değer olarak kabul edildi.

İstatiksel Analiz

Veriler kodlanarak SPSS for Windows Versiyon 13.0 modülüne girilerek istatistiksel analizler yapıldı. Sürekli değerleri olan veriler (nicel) ortalama \pm standart deviasyon olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi ve Pearson, Fisher kesin ki-kare, Mann Whitney U testleriyle karşılaştırıldı. Gruplar arası CK, CK-MB ve Tn-I değerlerindeki yüzde değişimler Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Preoperatif değer ile postoperatif ölçülen değer arasındaki farkın preoperatif değere bölünmesiyle yüzde değişimler bulundu. Yüzde değişimler tüm hastalar için ve postoperatif ölçülen her zaman için ayrı ayrı hesaplandı. Grup içindeki CK, CK-MB ve Tn-I değişiklikleri Wilcoxon testi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05' den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalara ait elde edilen tüm veriler gruplara göre sınıflandırıldı. Demografik veriler, klinik karakteristikler, preoperatif ve postoperatif ekokardiyografi bulgu ve ölçümleri, laboratuvar sonuçları, ventilatörde, yoğunbakımda ve hastanede kalış süreleri, yapılan baypas sayıları Tablo 2 ve 3'de özetlenmiştir. Aminofilin grubunda (AG) yaş ortalaması $58,4 \pm 9,7$, kontrol grubunda (KG) $59,7 \pm 10$ idi. Her iki grupta da erkek hasta daha fazlaydı. AG'da düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) hasta yokken KG'da 1 hastada düşük EF mevcuttu. Demografik veriler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Hastaların çoğunluğunda üç damar hastalığı mevcuttu. Sol ana koroner lezyonu AG' da hiç yokken KG' da bir hastada mevcuttu.

Preoperatif ve postoperatif yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerde EF ve PAB ölçümlerinin ameliyat öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında EF değerlerinde artış ve PAB değerlerinde düşüş izlendi ancak her ikisinde de p değerleri 0,05' den büyük olarak analiz edildi.

Kardiyak indeks açısından gruplar ele alındığında preoperatif ve postoperatif ölçülen değerler istatistiksel olarak da gruplar arasında anlamlı olarak saptandı ($p < 0,05$). AG' da preoperatif $3,2 \pm 0,7$ L/ m²/dk ölçülürken KG' da $3,2 \pm 0,6$ L/ m²/min olarak ölçüldü. Postoperatif değerler ise sırasıyla $4 \pm 0,9$ L/ m²/dk ve $3,6 \pm 0,8$ L/ m²/dk idi ($p < 0,05$). Preoperatif kreatinin değerleri birbirine yakın olan hastalarda kontrol grubunda postoperatif serum seviyeleri AG değerlerine göre yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlam ifade etmiyordu. Distal anastomoz sayıları açısından gruplara bakıldığında aminofilin grubunda 2 ± 1 , kontrol grubunda ise $2,3 \pm 1,2$ olarak tespit edildi. Bu açıdan her iki grup açısından istatistiksel anlamı olan bir fark saptanmadı. Gruplar karşılaştırıldığında ventilasyon süreleri, yoğunbakımda kalış zamanları ve hastanede yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı (Tablo 2-3).

Tablo 2 Demografik veriler ve klinik karakteristikler

	Aminofilin Grubu AG (n = 15)	Kontrol Grubu KG (n = 15)	p
Ortalama yaş	58,4 ± 9,7	59,7 ± 10	AD
Erkek / Kadın	13 / 2	12 / 3	AD
BMI	27 ± 1,5	28,2 ± 2	AD
CCS 1/2/3/4 (n)	0/14/1/0	0/12/3/0	AD
Tek damar hastalığı	3 (% 20)	4 (% 26)	AD
İki damar hastalığı	5 (% 33,3)	1 (%6,6)	AD
Üç damar hastalığı	7 (%46,6)	10 (%66,6)	AD
Sol ana koroner h.	0 (% 0)	1(%6,6)	AD
Preop / postop Kr (mg/dl)	1±0,2 / 0,9±0,1	1±0,2 / 1,2±0,4	AD
D. A. Sayısı	2 ± 1	2,3 ± 1,2	AD
Mekanik vent. (saat)	3,9 ± 1,7	4,8 ± 1,9	AD
YBÜ kalış / (gün)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3	AD
Hastane kalış (gün)	5,8 ± 0,6	5,8 ± 1,2	AD

Tablo 3 Ekokardiyografik ölçümler

	AG		KG		P
	Preop	Postop	Preop	Postop	
EF (%)	55,4±0,1	57,2±0,1	48±0,1	51±0,1	AD
LVESV (ml)	37,2±6,0	35,8±6,7	33,4±5,1	33,8±5,9	AD
LVEDV (ml)	60±19	64±28	49±5	49±6	AD
CI (L/m²/min)	3,2±0,7	4±0,9	3,2±0,6	3.6±0,8	<0,05
PAB (mm Hg)	30±12	29±10	30±8	30±9	AD

BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi), **CCS:** Canadian Cardiac Society sınıflaması, **Preop:** Preoperatif, **Postop:** Postoperatif, **EF:**Ejeksiyon fraksiyonu, **LVESV:** Sol ventrikül sistol sonu hacmi, **LVEDV:** Sol ventrikül diastol sonu hacmi, **CI:** Kardiyak indeks, **PAB:** Pulmoner arter basıncı,

Kr: Kreatinin, **D.A.:** Distal anastomoz, **vent.:** ventilasyon, **YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi, **AD:** istatikselsel olarak anlamlı değil.

CK ve CK-MB ortalama serum konsantrasyonları ölçümü yapılan ve gruplara göre Tablo 4’ de ifade edildi. Preoperatif değerleriyle karşılaştırıldığında iki enzimde postoperatif dönemde yükseldi. Her iki grupta da ilk 24 saat içerisinde en yüksek değerlerine ulaşılar. Grup içi değerlendirmelerde preoperatif değerlerine göre bu artışlar istatikselsel olarak anlamlı olarak bulundu. KG’ da postoperatif elde edilen sonuçlarda sayısal değerlerin daha büyük olmasına karşın; gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5- 6).

Tablo 4 Ortalama CK, CK-MB ve Tn-I serum konsantrasyonları

Ölçüm Zamanı	AG			KG		
	CK (U/L)x100	CK-MB (U/L)x100	Tn-I (ng/ml)	CK (U/L)x100	CK-MB (U/L)x100	Tn-I (ng/ml)
Preop	0,8±3,9	0,1±0,04	0,5	0,8±0,2	0,1± 0,9	0,5
Postop	1,9±2,1	0,2±0,2	0,6±0,3	4,9±9,7	0,3± 0,2	0,6± 0,2
1. saat	5,5±4,3	0,5±0,3	0,9±0,4	10,8±7,7	0,7±0,4	0,8± 0,3
24. saat	7,4±7,3	0,4±0,1	08±0,4	14,2±8,9	0,7±0,3	1± 0,5
48. saat	5,6±4,8	0,33±0,1	0,6±0,3	10,8±6,7	0,6±0,3	0,8± 0,4

Tablo 5 CK Preoperatif bazal değerlere göre yüzde değişimler açısından grupların karşılaştırılması (U/L)

Grup		Yd po. X100	Yd 1.saat X100	Yd24.saat X100	Yd 48.saat X100
AG	Ar.Ort±SS	1,9 ± 2,1	5,52 ± 4,3	7,44 ± 7,3	5,6 ± 4,8
	Min-Maks	4,3 – 0,66	13,6 – 0,77	24 – 1,3	16 – 1,04
KG	Ar.Ort±SS	4,9 ± 9,7	10,86 ± 7,7	14,28 ± 8,9	10,8 ± 6,7
	Min-Maks	15,1 - ,45	35 – 0,8	38 – 0,79	28,5 – 0,65
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tablo 6 CK-MB Preoperatif bazal değerlere göre yüzde değişimler açısından grupların karşılaştırılması (U/L)

Grup		Yd po. X100	Yd 1.saat X100	Yd24.saat X100	Yd 48.saat X100
AG	Ar.Ort±SS	0,29 ± 0,2	0,52 ± 0,38	0,46 ± 0,18	0,33 ± 0,11
	Min-Maks	0,95 – 0,6	1,5 – 0,18	0,76 - 0,18	0,61 - ,15
KG	Ar.Ort±SS	0,37 ± 0,25	0,7 ± 0,4	0,75 ± 0,38	0,6 5± 0,35
	Min-Maks	1,01 – 0,9	1,4 – 0,23	1,45 - 0,21	1,44 - ,16
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

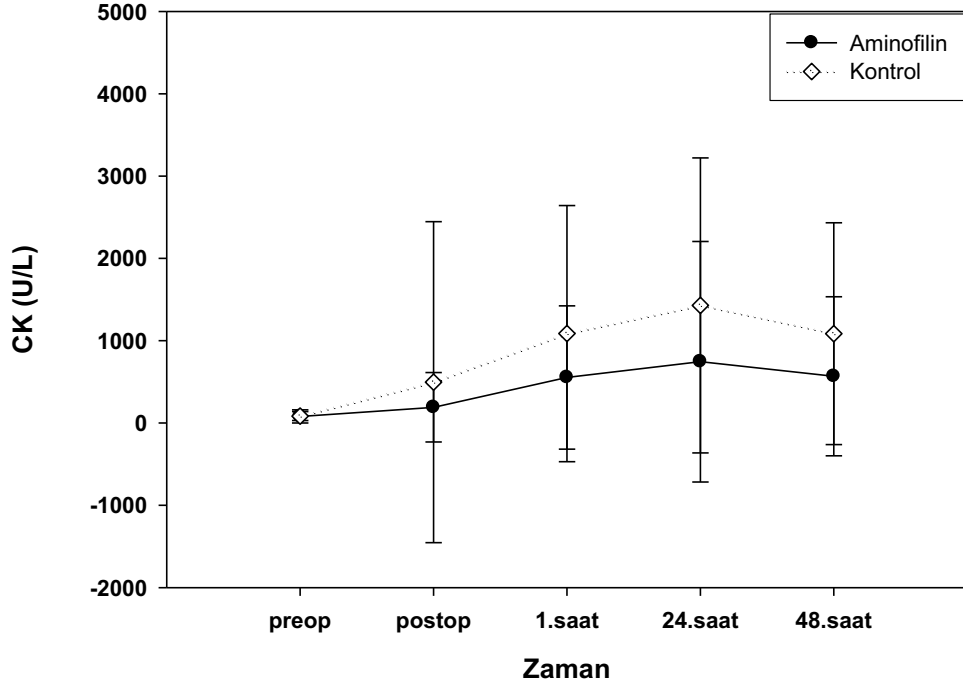
Tn-I ortalama serum konsantrasyonları ölçüm yapılan zamana ve gruplara göre Tablo 4' de gösterilmiştir. CK ve CK-MB değerlerinde olduğu gibi Tn-I değerleri de postoperatif dönemde artış gösterdiler. Aminofilin grubunda postoperatif erken dönemden itibaren daha belirgin bir artış gözlenirken, kontrol grubu ilk 24 saatlik periyodun sonlarına doğru pik yaparak 48 dilimine daha yüksek seviyelerde girmiştir. Preoperatif değerlere oranla artışlar her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tn-I değerlerindeki yüzde değişimler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamı olan bir fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7 Tn-I Preoperatif bazal değerlere göre yüzde değişimler açısından grupların karşılaştırılması (ng/ml)

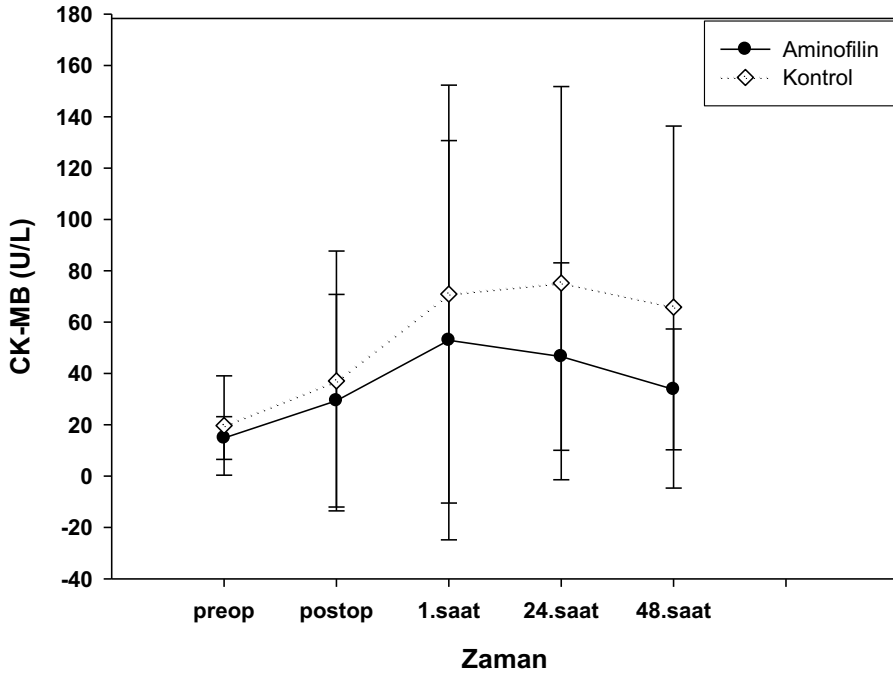
Grup		Yd po.	Yd 1.saat	Yd24.saat	Yd 48.saat
AG	Ar.Ort±SS	0,63 ± 0,39	0,93 ± 0,49	0,86 ± 0,44	0,66 ± 0,3
	Min-Maks	2,0 – 0,5	2,0 – 0,5	1,5 – 0,5	1,5 – 0,5
KG	Ar.Ort±SS	0,63 ± 0,22	0,63 ± 0,22	1,0 ± 0,56	0,83 ± 0,48
	Min-Maks	1,0 – 0,5	1,5 – 0,5	2,0 – 0,5	2,0 – 0,5
p		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

CK, CK-MB ve Tn-I'nin potoperatif dönemde ölçülen ortalama değerlerin gruplara göre grafik şeklinde Şekil 1,2 ve 3' de gösterilmiştir.

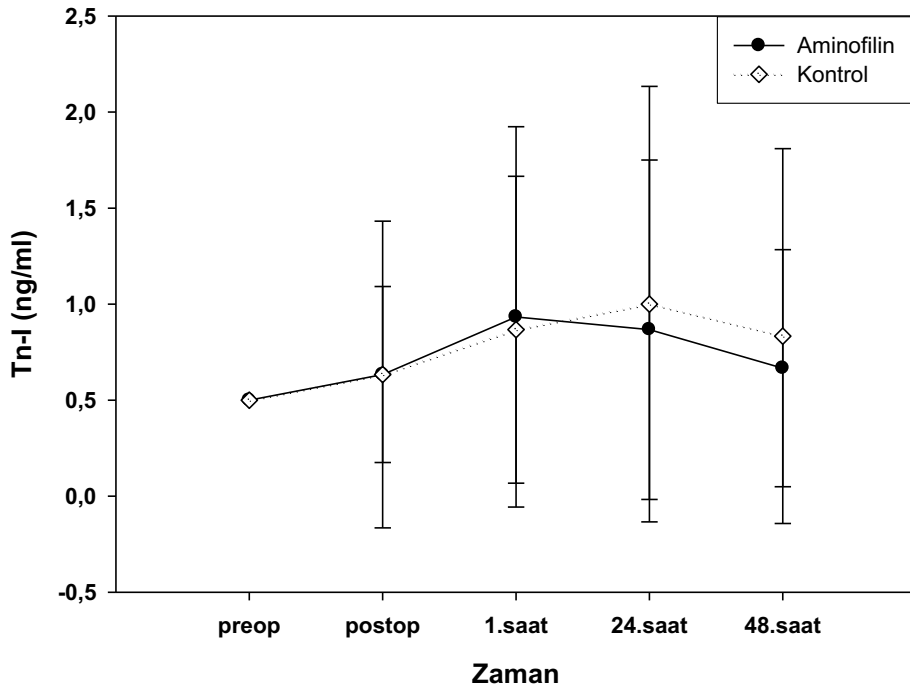
Şekil 1. Aminofilin ve kontrol grupları arasında CK karşılaştırılması ($p<0,05$)



Şekil 2. Aminofilin ve kontrol grupları arasında CK-MB karşılaştırılması ($p<0,05$)



Şekil 3. Aminofilin ve kontrol grubu arasında Tn-I karşılaştırılması (p<0,05)



Peroperatif miyokardiyal infarktüs geçiren hasta olmadı. Yapılan günlük takiplerde EKG incelemelerinde yeni Q dalgası oluşumu hastaların hiç birinde görülmedi. Uzun süre inotrop destek ihtiyacı olan hasta olmadı ve hiç bir hastaya intraaortik balon pompa desteği gerekmedi. Mortalite hiç bir hastada görülmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Koroner baypas cerrahisi günümüzde endikasyonları ve yapılaş tekniğiyle her geçen gün yeni fikirlerle ilerleme kaydetmektedir. Artık standart cerrahi prosedür olarak tüm dünyada yaygın olarak yapılagelen bir operasyondur. Gerek konvansiyonel yöntemle gerekse OPCAP yöntemiyle yapılan operasyonlarda kardiyak spesifik enzimlerin yükseldiği bilinmektedir. Bu artış OPCAP tekniğinde konvansiyonel metoda göre daha azdır (11-14). Operasyon sırasında iskemi-reperfüzyon hasarı ve buna bağlı olarak kardiyak performans bozulabilir. Bu koroner baypas cerrahisinde istenmeyen bir durumdur. OPCAP tekniğiyle yapılan koroner baypas operasyonunda geçici bir süre anastomoz bölgesinde bölgesel olarak koroner kan akımının kesilmesi söz konusudur. Bu süre hedef damarın lokalizasyonu, hastanın hemodinamik performansı ve teknik zorluklarla uzayabilir. Cerrahi işlem sırasında kalbe pozisyon verilmesi, kalbin askıya alınması, stabilizatörler tarafından yapılan bası ve çekiştirmeler kardiyak performansı olumsuz etkileyerek; kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve global iskemi oluşturabilir. Bu durum total vücut kan dolaşımını bozar. İskemik bölgeye tekrar yeterli kan akımı sağlandığında oluşabilecek reperfüzyon hasarı sonucunda ise “stunning” gelişebilir. Bu durumda kardiyak kontraktıl fonksiyonlarda bozulma ve yaşamı tehdit eden aritmiler oluşabilir.

CPB ile yapılan kardiyak cerrahide miyokardiyal hasar, aortik kros klemp sırasındaki iskemiden ve klemp kaldırıldığındaki reperfüzyon sırasında oluşabilir.

Hedef koroner arterde akının geçici olarak durdurulması ve bu uygulamanın ciddi komplikasyonlara yol açmadığı çalışan kalpte koroner arter baypas operasyonlarında üzerinde durulması gereken önemli noktalardan biridir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde çalışan kalpte koroner arter baypas operasyonu yapılan hastalarda hedef koroner arterde geçici klempleme Bulldog (0,5 N) klemple arterin proksimalinden yapıldı. Ortalama koroner arter oklüzyon süreleri AG' da $6,1 \pm 0,8$ dakika ve KG' da $6,3 \pm 0,7$ dakika olarak gerçekleşti.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yaptığımız bu çalışmada hastaların oklüzyon süreleri ortalamaları ve postoperatif CK, CK-MB ve Tn-I sonuçlarıyla mukayese edildiğinde anlamlı bir fark istatistiksel olarak saptanmadı. Kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada, ortalama dista anastomoz süresi $7,7 \pm 2,6$ dakika olarak belirlenmiş ve total iskemi süreleri ile Tn-I değerleri arasında korelasyon gösterilmiştir (34). OPCAB sırasında TEE incelenerek yapılan çalışmalarda hedef damar alanındaki duvar hareketlerinde oklüzyon sırasında bozukluk gösterilmiştir (19). Lümen tıkaçıcılar, geçici ve tam olmayan hemostaz sağlarlar. Ek bir tekniğin kullanılmasına ihtiyaç gösterebilir ve koroner endotele direk hasar oluşturabilirler. Koroner içi şant zor bir uygulamadır; endotele direk hasar verebildikleri gibi koroner arter duvarlarında gerilmeye sebep olabilirler (35,36). Yaptığımız bu çalışmada hiç bir hastada koroner şant kullanılmadı.

Miyokardiyal hücre hasarının ortaya konmasında ve bertaraf edilmesinde; kardiyak serum enzimleri CK ve CK-MB geçtiğimiz yıllarda en önemli belirteçlerdi. Yeterli spesifite ve sensitivite elde edebilmek amacıyla Katus ve ark. (37) yeni bir yöntem geliştirerek; tek basamak enzim immunoassay ile serum Troponin T (Tn-T) saptamayı başarmıştır. Bu sayede kardiyak hücre hasarında daha sensitif ve spesifik bir yöntem kullanılmaya başlamıştır. Tn-I ölçümleriyle miyokardiyal hücre hasarının yanı sıra iskelet kas hücreleri olsa bile immunometrik ölçümlerle kardiyak hasarlanma ayırt edilebilmektedir. Tn-T ölçümlerinde kalp ve iskelet adelesi arasında çapraz reaksiyon (yalancı pozitiflik) olabilir; ancak geliştirilmiş modern monoklonal yöntemlerle oldukça seyrek (< %1). Tn-I'nin Tn-T'ye göre daha hassas olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38). 5 ng/ml üzerindeki değerler miyokard infarktüsü için anlamlı kabul edilmiştir (39,43). Renal yetmezlikli hastalarda Tn-T serum seviyelerinin yüksek olması bu hastalarda olası miyokard infarktüsü tanısını koymada dezavantajdır. İrreversibl miyokard hücre hasarının gösterilmesinde Tn-I'nin CK-MB'den daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (40-43). Kardiyak ameliyatlar sonrasında CK, CK-MB değerleri hastaların çoğunda 6-8 saat içerisinde fazla salınır. Ve 2-3 gün içerisinde normale döner. Bu çalışmada kardiyak hücre hasarının

tespiti ve incelenmesinde CK, CK-MB ve Tn-I kullanılmıştır. Üniveristemize ait merkez biyokimya laboratuvarında Tn-I kiti (DPC[®]) 0,5 ng/ml altındaki değerler için hassas değildir. Ölçümler preoperatif, postoperatif 5. dakika, 1. saat, 24.saat ve 48. saatte yapıldı.

Kardiyovasküler ve respiratuar bir çok hastalığın tedavisinde metilksantin derivativesi olan aminofilin yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral aminofilin biyoyararlanımı % 70 – 90 arası bulunmuştur (28). Aminofilinin klinik etkileri arasında düz kas hücrelerinin gevşemesi, santral sinir sistem uyarımı, respiratuar derinlik ve kapasite artışı, periferik vasküler direçte azalma, pozitif kronotrop ve pozitif inotrop etkiler sayılabilir (25,28). Aminofilinin farmoklojik etkileri şu şekilde sıralanabilir. Siklik nükleotit fosfodiesteraz aktivitesinin inhibisyonuna bağlı intraselüler siklik adenzin monofosfat (cAMP) konsantrasyon artışı; sarkoplasmik retikulum membranına etki ederek kalsiyumun dışarı translokasyonunu engeller. Adenzin reseptörlerine kompetitif inhibisyon yapar ve plazma katekolamin seviyelerinde artışa yol açar (27, 28).

Koroner baypas operasyonları sırasında miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarı farmakolojik ve cerrahi gelişmelere rağmen hala en dikkat çekici hususlardan biri olarak önemini korumaktadır. Aminofilin bu konuda bir çok yönden faydalı olabilecek bir ilaç konumundadır. Katırcıoğlu ve ark. koroner baypas sırasında aminofilinin (3 mg/kg, IV) ventrikül fonksiyon ve metabolizmasında iyileşme ve lökosit aktivasyonunda azalmaya yol açtığını göstermişlerdir (44). Yapılan diğer klinik çalışmalarda; aminofilinin angina pektorisli hastalarda egzersiz kapasitesini artırdığı ve miyokardiyal iskemi alanını daralttığı (23,25-27), sağ atriyal basıncı, sol ventriküler diastol sonu basıncını ve hacmini azalttığı gösterilmiştir (24). Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda egzersiz süresini ve çalışma kapasitesini arttırdığı, miyokardiyal laktat üretimini azaltarak kardiyak iskemik ağrının eşliğini yükselttiği ve şiddetini düşürdüğü ortaya konan çalışmalarda ifade edilmektedir (27,45).

Aminofiline bağlı kronotropik etki doz bağımlı iken (24); inotropik etkisi verilen dozdan bağımsızdır (28). 5 – 10 µg /ml gibi çok düşük serum

konsantrasyonlarında kardiyak kontraktiletiyi artırarak ve kalbin önyükünü azaltmakta ve pozitif inotrop etki ederken kalp hızı ve arteryel kan basıncı etkilenmemektedir. (24,27). Kaplan ve ark. (46) kardiyopulmoner baypasla beraber yaptıkları koroner arter baypas operasyonlarında aminofilin kullanan hasta grubunda serum seviyelerini $5,12 \pm 1,28$ olarak bulmuşlardır. Ayrıca istatistiksel anlamı olmamakla beraber pozitif inotrop destek ihtiyacı kontrol grubuna göre daha az olarak gerçekleşmiştir. Postoperatif atriyal fibrilasyon (AF) ilaç kullanan grupta 1 hastada kontrol grubunda 4 hastada saptanmıştır (46). Bizim çalışmamızda AG' de ortalama aminofilin serum konsantrasyonu $6,2 \pm 0,75$ $\mu\text{g} / \text{ml}$ olarak belirlendi. AG' de hiç inotropik ajan desteği ihtiyacı olmazken KG' de 3 hastada inotropik ajan kullanılmıştır ($p > 0,05$). Postoperatif AF, AG' de 2 hastada, KG' de 3 hastada izlendi. Preoperatif ve postoperatif ekokardiyografiyle değerlendirmelerde kardiyak parametreler kaydedilerek karşılaştırıldı. Her iki grup arasında preoperatif ve postoperatif olarak ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül sistol sonu hacmi (LVESV), sol ventrikül diastol sonu hacmi (LVEDV), Pulmoner arter basıncı (PAB) ve kardiyak indeks (CI) ölçümleri yapıldı. AG' de EF % $55,4 \pm 0,1$ / % $57,2 \pm 0,1$ KG' de % $48 \pm 0,1$ / $51 \pm 0,1$ olarak ölçüldü ($p > 0,05$). Kardiyak indeks ölçümlerinde preoperatif ve postoperatif, AG' de $3,2 \pm 0,7$ / $35,8 \pm 6,7$ KG' de $33,4 \pm 5,1$ / $33,8 \pm 5,9$ L/m²/dk değerleri elde edildi ($p < 0,05$). Diğer ekokardiyografik ölçüm değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi.

Çalışan kalpte koroner baypas cerrahisinde distal anastomoz sırasında nativ koroner akımın klemplenmesi; miyokardiyal iskemi reperfüzyon açısından önemli bir örnek teşkil etmektedir. Günümüzde teknolojik ve tıbbi gelişmeler sonucunda miyokard hasarı tanısında en faydalı tetkiklerin başında serum kardiyak enzim ve izoenzim seviyeleri ölçümü gelmektedir. Kaplan ve ark. kardiyopulmoner baypas ile kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada bu çalışmadakine benzer dönemlerde kardiyak enzim seviyelerini kontrol etmişler ve kardiyoplejik arrest altındaki kalpte iskemi ve reperfüzyon hasarını ve aminofilinin koruyucu etkilerini araştırmışlardır (46). Bu çalışmaya alınan hastalarda

preoperatif, postoperatif 5. dakika, 1. saat, 24. saat ve 48. saatte CK, CK-MB ve Tn-I ölçümleri yapıldı. Postoperatif Tn-I seviyeleri her iki grupta (AG/KG) sırasıyla $0,63 \pm 0,39$ / $0,63 \pm 0,22$ ng/ml, $0,93 \pm 0,49$ / $0,63 \pm 0,22$ ng/ml; $0,86 \pm 0,44$ / $1,0 \pm 0,56$ ng/ml; $0,66 \pm 0,3$ / $0,83 \pm 0,48$ ng/ml olarak tespit edildi. CK ve CK-MB değerleri kontrol grubunda daha yüksek seyretti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Aminofilinin 50 yılı aşkın bir süredir astım başta olmak üzere obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA), bronşit ve diğer solunum yolu allerjilerinde klinik kullanımı mevcuttur (28). Aminofilinin son 10 yılda yapılan çalışmalarda iskemik kalp hastalarında anti-iskemik, anti-anginal ve anti-inflamatuar etkileri gösterilmiştir (22-27). Bu konuda yapılan çalışmalar süregelmektedir. Elde edilen sonuçlar aminofilin kullanımının koroner arter baypas cerrahisi ve diğer kalp operasyonlarında iskemi reperfüzyon hasarı başta olmak üzere ekstrakorporal dolaşım ve sebep olduğu inflamatuvar reaksiyonların olumsuz etkilerin ortadan kaldırılmasında olumlu görüşler ortaya koymaktadır. Çalışmamızda aminofilinin bu etkilerini çalışan kalpte koroner baypas cerrahisinde görmeyi ve iskemi reperfüzyon hasarının etkilerini minimale indirmeyi amaçladık. Hastalarımızın hiçbirinde peroperatif Mİ gözlenmedi ve postoperatif düşük kardiyak debi saptanmadı. Gruplardaki hasta sayısının az olması, çift kör plasebo kontrollü olmaması çalışma için kısıtlayıcı faktörlerdi. Her ne kadar değerlendirmelerde CI hariç istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemese de yüksek riskli kardiyak hastalarda, çalışan kalpte koroner baypas cerrahisinde miyokardın korunması için kullanımının faydalı olacağını belirtmek isteriz.

KAYNAKLAR

1. Gibbon JH, Part Jr I. Application of a mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171
2. Carrel A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and the heart. *Ann Surg* 1910; 52: 83-95.
3. Vineberg AM: Coronary anastomosis by internal mammary artery implantation. *Can Med Assoc J* 1958; 78: 871
4. Murray G, Porcheron R, Hilario J, et al. Anastomosis of a systemic artery to the coronary. *Can Med Assoc J* 1954; 71: 594-5
5. Longmire WP Jr, Cannon JA, Kaattus AA. Direct-vision coronary endarterectomy for angina pectoris. *N Engl J Med* 1958; 259: 993-5
6. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. 1973 *JAMA* 1996 Nov 13; 276(18): 1521-5
7. Kolesov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as a method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54: 535
8. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomized controlled trials. *Lancet* 2002; 359:: 1194-9.
9. Hart JC, Puskas JD, Sabik III JF. Off-pump coronary revascularization: current state of the art. *Seminars Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14:70-81
10. Bergsland J, Ancona GD, Karamanoukian H, Ricci M, Salerno T. Technical tips and pitfalls in OPCAB surgery. The Buffalo Experience. *Heart Surg Forum* 2000; 3: 189-93
11. Bonatti J, Hangler H, Hormann C, et al. Myocardial damage after minimally invasive coronary artery bypass grafting on the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1093-6.

12. Babatasi G, Massetti M, Nataf P, et al. Minimally invasive coronary surgery: surgical considerations and assessment of cardiac troponin I. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 82-7.
13. Ascione R, Lloyd CT, Gomes WJ, et al. Bating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial function in a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 685-90.
14. Bouchard D, Cartier R. Off-pump revascularization of multivessel coronary artery disease has a decreased myocardial infarction rate. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 20-4.
15. Edmunds H, Cohn L, editors. *Cardiac surgery in the adult*, 2nd ed. McGraw-Hill Companies USA 2003. p. 187-192.
16. Onat A, Keleş İ, Aksu H ve ark. Türk erişkinlerde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı. Tek harf çalışmasının 8 yıllık verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 1999; 27: 8-14.
17. Rankin JS, Sabiston DC. Physiology of coronary blood flow, myocardial function, intraoperative myocardial protection. In: Sabiston DC, Spencer FC (eds). *Surgery of the Chest. Sixth Edition.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. 1814-27.
18. Ener S, Çavuşoğlu İ, Sağdıç K, Üstünsoy H, Çamoğlu A, Cengiz M. Deneysel koroner arter-ven oklüzyonu e malign aritmi gelişimi. *Bursa Devlet Hast. Bült.* 2002; 18: 7-11.
19. Malkowski MJ, Kramer CM, Parzivi ST, et al. Transient ischemia does not limit subsequent ischemic regional dysfunction in human: a transesophageal echocardiographic study during minimally invasive coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1035-9.
20. Artman EM. Medical management of the patient undergoing cardiac surgery. In: Braunwald ed. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Fifth Edition.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p. 1714-40.
21. Edeki TI, Johnston A, Campbell DB, et al. An examination of the possible pharmacokinetic interaction of trimetazidine with theophylline, digoxin, and antipyrine. *Proceedings of the British Pharmacological*

- Society 1988; 6-8: 657-60.
22. Ulus AT, Gökçe P, Özencigil E, Yıldız Ü, İbrişim E, Katırcıoğlu SF. Beneficial effect of aminophylline on ischemia-reperfusion in isolated rabbit heart. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1999; 7: 96-100.
 23. Crea F, Gaspardone A, Araujo L, Silva RD, Kaski JC, Davies G, Maseri A. Effects of aminophylline on cardiac function and regional myocardial perfusion: implications regarding its anti-ischemic action. *Am Heart J* 1994; 127: 817-24.
 24. Edlund A, Sodeberg R, Henricksson P. Improved working capacity following teophylline infusion in patients with ischemic heart disease. *Clin. Physiol* 1988; 8: 453-61.
 25. Picano E, Puglani M, Lantanzi F, Distanti A, L' Abbate A. Exercise capacity after acute aminophylline administration in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63: 14-16.
 26. Cannon RA. Aminophylline for angina: the ' Robin Hood ' effect ? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1454-5 [Editorial comment].
 27. Hashino T, Ikeda H, Ueno T, Imazumi T. Aminophylline reduces cardiac pain during percutaneous transluminal angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1725-31.
 28. Rall TW. Drugs used in the treatment of asthma. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Goodman and Gilman's. The pharmacologic basis of therapeutics*, 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p.618-37.
 29. Minamino T, Masafumi K, Morioka T, et al. Bidirectional effects of aminophylline on myocardial ischemia. *Circ* 1995; 92: 1254-1260.
 30. Mascali JJ, Cvietusa P, Negri J, Borish L. Anti-inflammatory effects of theophylline: modulation of cytokine production. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 34-38.
 31. Yoshimura T, Usami E, Kurita C, Watanabe S, Nakao T, Kabayashi J, Yamazaki F, Nagai H. Effect of aminophylline on the production of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-8 by human peripheral blood mononuclear cells. *Biol Pharm Bull* 1995; 18:

1405-8.

32. Schut C, Tenor H, Hatzelmann A. PDE isoenzymes as targets for antiasthma drugs. *Eur Respir J* 1995; 8: 1179-83.
33. Gaspardone A, Crea F, Iamelle M, Tomai F, Versaci F, Pellegrino A, Chiariello L, Gioffre PA. Bamiphylline improves exercise-induced myocardial ischemia through a novel mechanism of action. *Circ* 1997; 98: 1554-1560.
34. Atasoy MS. Çalışan Kalpte Koroner Baypas Cerrahisi ve Peroperatif Miyokard Hasarlanması (Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi, Danışman: Serdar Ener). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 1999.
35. Herbert BH, Kristian P, Herwig A, Otto ED, Johannes OB. Coronary endothelial injury after local occlusion on the human beating heart. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 122-7.
36. Demaria RG, Fortier S, Malo O, Carrier M, Perrault LP. Influence of intracoronary shunt size on coronary endothelial function during off-pump coronary artery bypass. *Heart Surg Forum* 2003; 6: 160-8.
37. Katus HA, Loser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38: 386-93.
38. Lofberg M, Tahtela R, Harkonen M, et al. Cardiac troponins in severe rhabdomyolysis. *Clin Chem* 1996; 42: 1120-1.
39. Vermes E, Mesguich M, Houel R et al. Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 2087-90
40. Gerhart W, Katus HA, Ravkilde J, Hamm CW. S- troponin-T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Chem* 1992; 38: 1194-5.
41. Mair J, Morandell D, Genser N, et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266-72.
42. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of

- serum cardiac troponin I. Clin Chem 1997;43:2047-51.
43. Gensini GF, Fusi C, Conti AA, et al. Cardiac troponin I and Q-wave perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Crit Care Med 1998; 26: 1986-90.
44. Katircioğlu SF, K¼c¼kaksu DS, Bozdayı M, Dalva K, Mavitas B, Zorlutuna Y, Taşdemir O, Bayazit K. The beneficial effects of aminophylline administration on heparin reversal with protamine. Jpn J Surg 1994; 24: 99-102
45. Crea F, Pupita G, Galassi A, El-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, Maseri A. Effects of theophylline and atenolol and their combination on myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris. Am J Cardiol 1990; 66: 1157-62.
46. Kaplan S, Özışık K, Morgan JA, Doğan R. Measurement of troponin T and I to detect cardioprotective effect of aminophylline during coronary artery bypass grafting. Int Cardiovasc Thorac 2003; 2: 310-5.

TEŞEKKÜR

Uzun süre devam eden bu çalışmada destek ve önerilerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Işık Őenkaya' ya, ayrıca hocalarım Prof. Dr. Mete Cengiz, Prof. Dr. Hayati Özkan, Prof. Dr. Serdar Ener, Doç Dr. Sümeyye Güllülü, Doç. Dr. Cengiz Gebitekin , Doç. Dr. Davit Saba' ya; özellikle çalışmanın her aşamasında tüm yoğun çalışma temposuna rağmen yardımlarını esirgemeyen başta Uz.Dr. Aysel Aydın Kaderli, Uz.Dr. Murat Biçer, Uz.Dr. Kadir Ercan, Uz.Dr. Mert Yılmaz ve beraber çalıştığım diğer tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma; klinik, poliklinik, yoğun bakım ve ameliyathane çalışanlarına; çalışma süresince manevi desteğinden güç aldığım eşim Kadriye ve oğlum Burç' a sonsuz teşekkürler.....

ÖZGEÇMİŞ

6 Nisan 1974 tarihinde Sivas' ta doğdum. İlk öğretimimi Ülkü İlkokulunda tamamladım. Sivas Selçuk Anadolu Lisesinden 1992 yılında mezun oldum ve aynı yıl yapılan üniversite sınavında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Tıp bölümüne yerleştim. 1998 yılında Tıp Doktorluğu diplomamı aldım. Temmuz 1999 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım ve halen aynı görevi sürdürmekteyim.

