

# Diyabetik Hastalarda Yapılan Açık Kalp Ameliyatlarında Pulsatil ve Nonpulsatil Dolaşımın İnsülin-Glukoz Metabolizması Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Erdem SİLİSTRELİ\*, Mustafa KARACELİK\*, Atilla BÜYÜKGEBİZ\*\*, Nuran Ay DERELİ\*, Ömür ÖZMEN\*, Eyüp HAZAN\*, Ünal AÇIKEL\*, Öztekin OTO\*

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Inciraltı-İzmir*

*\* Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı*

*\*\* Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı*

Bu çalışmamızda, açık kalp ameliyatlarının odak noktası olan kardiyopulmoner bypass'daki akım karakterinin insülin düzeyi ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Açık kalp ameliyatı uygulanan ve Tip II diyabeti olan 30 hasta, nonpulsatil ve pulsatil akım uygulanan iki grup halinde çalışmaya dahil edildi. Olguların tümünde ameliyat öncesi (bazal değer), perfüzyon başladıktan 30 ve 60 dakika sonra olmak üzere toplam 3'er kez kan örnekleri alındı. Bu örneklerde İnsülin ve Glukoz düzeylerine bakıldı. Perfüzyon sırasında glukoz düzeylerinin nonpulsatil grupta diğer gruba göre daha yüksek seyrettiği, insülin düzeylerinde ise, nonpulsatil grupta biraz daha yüksekle olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Grupların ilk 24 saatteki glukoz ve insülin gereksinimleri belirlendi. Her iki grubun glukoz gereksinimi arasında bir fark olmamakla birlikte, pulsatil perfüzyon uygulanan grupta insülin gereksinimi anlamlı derecede azdı. Bu sonuçlar, diyabetik hastalarda açık kalp cerrahisinde pulsatil perfüzyon uygulamasının, daha kontrollü ve kolay regüle edilebilir glukoz düzeyleri sağlayabildiğini gösterir niteliktedir.

**Anahtar sözcükler:** Pulsatil perfüzyon, insülin, glukoz

GKDC Dergisi 1999; 7: 11-16

## Comparing the Effects of Pulsatile and Nonpulsatile Perfusion on the Insuline Level and Glucose Metabolism in Diabetic Patients in Open Heart Surgery

In this study, we have investigated the effects of flow character in cardiopulmonary bypass on the insuline level and glucose metabolism in type II diabetic patients and 30 patients were included in two groups according to the flow character applied: pulsatile and nonpulsatile flow. The parameters studied were insuline and glucose. Measurements were performed in all patients totally three times as in the preoperative period, at the 30th and 60th minutes of perfusion. It was ascertained that, in the perfusion period, the glucose levels were stayed at higher levels in the nonpulsatile group and despite a slight increase in the same group, there was not any statistically significance between the two groups in terms of insuline measurements. Also the cumulative requirements of insuline and glucose were detected in the first 24 hours postoperatively. There was not any statistical difference between the two groups in terms of cumulative glucose requirements were significantly lower in the pulsatile group. These results can show that, pulsatile perfusion in open heart surgery can perform more controllable and stable glucose levels in diabetic patients.

**Key words:** Pulsatile perfusion, insuline, glucose

## Giriş

Açık kalp ameliyatlarının odak noktası olan kardiyopulmoner bypass'ın olabildiğince yan etkisiz olarak gerçekleştirilebilmesi için gelişti-

rilen alternatif yöntemlerden biri pulsatil Perfüzyondur. Genellikle kardiyopulmoner bypass nonpulsatil karakterde bir dolaşım

sağlamaktadır. Daha fizyolojik, fakat ek tartışmalar getiren bir yöntem, vücudun doğasına uygun olarak dolaşımın pulsatil olarak sağlanmasıdır. Bu çalışmamızda pulsatil perfüzyonun, diyabetik hastalarda insülin düzeyinin ve glukoz metabolizmasının daha kararlı (stabil) seyretmesini sağlayıp sağlamayacağını araştırdık.

### **Materyal ve Metod**

Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Nisan 1997 ile Nisan 1998 tarihleri arasında açık kalp ameliyatı uygulanan ve hepsi de Tip II diyabetik olan 30 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı ve yüzeyi, ortalama perfüzyon basıncı, ortalama perfüzyon akımı, perfüzyon süresi, aortik kros-klemp süresi ve maksimal soğuma gözönüne alındığında anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktadır. Nonpulsatil perfüzyon uygulanan grup (Grup I) 15 olgudan oluşmaktadır ve bu gruptan 14 olguya koroner by-pass, 1 olguya koroner by-pass'a ek olarak mitral kapak replasmanı prosedürü uygulanmıştır. Pulsatil perfüzyon uygulanan grup (Grup II) yine 15 olgudan oluşmaktadır ve bu gruptan 14 olguya kadar koroner bypass, 1 olguya koroner bypass ve aortik kapak replasmanı prosedürü uygulanmıştır. Her iki grupta da rastlantısal olarak erkek-kadın oranı aynıdır ve 1.1 olarak bulunmuştur.

Tüm olgular rutin hazırlıklardan sonra aynı anestezi protokolü ile açık kalp ameliyatına alındılar. Bütün hastalarda konvansiyonel atrio-aortik kardiyopulmoner bypass yöntemi ve orta derecede vücut hipotermisi uygulandı. Her iki grupta da SARNS 9000<sup>R</sup> (3M Health Care, Michigan, USA) cihazı, roller pompa başlığı ile birlikte kullanıldı ve pulsatil grup için cihaz pulsatil modda çalıştırıldı.

Pulsatil yöntemin uygulandığı hasta grubunda ekstrakorporeal dolaşım nonpulsatil modda başlatılarak, aortik kros-klempi konduğu zaman

pulsatil moda geçildi. Kros-klemp kaldırılıp sol ventrikül ejeksiyonu başladığı zaman yeniden nonpulsatil moda dönüldü. Pulsatil perfüzyonun uygulandığı dönemde hastanın vücut sıcaklığına göre akım miktarı 4.0-5.2 lt/dk arasında tutuldu (Burada total akım olarak 2.4 lt/m<sup>2</sup> dk gözönüne alınmıştır; diğer yandan ml/kg-dk yönünden hesaplandığında akımın 50-75 ml/kg-dk arasında olduğu ortaya çıkmaktadır). Tüm olgularda yüksek potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ve aortik kros-klemp kaldırılmadan önce uygulanan sıcak kan kardiyoplejisi (hot shot) yöntemi kullanıldı.

Olguların hepsinde ameliyat öncesi (bazal değer), perfüzyon başladıktan 30 ve 60 dakika sonra olmak üzere toplam 3'er kez kan örnekleri alındı. Bu örneklerde insülin ve glukoz düzeylerine bakıldı. Ayrıca her iki grubun ilk 24 saatlik kümülatif glukoz ve insülin gereksinimleri saptandı.

30 hasta için alınan kan örnekleri uygun koşullarda saklanıp biriktirildikten sonra, insülin düzeyleri tek bir kit ile ölçüldü. Ölçüm kiti olarak DPC<sup>R</sup> (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) kullanıldı ve Radioimmünassay yöntemiyle Packard Gamma Sayıcı analizatörde (Packard Instruments, Meriden, CT, USA) bakıldı.

İstatistiksel hesaplamalar, kişisel bilgisayar yardımıyla ve SPSS for Windows, Release 6.0 Student Version programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Birbirinden bağımsız grupları karşılaştırmak için kullanılan bir test olan Independent-samples t-test kullanıldı ve alfa değeri 0.05 olarak kabul edildi.

### **Sonuçlar**

İnsülin hormonu ve glukoz üzerine olan değişiklikler yönünden gruplar karşılaştırıldı. Üç zaman dilimi içerisindeki ölçüm sonuçlarının aritmetik ortalamaları ile standart sapmaları, Tablo 1'de toplu halde sunulmuştur.

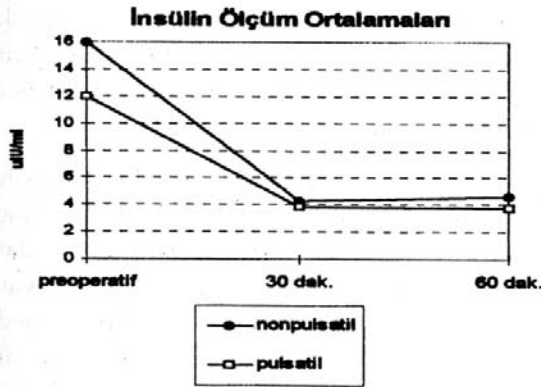
Pulsatil ve nonpulsatil dolaşım uygulanan hastalarda bazal değerler birbirleri ile her paramet-

re için ayrı ayrı karşılaştırıldı. İlk örnek için (preoperatif dönem) gruplar karşılaştırıldığında, yukarıda belirtilen 2 parametre açısından anlamlı bir istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ). Bu nedenle sonuçlar, kardiyopulmoner bypass'ın 30 ve 60. dakikalarında alınan örnekler gözönünde bulundurularak değerlendirilmiştir.

**Tablo 1.** Tabloda insülin ve glukoz düzeylerinin 3 dönemdeki ölçümlerinden elde edilen sonuçların aritmetik ortalamaları ile standart sapmaları görülmektedir. Ayrıca ilk 24 saatteki kümülatif insülin (uIU) ve glukoz (gram) gereksinimlerinin ortalamaları son satırda verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuç ortalamaları altı çizili olarak belirtilmiştir.

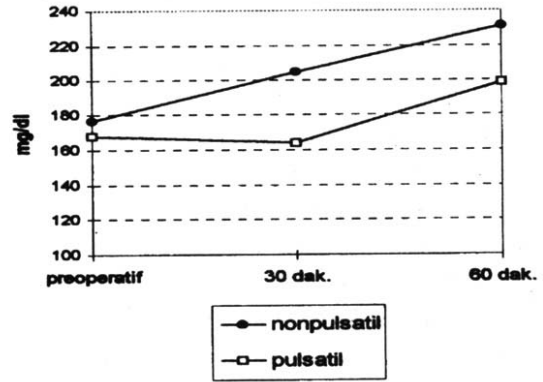
Parametreler Perfüzyon Tipi	İnsülin		Glukoz	
	Non Pulsatil	Pulsatil	Non Pulsatil	Pulsatil
Preoperatif Düzey	16,8 ± 15	12,0 ± 11,5	77 ± 63	168 ± 63
30. Dakika	4,2 ± 1,3	3,8 ± 1,5	<u>205 ± 58</u>	<u>164 ± 48</u>
60. Dakika	4,6 ± 1,5	3,8 ± 1,7	227 ± 52	199 ± 59
İlk 24 saatteki kümülatif gereksinim	<u>43,3 ± 30,5</u>	<u>17,5 ± 17,8</u>	29,4 ± 24,9	28,1 ± 79,7

**İnsülin:** Preoperatif dönemde yapılan ölçümlerde pulsatil ve nonpulsatil gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Kardiyopulmoner bypass'ın 30 ve 60. dakikalarında insülin ölçüm ortalamaları nonpulsatil grupta biraz daha yüksek olarak beraber, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0.05$ ). İnsüline ilişkin ölçüm ortalamalarının eğrileri Şekil 1'de sunulmuştur.

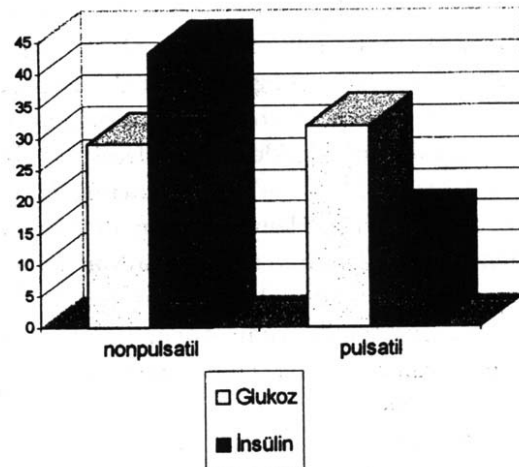


**Şekil 1.** Her iki gruptaki insülin düzeyi ölçümlerinin aritmetik ortalamaları

**Glukoz:** Her hastadan belirtilen sürelerde üçer kez hormon tayini için örnek alınırken, eşzamanlı olarak glukoz ölçümleri de yapılmıştır. Preoperatif dönemde yapılan ölçümlerde pulsatil ve nonpulsatil gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Perfüzyon dönemi boyunca glukoz ölçüm ortalamaları nonpulsatil grupta daha yüksek seyretti. Otuzuncu dakikada her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p>0.05$ ). Bu ölçümlerin sonuç ortalamalarının eğrileri, Şekil 2'de sunulmaktadır.



**Şekil 2.** Her iki gruptaki glukoz ölçümlerinin aritmetik ortalamaları



**Şekil 3.** İlk 24 saatteki kümülatif insülin ve glukoz gereksinimleri

İlk 24 saatlik kümülatif glukoz ve insülin gereksinimleri: Her iki grubun ilk 24 saatteki toplam glukoz gereksinimi karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızken ( $p>0.05$ ), insülin gereksinimleri pulsatil perfüzyon uygulanan grupta belirgin olarak düşüktü ( $p>0.05$ ). Bu iki parametrenin her iki gruptaki karşılaştırmalı sonuçları Şekil 3’de gösterilmiştir.

## Tartışma

Kardiyopulmoner bypass’ın insan fizyolojisini (geçici de olsa) birçok yönden değiştirdiği bilinmektedir. Metabolik, hemodinamik, hematolojik, kompleman sistemi, böbrek fonksiyonları, nörolojik ve çeşitli organ sistemlerine olan etkilerinin dışında endokrin sisteme olan etkilerinin dışında endokrin sisteme olan etkileri de birçok araştırmacı tarafından inceleme konusu olmuştur. Sözkonusu fizyolojik değişikliklerin (çoğu olumsuz yönde olan) bu etkilerinin olabildiğince zararsız bir biçimde atlatılabilmesi için kardiyopulmoner bypass yöntemlerinde çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Bu yöntemlerden birisi de, vücudun doğasına uygun olarak dolaşımın pulsatil olarak sağlanmasıdır (1,2,3,4,5,6,7). Bu teknik değişikliğin olumlu ya da olumsuz etkileri tartışmalıdır. Tartışmaların yoğunlaştığı noktalardan biri hemolizle ilgilidir. Diğer yandan sentrifugal pompa başlıklarının kullanımının yaygınlaşması ve kullanılan malzemelerdeki teknolojik ilerlemeyle bu sorunun ağırlığı günümüzde azalmaktadır (3,4,7). İkinci tartışılan nokta ise gerçekten anlamlı değişiklikler yapabilecek ölçüde insan fizyolojisine yararlı olup olmadığıdır (2,5,6,8,9,10,11). Hemen hemen tüm organ sistemlerini ilgilendiren spesifik hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar yapılmıştır ve bu konudaki yayınların çoğu organ sistemlerine ilişkin avantajları olduğunu belirtmektedir. Endokrin sisteme ilişkin olarak ülkemizde ve diğer ülkelerde yayınlanmış çalışmalar vardır. Bunları özetlersek, pulsatil perfüzyonun hipofizer-adrenal aksın işlevini koruduğu, daha

fizyolojik  $T_3$  ve  $FT_3$  değerleri sağlayabildiği travmaya yönelik ACTH ve kortizol yanıtını koruduğu belirtilmiştir (3, 5-8, 12,13). Bu çalışmaların bir kısmı glukoz-insülin metabolizmasını da kapsamaktadır. Anabilim dalımızda daha önce çok sayıda endokrinolojik parametrenin bakıldığı, glukoz-insülin metabolizmasını da inceleyen benzer bir çalışma yapılmıştı (14). Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan ve yalnızca diabetik hasta grubunu inceleyen sözkonusu araştırmamızı planladık.

Pulsatil dolaşımın endokrin sistem üzerindeki etkilerini açık kalp cerrahisi uygulanan 30 adet Tip II diyabetes mellitusu olan hasta üzerinde araştırdık. Her biri 15’er kişiden oluşan iki gruptan birine pulsatil, diğerine nonpulsatil perfüzyon uygulandı. Uygulanan ameliyat tipi, kadın-erkek oranları, ortalama yaş ve diğer karakteristik özellikleri açısından gruplar arasında fark yoktu ve gruplar kendi içlerinde de homojen özellikteydiler. Hormon düzeyi ölçümlerinin yapılması için her hastadan toplam üçer kez kan örneği alındı. Bu örneklerin ilki preoperatif bazal değerleri göstermektedir. İkinci ve üçüncü örnekler kardiyopulmoner bypass’ın 30 ve 60. dakikalarında alınmıştır. Buna benzer amaçlarla yapılan birçok çalışmada, bu örnekler kardiyopulmoner bypass başlangıcından hemen önce ve bitikten sonra alınmıştır. Hastalara göre değişen perfüzyon süreleri gözönünde tutulduğunda, bu örneklerin her hasta için değişik zaman dilimlerinde alınmış olduğu ortaya çıkar. Bu nedenle sözkonusu örnekler, çalışmamızda perfüzyon süresinin her hasta için eşit olduğu dakikalarda alındı. Heriki grup ayrıca vücut ağırlığı ve yüzeyi, ortalama perfüzyon basıncı ve akımı açısından da randomize edilmiştir.

Yapılan bazı yayınlarda, insülin salgısının pulsatil perfüzyonla birlikte daha fazla olduğu ve bunun nedeninin pankreas perfüzyonu daha iyi sağlandığından, beta hücrelerinin işlevinin korunmasına bağlı olduğu öne sürülmektedir (1,15,16). Bölümümüzde daha önce yapılmış olan çalışmamızda insülin ölçüm eğrilerinde farklı bir sonuç alınmıştı (14). Perfüzyon dönemi boyunca insülinin pulsatil grupta daha

düşük düzeylerde kaldığı saptandı. Bu literatürle uyumsuz, fakat glukoz ölçüm sonuçlarıyla tutarlı olan bir sonuçtu. Bu çalışmamızda ise diyabetik hastalarda pulsatil perfüzyon uygulanan grupta insülin düzey ortalamaları biraz daha düşük çıktı, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Yapılan yayınlarda, pulsatil ve nonpulsatil gruplarda operasyon sırasında bir hiperglisemi tablosunun gözleendiği, fakat nonpulsatil perfüzyon sırasında insülin salgısının baskılanması ile birlikte bu tablonun daha da belirginleştiği belirtilmektedir (1,15,16). Bizim çalışmamızdaki iki grup karşılaştırıldığında, p değerleri 30. dakikadaki ölçümler için istatistiksel olarak anlamlıdır ve bu dönemlerde glukoz ölçüm eğrileri literatürle uyumlu olarak pulsatil grupta daha düşük ve normale yakın olarak seyretmiştir. Kardiyopulmoner bypass döneminde alınan glukoz sonuçlarının standart sapmaları, pulsatil grupta diğer gruba oranla belirgin olarak düşüktür. Bundan, bu dönemdeki glukoz düzeylerinin, pulsatil perfüzyon sayesinde daha kontrollü olabildiği sonucunu çıkarabiliriz.

Her iki grubun operasyon sonrası ilk 24 saatteki toplam glukoz ve insülin gereksinimleri karşılaştırıldığında, glukoz yönünden bir fark yokken insülin gereksinimi pulsatil perfüzyon uygulanan grupta belirgin olarak düşüktü. Bu gruptaki hastaların postoperatif dönemde kan glukoz düzeylerini ayarlamının daha kolay olduğunu kendi klinik deneyimlerimizden biliyoruz.

Bu nedenle, açık kalp ameliyatı uygulanan diyabetik hastalarda olanaklar elverdiğince pulsatil perfüzyon uygulamasının seçilmesini önermekteyiz.

## Kaynaklar

1. Kay PH. *Techniques in Extracorporeal Circulation*. Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford, 1992.

2. Taylor KM, Bain WH, Russell M, Brannan JJ, Morton IJ. Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1979; 34: 594-548.
3. Goto M, Kudoh K, Minami S, Nukariya M, Sasaguri S, Watanabe M, Hosoda Y. The Renin-Angiotensin-Aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1993; 17(5): 318-322.
4. Taylor KM, Bain WH, Maxted KJ, Hutton MM, McNab WY, Caves PK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. I-Pulsatile system employed and its hematologic effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75(4): 569-73.
5. Taylor KM, Wright GS, Bain WH, Caves PK, Beastall GS. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. III-Response of anterior pituitary gland to thyrotropin-releasing hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75(4): 579-83.
6. Taylor KM, Wright GS, Reid JM, Bain WH, Caves PK, Walker MS, Grant JK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. II-The effects on adrenal secretion of cortisol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75(4): 574-8.
7. Minami K, Körner MM, Vyska K, Kleesiek K, Knobl H, Korfer R. Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 82-91.
8. Goto M, Kudoh K, Minami S et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 1993 May; 17(5): 318-22.
9. Boucher JK, Rudy LW, Edmunds LH. Organ blood flow during cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1974; 36(1): 86-90.
10. Watanabe T, Miura M, Orita H, Kobayasi M, Washio M. Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 274-80.
11. Yada I. Is nonpulsatile blood flow detrimental to patients? *Artif Organs* 1993; 17(5): 291-292.

12. Buket S, Alayunt A, Özbaran M et al.. Effects of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass on thyroid hormone metabolism. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 93-6.
  13. Yörükoğlu Y, Akkoç Ö, Dolgun A, Özeren M, Salman E. Pulsatil kardiyopulmoner bypass'ın hemodinamik ve metabolik etkileri. *Haydarpaşa Kard ve KVC Bülteni* 1995; 3: 98-102.
  14. Silistreli E, Hazan E, Çatalyürek H, Uğurlu B, Sarımanoğlu N, Açikel Ü, Oto Ö. Açık kalp ameliyatlarında pulsatil ve nonpulsatil dolaşımın endokrin sistem üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Kardiol Dern Arş* 1998; 26: 98-104.
  15. Agaoka H, Innami R, Watanabe M, Satoh M, Murayama F, Funakoshi N. Preservation of pancreatic beta cell function with pulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 48: 798-802.
  16. Del Castillo CF, Harringer W, Warshaw AL, Wlakaes GJ, Koski, Zaslavsky AM, Rattner DW. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1991; 325: 382-7.
- 
- Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Erdem SİLİSTRELİ  
Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi  
Anabilim Dalı  
Dokuz Eylül Tıp Fakültesi,  
5340 İnciraltı, İZMİR  
Tel : (iş) : 0232 2777777 / 3203  
(ev) : 0232 2775867  
Fax: 0 232 277 21 65
-