

TRİMETAZİDİNE'İN KORONER BYPASS OPERASYONLARINDA MYOKARD KORUYUCU ETKİSİ

MYOCARDIAL PROTECTION HAS BEEN ONE THE MOST IMPORTANT ASPECTS OF CARDIAC SURGERY

Dr. Ufuk ÖZERGİN, Dr. Kadir DURGUT, Dr. Niyazi GÖRMÜŞ, Dr. Orhan KARABÖRK,
Dr. Mehmet ÖZÜLKÜ, Dr. Tahir YÜKSEK, Dr. Hasan SOLAK

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, KONYA

Adres: Yrd. Doç. Dr. Ufuk ÖZERGİN, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 42080 KONYA
e-mail: uozergin@superonline.com

Özet

Kalp cerrahisinde myokardın korunması her zaman öncelikli bir sorun olmuştur. Myokard hücrelerinin iskemisi sırasında aerobik glikolizi sürdürdüğü ileri sürülen trimetazidine'in elektif koroner bypass operasyonlarındaki etkisinin araştırıldığı bu çift kör, plasebo kontrollü çalışmada Trimetazidine kullanılan hastalarda postoperatif erken dönemde serum CKMB değerlerinde daha az yükselme olduğu gösterildi. İki gruba ayrılan 20 hastada gerçekleştirilen çalışmada operasyon öncesi CKMB düzeyi her iki grupta aynı iken operasyondan 6 saat sonra kontrol grubunda 51.7 ± 7.64 U/L trimetazidine grubunda ise 36.8 ± 10.58 U/L olarak bulundu. 12 saat sonra bu değerler 55.8 ± 6.94 ve 46.1 ± 7.83 U/L'ye yükseldi. 24 saat sonra ise 46.6 ± 5.73 ve 39.1 ± 9.35 U/L'e düştüler. Bu sonuca göre trimetazidine koroner bypass graft operasyonu uygulanan hastalarda myokard hasarını azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Trimetazidine, myokard korunması, myokardial kreatinin kinaz

Summary

Myocardial protection has been one of the most important aspects of cardiac surgery. In this double-blind, plasebo controlled study, trimetazidine which is suggested to continue aerobic glycolysis in ischemia, was shown to improve CKMB levels in early postoperative period. Mean CKMB levels were 36.8 ± 10.58 U/L in the study group and 51.7 ± 7.64 U/L in the control group at 6th hours after the operation. These levels increased to 46.1 ± 7.83 and 55.8 ± 6.94 U/L respectively at 12th hours, and decreased to 39.1 ± 9.35 U/L and 46.6 ± 5.73 U/L at 24th hours. These results suggest that trimetazidine reduces myocardial damage in patients undergoing coronary artery graft surgery.

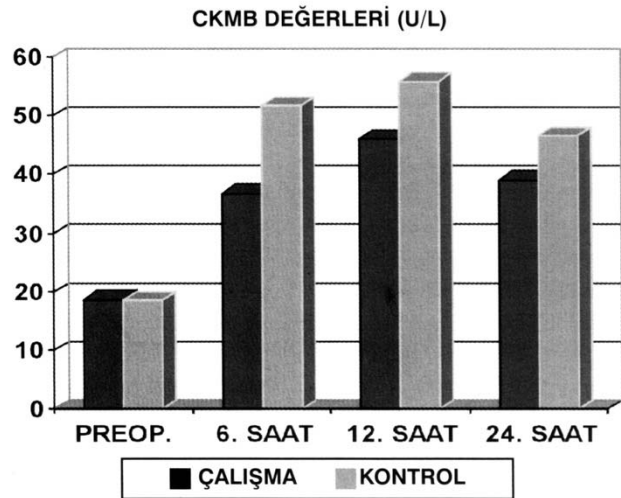
Key words: Trimetazidine, myoardial protection, myocardial creatinin kinase

Giriş

Açık kalp cerrahisi sırasında iskemik myokardın korunması için uygulanmakta olan pek çok yöntem vardır. Bu yöntemler ya myokardın metabolik gereksinimini azaltmaya, ya da myokarda yeterli oksijen ve substrat sağlamaya yöneliktir. Trimetazidine iskemik myokardın mevcut enerji substratlarını kullanımını kolaylaştıran bir ajan olarak ortaya çıkmıştır. Antiiskemik etkileri deneysel (1) ve klinik (2) çalışmalarla gösterilen trimetazidine'in koroner bypass cerrahisindeki yeri konusunda lehte (3) ve aleyhte (4) farklı görüşler vardır.

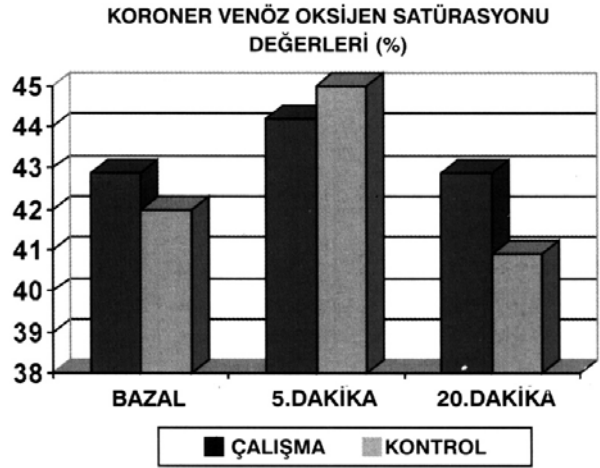
Materyal ve Metod

Bu çalışmada bir hücresele anti iskemik ajan olan trimetazidine'in koroner bypass operasyonu uygulanan stabil angina pektorisli hastalardaki myokard koruyucu etkisi araştırıldı. Çalışma grubu olarak seçilen on hastaya elektif operasyondan önceki on gün boyunca 60 mg/gün trimetazidine tab. ve kontrol grubuna plasebo verildi. Her iki gruptaki hastaların operasyondan önce, operasyondan 6, 12 ve 24 saat sonra serum CKMB değerleri ölçüldü (Grafik 1).

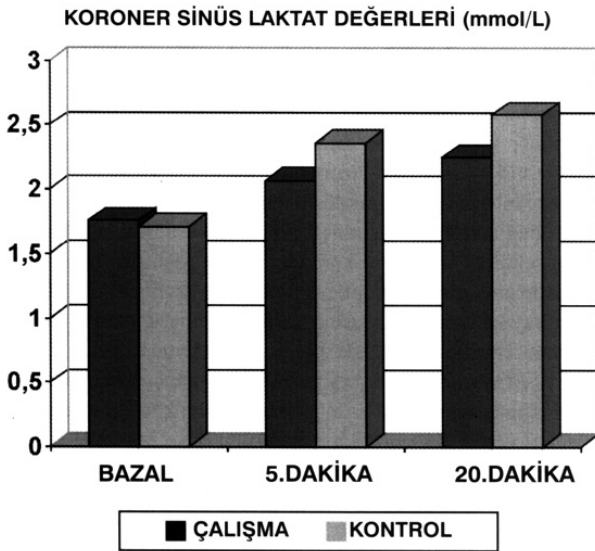


Grafik 1: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların CKMB değerleri

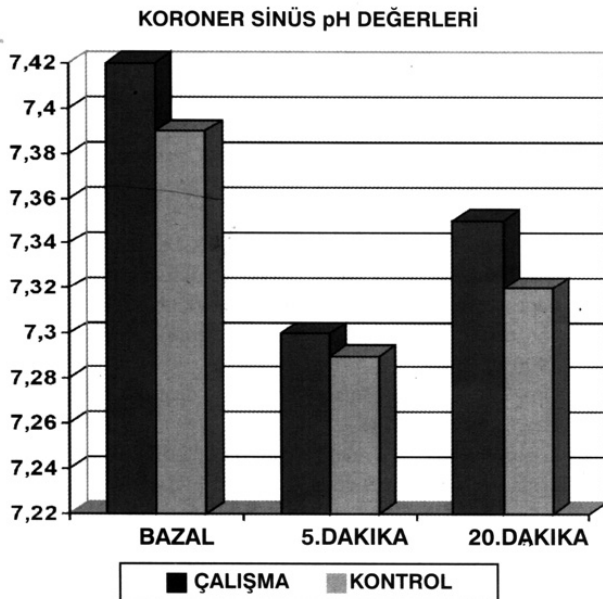
Elektif olarak koroner bypass operasyonu uygulanan hastalar aynı ekip tarafından ameliyat edildiler. Hastalardan hiçbiri daha önce myokard infarktüsü geçirmemişti, tümü NYHA fonksiyonel 3 veya 4 gruptaydılar ve ejeksiyon fraksiyonları %30'un üzerindeydi. Operasyonlarda fentanil anestezisi, standart median sternotomi ile kardiopulmoner bypass ve orta dereceli hipotermi uygulandı. Kalbi durdurmak için +4 °C St. Thomas 2 kardiopleji solüsyonu (Plegisol, Abbott Lab.) 15 mg/kg dozunda antegrad olarak verildi. Daha sonra her 20 dakikada bir 1000 ml ılık kan kardioplejisi sırayla antegrad ve retrograd olarak perfüze edildi. Operasyonda koroner sinüse yerleştirilen bir kanül aracılığı ile kardiopulmoner bypass öncesinde, kross klemp kaldırıldıktan 5 ve 20 dakika sonra alınan kan örneklerinden laktat (Grafik 2), pH (Grafik 3) ve koroner venöz oksijen satürasyonu (Grafik 4) ölçümleri yapıldı.



Grafik 4: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların koroner venöz oksijen satürasyonları



Grafik 2: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların koroner sinüs laktat değerleri



Grafik 3: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların koroner sinüs pH değerleri

Laktat ve CKMB ölçümleri merkez Biyokimya laboratuvarında (Olympus Diagnostica GmbH, Wendenstraße 14-16, D20097 Hamburg), diğer ölçümler Malinckrodt Gem-Premier kan gazları ve elektrolitleri analizörü ile ameliyathanede gerçekleştirildi. Çalışmadan elde edilen bulguların SPSS 8.0 for Windows programında ortalama ve standart sapmaları hesaplanarak bağımsız Student's T testi ve varyans analizi uygulandı. P değerinin 0.05'den küçük olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışma grubundaki hastaların 8'i erkek 2'si kadın ve yaş ortalamaları 60.6 ± 5.39 idi. Çalışma grubunda kross klemp süresi 59.8 ± 14.43 dakika ve kontrol grubunda 54.5 ± 8.82 dakikaydı. Çalışma grubuna bypass yapılan damar sayısı ortalama 2.6 ± 0.51 ve kontrol grubunda 2.5 ± 0.52 olarak belirlendi. Yaş ortalaması, kross klemp süresi ve anastomoz yapılan damar sayısı yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların hemodinamik parametreleri ve yoğun bakımda kalış süreleri açısından her iki grup arasında fark yoktu. Çalışma ve kontrol grubundaki hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. Serum CKMB değerleri bypass öncesi dönemde her iki grupta birbirine çok yakındı. Operasyondan sonraki 6. ve 12. saatlerde çalışma grubundaki hastaların CKMB değerlerinde gözlenen yükselme kontrol grubundan daha az ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. 24. saatte alınan örneklerde yine istatistiksel olarak anlamlı, fakat daha az fark vardı. Operasyon başında ölçülen koroner sinüs laktat değerleri her iki grupta benzerdi ve kross klempin kaldırılmasını takiben kalp yeniden çalıştırıldıktan 5 ve 20 dakika sonra her iki grubun değerlerinde anlamlı yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Koroner sinüs kan örneğinden yapılan pH ölçümlerinde de benzer sonuçlar elde edildi. Her iki grupta da kross klempin kaldırılmasından 5 dakika sonra alınan örneklerde pH belirgin olarak düşüktü ve 20.dakikada alınan örneklerde bazal değerlerine yaklaşma eğilimindeydi. Çalışma grubundaki düşme daha az olmakla birlikte her iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmedi. Koroner sinüs

oksijen satürasyonu her iki grupta da kross klemp öncesi değerlerinden anlamlı sapma göstermedi. Çalışma ve kontrol gruplarına ait biokimyasal değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 1’de görülmektedir.

DEĞERLER	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU
CKMB BAZAL(U/L)	18,500±5,70	18,600±6,02
CKMB 6.SAAT (U/L)	51,700±7,64	36,800±10,58
CKMB12.SAAT (U/L)	55,800±6,94	46,100±7,83
CKMB 24.SAAT (U/L)	46,600±5,73	39,100±9,35
LAKTAT BAZAL (mmol/L)	1,716±0,51	1,761±0,45
LAKTAT 5.DAK. (mmol/L)	2,362±0,77	2,073±0,40
LAKTAT 20.DAK. (mmol/L)	2,588±0,56	2,251±0,38
pH BAZAL	7,39±1,43	7,72±1,40
pH 5.DAKİKA	7,29±1,84	7,30±1,89
pH 20.DAKİKA	7,32±1,67	7,35±1,61
ScvO ₂ BAZAL (%)	42,90±6,02	42,00±6,49
ScvO ₂ 5.DAK. (%)	44,20±4,80	45,00±7,37
S ScvO ₂ 20.DAK. (%)	42,90±9,76	40,90±14,01

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grupları ndaki sonuçların ortalama ve standart sapmaları

Tartışma

Kross klemp periyodu boyunca myokardın oksijen alımının azalması mitokondrielerde enerji üretimini durdurarak ATP ve fosfokreatin düzeylerini düşürür. Hücreler gereksinimleri olan enerjiyi anaerobik glikoliz yoluyla sağlamaya başlarlar ve stoplazmada laktat ve H⁺ iyonları birikir. Anaerobik glikoliz yoluyla üretilen enerji oldukça azdır ve bu durumun sürmesi hücrenin enerji rezervini hızla azaltır (5). Hücrenin oksijen kaynaklarının maksimum kullanımı sağlanarak aerobik glikolizin olabildiğince sürdürülmesi için yağ asitlerinin glikoz oksidasyonu üzerindeki inhibe edici etkisi baskılanmalıdır (6). Myokardı olumsuz etkileyen bir diğer faktör kross klempin kaldırılmasından sonra ortaya çıkan reperfüzyon hasarıdır. İskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde kullanılan pek çok ajan reperfüzyon sırasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırmaya yöneliktir (7). Trimetazidine kardiak myositlerdeki fosfolipid metabolizmasını değiştirerek etki gösterir. İnozitolün fosfatidilinozitolü dönüşümü trimetazidin tarafından stimüle edilir. Fosfolipid dönüşümündeki bu artışın yağ asidi kullanımını düzenlediği düşünülmektedir (8). Trimetazidine’in etki mekanizması tamamen hücre düzeyindedir ve hiçbir hemodinamik değişikliğe yol açmamaktadır (9).

Trimetazidine’in koroner bypass sırasında oluşabilecek reperfüzyon hasarını azalttığı daha önce Fabiani tarafından gösterilmiştir. Ancak Fabiani’nin çalışma grubundaki hastalara kardioplejik solüsyon içinde de trimetazidine verilmiştir. Dolayısıyla trimetazidine’in myokard koruyucu etkisi gösterilmiş olmakla birlikte bu etkinin asıl olarak 21 gün süreyle verilen oral tablete mi, yoksa kardiopleji solüsyonuna eklenen droga mı ait olduğu belirsizdir (3). Bu çalışmada sadece oral kullanılan trimetazidine’in etkinliği araştırılmış ve kısmen farklı sonuçlar elde edilmiştir. Fabiani’nin çalışmasında laktat değerleri kross klemp sonrasında her iki grupta da düşmektedir. Mevcut çalışmada laktat değerleri her

iki grupta da yükselmiş fakat bu yükselme trimetazidine grubunda daha az olmuştur. Vedrinne’in yakın zamanda yaptığı çalışmasında da trimetazidine grubunda laktat düzeyindeki artış daha az olmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (4). Bu çalışmada laktat değerlerindeki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmaması popülasyonun sayısal azlığı ile ilişkili olabilir. Vedrinne yorumunda sistolik duvar kalınlığı ve fraksiyone duvar hareketlerinde değişiklik olmamasından dolayı trimetazidine’in sol ventrikül performansına yararlı etkisi olmadığını ileri sürmüştür. Oysa myokardın iskemiden korunmuş olması kontaktilitede akut artışı gerektirmemektedir. Çalışmada CKMB değerlerindeki artışın trimetazidine kullanılan hastalarda daha az olması trimetazidine’in koroner bypass sırasındaki myokard koruyucu etkisini destekleyen bir bulgudur. Tünerir ve arkadaşlarının yakın zamanda yapmış olduğu benzer bir çalışmada da trimetazidine kullanılan hastalarda CKMB ve kardiak troponin T düzeylerinde anlamlı farklılıklar vardır (10). Koroner venöz oksijen satürasyonunda her iki grup arasında değişiklik olmaması trimetazidine’in myokardın oksijen uptake’ini etkilemediğini düşündürmektedir. Beklenenin aksine pH değişikliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması intrasellüler asidozun koroner venöz dönüşü tam olarak yansımamış olmasından veya yine popülasyonun küçüklüğünden kaynaklanabilir. Mevcut çalışma trimetazidine’in koroner bypass cerrahisi sırasında myokard koruyucu etkisini ortaya koymaktadır. Diğer araştırmacıların benzer çalışmaları da dikkate alındığında trimetazidine’in gelecekte myokard korunmasında yaygın olarak kullanılan bir ajan olması ve kardioplejik solüsyonların bileşiminde yer alması güçlü bir olasılıktır.

Kaynaklar

1. Boucher FR, Hearse DJ, Opie LH. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:45-9.
2. Veitch K, Maisin L, Hue L. Trimetazidine effects on the damage to mitochondrial functions caused by ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995;76:25-30.
3. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992;33:486-91.
4. Vedrinne JM, Vedrinne C, Bompard D, Lehot JJ, Boissel JP, Champsaur G. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized double-blind, placebo controlled study with trimetazidine. *Anesth Analg* 1996;82:712-8.
5. Opie LH. The mechanism of myocyte death in ischemia. *Eur Heart J* 1993;14:31-3.
6. Lopaschuck G. The relative contribution of glucose and fatty acids to ATP production in hearts reperfused following ischemia. *Moll Cell Biochem* 1992;116:111-6.
7. Emerit I, Fabiani JN, Ponzio O, Murday A, Lunel F, Carpentier A. Clastogenic factor in ischemia-reperfusion injury during open heart surgery: protective effect of allopurinol. *Ann Thorac Surg* 1988;46:620-4.

8. Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grynberg A. Is the cytoprotective effect of trimetazidine associated with lipid metabolism? *Am J Cardiol* 1998;382:18-24.
9. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. *Eur Heart J* 1992;13:1109-15.
10. Tonerir B, Çolak Ö, Alataş Ö, Beşoğul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of the troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during CABG. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2173-6.