

# HİPERVENTİLASYONUN KORONER ARTER HASTALARINDA KORONER SİNÜS OKSİJEN İÇERİĞİ VE LAKTAT ÜRETİMİNE ETKİSİ

## THE EFFECT OF HYPERVENTILATION ON CORONARY SINUS OXYGEN CONTENT AND LACTATE PRODUCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY

Dr. Fevzi TORAMAN, Dr. Hasan KARABULUT, Dr. Ümit ÇALIŞIRIŞÇI, Dr. Ali ÖZYURT, Dr. Cem ALHAN, Dr. Ercüment KOPMAN

Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, İSTANBUL

Adres: Dr. Fevzi TORAMAN, Altunizade, Petek Sitesi, A5, D:20, 81190 / İSTANBUL

e-mail: ftoraman@superonline.com.

### Özet

#### Giriş:

Hiperventilasyonun, vazospastik anjınaya neden olduğunun açık olarak gösterilmesine rağmen, Hb-O<sub>2</sub> çözünürlük eğrisini sola kaydırarak, oksijenin hemoglobinden ayrılmasının güçleşmesinin oluşturacağı etki bugüne kadar araştırılmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada koroner arter hastalığı nedeni ile baypas ameliyatına giden hastalarda pasif hiperventilasyonun, koroner sinüs laktat ve oksijen içeriği üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

#### Materyal ve Metod:

Elektif olarak baypas ameliyatı olacak 15 hasta çalışmaya alındı. Koroner sinüs kan örneği almak için kardiopulmoner baypas öncesi koroner sinüs kateteri cerrah tarafından yerleştirildi. Hiperventilasyon öncesi koroner sinüs ve arteriyel kontrol kan örnekleri alındı. Daha sonra solunum sayısı artırılarak hiperventilasyon sağlandı. Hiperventilasyondan 5 dakika sonra (PCO<sub>2</sub> =19.6mmHg, P50v =20.7mmHg) ikinci kan örnekleri alındı. Sonuçların değerlendirilmesinde student t testi kullanıldı.

#### Sonuçlar:

Arteriyel kan pH 7.42±0.06 dan 7.60±0.06 yükseldi (p<0.001). Koroner sinüs kanı oksijen içeriğinin kontrol değeri 8.0±1.9ml/dL iken hiperventilasyon sonrası bu değer 6.9±2.2 ml/dL olarak tespit edildi (p<0.002). Koroner sinüs kanı laktat içeriği 0.9±0.38 mmol den 1.45±0.60 mmol değerine yükseldi (p<0.006).

#### Tartışma:

Hiperventilasyona bağlı koroner arter spazmı insidansı yaklaşık %25 olarak kabul edilirse, bizim çalışmaya aldığımız 15 hastanın 4'ünde koroner arter spazmının oluşması ve buna bağlı olarak koroner sinüs kanı laktat değerinin yükselmesi beklenirken, 15 hastanın 12'sinde (%80) koroner sinüs kanı laktat değeri yükseldi. Çok anlamlı olan bu sonuç, provokasyona bağlı koroner arter spazmının yanısıra, koroner iskemiye agreve eden başka faktörlerinde olduğunu yani hiperventilasyonun dokulara oksijenin bırakılmasını güçleştirerek iskemiye neden olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperventilasyon, koroner sinüs, laktat

### Summary

#### Background:

It has been shown clearly that hyperventilation causes vasospastic angina. However, leftward shiftment of the Hb-O<sub>2</sub>

dissociation curve leading to a difficulty in release of oxygen from the hemoglobin has not been ever been studied as a provocative factor. In this study we studied the effect of passive hyperventilation on coronary sinus lactate and oxygen content in patients undergoing coronary artery bypass surgery.

#### Material and Method:

15 patients undergoing elective coronary bypass operation were entered to the study. Coronary sinus catheter was placed by the surgeon before cardiopulmonary bypass for sampling. Arterial and coronary sinus blood samples were obtained before hyperventilation. 5 minutes after the initiation of hyperventilation second blood samples (PCO<sub>2</sub> =19.6mmHg, P50v =20.7mmHg) were obtained. Student t test was used for statistical analysis .

#### Results:

Arterial blood pH value increased from 7.42±0.06 to 7.60±0.06 (p<0.001). Coronary sinus oxygen content decreased from 8.0±1.9ml/dL to 6.9±2.2 ml/dL after hyperventilation (p<0.002). Coronary sinus lactate level increased from 0.9±0.38 mmol to 1.45±0.60 mmol (p<0.006).

#### Conclusion:

The incidence of coronary artery spasm due to hyperventilation is approximately 25%. In our study group this incidence was found to be 80% which is significantly higher. This finding suggests that there seems to be additional factors other than vasospasm aggravating coronary ischemia with hyperventilation such as impairment of the release of oxygen to the tissue.

Keywords: Hyperventilation, coronary sinus, lactate.

### Giriş

Miyokardial oksijen sunum tüketim dengesinin ,tüketim lehine bozulmasının miyokardial iskemiye neden olduğu bilinmektedir [1-3]. Koroner arter spazmının, (özellikle aterosklerotik ve/veya anjiyografik olarak normal koroner damarlarda) istirahat anginasına neden olan önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Koroner arter spazmı oluşturmak amacıyla ergonovin ve/veya hiperventilasyon testi uzun zamanda beri kullanılmaktadır [4-6]. Bu testlerden sadece hiperventilasyon testi koroner spazmı göstermek amacıyla egzersiz testi öncesi rutin olarak kullanılan bir testtir [6-12]. Hiperventilasyonun HbO<sub>2</sub> çözünürlük eğrisini sola kaydırarak kullanılabilir oksijeni azalttığıda bilinmektedir. Kullanılabilir oksijenin dokulara (miyokarda) bırakılmasındaki güçlük, koroner arter vazokonstruksiyondan bağımsız bir faktör olarak

miyokard iskemisine neden olabilir. Hastaların anestezi ve yoğun bakım dönemlerinde istemsiz olarak hiperventilasyon meydana gelebilir. Hiperventilasyonun, vazospastik anginaya neden olduğunun gösterilmesine rağmen, bugüne kadar, HbO<sub>2</sub> çözünürlük eğrisini sola kaydırarak (P50=20.7mmHg) dokulara oksijen bırakılmasındaki güçlüğün neden olduğu iske mi araştırılmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada koroner arter hastalığı nedeni ile baypas ameliyatına giden hastalarda pasif hiperventilasyonun, koroner sinüs laktat ve oksijen içeriği üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

## Materyal ve Metod

Hastane etik kurulu ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra elektif olarak baypas ameliyatı olacak 15 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 5'i kadın, 11'i erkek olup yaşları 35 ila 75 arasında değişmekte, ortalama yaşları 56,1 yıldır. Hastalar ameliyat öncesi almakta oldukları nitrat, beta bloker veya kalsiyum kanal blokeri gibi antihipertansif, koroner vazodilatör ilaçlarını almaya devam ederken, ameliyattan bir saat önce 10 mg morfin ve 0.5 mg scopolamine ile premedike edildiler. Anestezi induksiyonunda 33 µg/kg fentanyl, 0.08 mg/kg pancuronium kullanılarak endotrakeal entübasyon sağlandı. Hastalar mekanik ventilatöre FiO<sub>2</sub>=0.5 ve soluk sonu karbondioksit parsiyel basıncı PCO<sub>2</sub>= 30 mmHg (ETCO<sub>2</sub>) düzeylerinde olacak şekilde ayarlanarak bağlandılar. Swan-Ganz termodilüsyon kateteri (Baxter Edwards 7.5F 93 A-131H) internal juguler ven yolu ile pulmoner artere yerleştirildi. Sternotomi öncesi taşikardi ve hipertansiyonu engellemek amacı ile 1-2 µg/kg fentanyl ilave edildi. Çalışma periyodu boyunca elektrokardiyogram (D2,V5), radial arter, santral venöz, pulmoner arter, pulmoner arter uç basıncı ve pulse oximetry monitorizasyonu sağlandı. Kardiyopulmoner baypas öncesi koroner sinüs kateteri (Retroplegia 14F, Research Medical, Inc. Midvale, Utah) cerrah tarafından yerleştirildi. Koroner sinus kateterinin yerinin doğruluğu, palpasyonla ve kan gazında oksijen miktarının karışık ven kanı oksijen miktarından daha düşük gelmesi ile teyid edildi. Hiperventilasyon öncesi koroner sinüs ve arteriyel kontrol kan örnekleri alındı. Daha sonra solunum sayısı artırılarak hiperventilasyon sağlandı. Hiperventilasyondan 5 dakika sonra (PCO<sub>2</sub> =19.6mmHg, P50vv =20.7mmHg) ikinci kan örnekleri alındı. HbO<sub>2</sub> çözünürlük eğrisinin yerini belirlemede büyük oranda pH, ve PCO<sub>2</sub>'e bağlı olan P50vv kullanıldı. Kalp hızı (KH), ortalama arteriyel basınç (OAB), santral venöz basınç (SVB), ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB), pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) monitörize edildi. Termodilüsyon yöntemi ile kalp debisi ölçümleri yapıldı. (Abbot 3300 CO computer) Kalp indeksi (KI), Atım volümü (AV), Sistemik damar direnci (SDD), pulmoner damar direnci (PDD), sol ventrikül atım iş indeksi (SVAİİ) standart formüllerden hesaplandı. Arteriyel, ve koroner sinüs kanı laktat, kan gazı ölçümleri eş zamanlı olarak hemodinamik ölçümlerle birlikte hiperventilasyon öncesi (PaCO<sub>2</sub>=34.7mmHg, P50vv=25.6mmHg) ve hiperventilasyondan 5 dakika sonra (PaCO<sub>2</sub>=19.6mmHg, P50vv=20.7mmHg) olmak üzere iki kez yapıldı. Arteriyel ve koroner sinüs kanı laktat seviyesi ölçümü Analox LM5 lactate analyzer, P50vv ve diğer kan gazı ölçümleri Radiometer Copenhagen ABL605 cihazları ile yapıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde student t testi kullanıldı.

Sonuçlar:

Tüm hastaların hemodinamik parametreleri Tablo 1'de görülmektedir. Ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) ve pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) dışındaki hemodinamik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunamadı. OPAB 12.6 ±3.2mmHg 'dan 14.2 ±3.2 mmHg (p<0.008), PKUB 7.93 ± 4.8 mmHg 'dan 9.07 ± 4.1 mmHg yükseldi (p<0.018). HbO<sub>2</sub> çözünürlük eğrisinin yerini belirlemede kullanılan P50vv değeri, 25.6±1.5mmHg dan 20.7±1.4 mmHg (p<0.001) düştü. Bu sırada arteriyel kan pH 7.42±0.06 dan 7.60±0.06 yükseldi (p<0.001). Arteriyel kan gaz değerleri Tablo 2' de görülmektedir.

Koroner sinüs kanı oksijen içeriğinin kontrol değeri 8.0±

	Kontrol	Hiperventilasyon	p Değeri
OAB (mmHg)	82.3 ± 14	84.6 ± 13	AD
OPAB (mmHg)	12.6 ± 3.2	14.2 ± 3.2	<0.008
PKUB (mmHg)	7.93 ± 4.8	9.07 ± 4.1	<0.018
KH (vuru / dk)	92 ± 22	99 ± 25	AD
AV (ml)	36 ± 11	31.3 ± 11	AD
AVI (mL / vuru / m <sup>2</sup> )	20.1 ± 6.6	17.2 ± 6.7	AD
PDD (din / sn / cm <sup>5</sup> )	137.6 ± 57	145.6 ± 68	AD
SDD (din / sn / cm <sup>5</sup> )	2095 ± 508	2362 ± 530	AD
KD (L / dk)	3.08 ± 0.8	2.89 ± 0.6	AD
KI (L / dk / m <sup>2</sup> )	1.69 ± 0.5	1.56 ± 0.4	AD

Tablo 1: Hemodinamik değerler

OAB: Ortalama arter basıncı, OPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PKUB: Pulmoner kapiller uc basıncı, KH: Kalb hızı, AV: Atım volümü, AVI: Atım volüm indeksi, PDD: Pulmoner damar direnci, SDD: Sistemik damar direnci, KD: Kalb debisi, KI: Kalb indeksi, AD: Anlamlı değil

	Kontrol	Hiperventilasyon	p Değeri
pH	7.42 ± 0.06	7.6 ± 0.06	<0.001
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	34.7 ± 4.2	19.6 ± 2.8	<0.001
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	402 ± 105	431 ± 109	NS
HCO <sub>3</sub> (mEq / L)	22.7 ± 2.1	19.8 ± 2.2	<0.0001
SBE (mEq / L)	-0.99 ± 2.3	-1.77 ± 2.4	<0.0009
SaO <sub>2</sub> (%)	98.7 ± 1.3	99.3 ± 0.4	NS
P <sub>50vv</sub> (mmHg)	25.6 ± 1.5	20.7 ± 1.4	<0.0001
Oct (mL / dL)	16.25 ± 2.4	16.29 ± 2.5	NS
Hct (%)	36.33 ± 5.38	36.44 ± 5.4	NS
Hb (g / dL)	11.9 ± 1.8	11.9 ± 0.8	NS

Tablo 2: Arteriyel kan gazı değerleri

Oct: 100 ml arter kanı oksijen içeriği, PCO<sub>2</sub>: Arter kanı karbondioksit parsiyel basıncı, PO<sub>2</sub>: Arter kanı oksijen parsiyel basıncı, P<sub>50vv</sub>: Hemoglobinin %50'sinin satire olduğu arter kanı parsiyel oksijen basıncı, SaO<sub>2</sub>: Arter kanı oksijen saturasyonu, SBE: Standart baz fazlalığı veya eksikliği

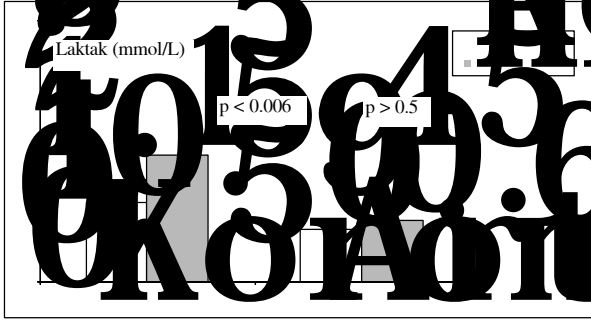
1.9ml/dL iken hiperventilasyon sonrası bu değer 6.9±2.2

ml/dL olarak tespit edildi ( $p < 0.002$ ) (Tablo 3). Koroner sinüs

	Kontrol	Hiperventilasyon	p Değeri
pH	7.36 ± 0.05	7.48 ± 0.08	<0.001
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	47 ± 5.25	32.5 ± 5.7	<0.001
PO <sub>2</sub> (mmHg)	27.07 ± 5.15	22.7 ± 5.92	<0.007
SO <sub>2</sub> (%)	46.6 ± 12.1	40.9 ± 12.3	<0.006
Oct (mL / dL)	8 ± 1.9	6.9 ± 2.2	<0.002
P <sub>50<sub>v</sub></sub> (mmHg)	28.3 ± 1.58	24.7 ± 2.1	<0.0001

Tablo 3: Koroner sinüs kan gazı değerleri

Oct: 100 ml arter kanı oksijen içeriği, PCO<sub>2</sub>: Arter kanı karbondioksit parsiyel basıncı, PO<sub>2</sub>: Arter kanı oksijen parsiyel basıncı, P<sub>50<sub>v</sub></sub>: Hemoglobinin %50'sinin satüre olduğu arter kanı parsiyel oksijen basıncı, SO<sub>2</sub>: Koroner sinüs kanı oksijen saturasyonu



Şekil 1: Hiperventilasyon sırasındaki koroner sinüs ve arteriyel kan laktat değerleri

kanı laktat içeriği  $0.9 \pm 0.38$  mmol den  $1.45 \pm 0.60$  mmol değerine yükseldi ( $p < 0.006$ ) (Şekil 1).

## Tartışma

Hiperventilasyonun, vazospastik anjinaya neden olduğunun açık olarak gösterilmesine rağmen, HbO<sub>2</sub> çözünürlük eğrisini sola kaydırarak, oksijenin hemoglobinden ayrılmasının güçleşmesinin oluşturacağı etki bugüne kadar araştırılmamıştır. HbO<sub>2</sub> çözünürlük eğrisinin sağa veya sola kaymasına etki eden birçok faktör vardır [2,12]. Kan pH 7.4 den 7.2'e düştüğünde, HbO<sub>2</sub> çözünürlük eğrisi sağa kaymakta ve dokulara oksijenin bırakılması kolaylaşmaktadır. Diğer taraftan kan pH 7.60 yükseldiğinde, eğri sola kaymakta, oksijen bırakılması zorlaşmakta, ancak doku oksijen parsiyel basıncı (PO<sub>2</sub>) çok düştüğünde (doku hipoksisi) gradiyente bağlı olarak, oksijen sunumu olabilmektedir [6-8,13]. Hiperventilasyon sırasında

doku oksijen parsiyel basıncı 40mmHg iken, dokular yaklaşık olarak 2 ml oksijeni kullanmaktayken, doku oksijen parsiyel basıncı 30mmHg düştüğünde 3 ml daha ilave olarak toplam 5 ml oksijen, dokular tarafından kullanılmaktadır. Ancak bu şekilde dokuya oksijen sunmanın bedeli doku hipoksisidir. İdeal olanı 100 ml arteriyel kandaki 20 ml oksijenin 5 ml'sinin dokulara bırakılmasıdır. Çözünürlük eğrisi normal konumunda iken kalp kası kendisine sunulan 20 ml oksijenin 13-15 ml'sini kullanmaktadır. Çözünürlük eğrisinin sola kayması ile (P50<sub>v</sub>:20.7mmHg) oksijenin dokulara bırakılması güçleştiğinden miyokard dokusu 13-15 ml oksijeni alabilmek için doku parsiyel oksijen basıncını çok düşürmek zorundadır. Bizim çalışmamızda hastalar anestezi altında oldukları için kalp kası hiperventilasyon öncesi 100 ml kandaki 16.25 ml oksijenin 7.25ml'sini kullanmaktadır. Hiperventilasyon sırasında miyokard dokusu kendine sunulan 16.29 ml oksijenin, 9.39ml'sini kullanmakta ancak bunu başarabilmek için miyokard, doku parsiyel oksijen basıncını (PO<sub>2</sub>) 27mmHg (SO<sub>2</sub>=46%) dan 22mmHg (SO<sub>2</sub>=40%) düşürmektedir. Doku hipoksisinin indirek göstergelerinden biri doku laktat konsantrasyonunun artmasıdır. Bizim çalışmamızda hiperventilasyon sırasında, miyokardial laktat değeri 0.9 mmol dan 1.45mmol değerine yükselmekte ( $p < 0.006$ ), yani laktat üretimi olmaktadır (Şekil 1). Bertrand ve arkadaşlarının 1982 yılında göğüs ağrısı olan 1086 hastada yapmış oldukları ergonovin provokasyon testinde koroner arter spazmı prevalansı %15 olarak bulmuşlardır [14]. Ramussen K. ve arkadaşları 105 hastada yapmış oldukları cold pressor ve hiperventilasyon testlerinde koroner arter spazmı prevalansı %23.9, anjiyografik olarak ciddi darlığı olan 80 hastada ise bu oran %27.5 olarak bulunmuştur [2]. Miyokard oksijen tüketiminin indirek göstergesi olan ikili çarpıma bakıldığında cold pressor ve hiperventilasyon testlerinde sırasıyla %25 ve %16 oranında artmaktadır. Aynı hastalara egzersiz testi yaptırıldığında, ikili çarpım %139 oranında artma göstermektedir [2]. Tüm bu sonuçlar farmakolojik ajanlar dışında yapılan provokasyon testlerinde, miyokardiyal oksijen tüketiminin değil, miyokardiyal oksijen sunumunun bozulduğunu göstermektedir. Hiperventilasyona bağlı koroner arter spazmı insidansı yaklaşık %25 olarak kabul edilirse, bizim çalışmaya aldığımız 15 hastanın 4'ünde koroner arter spazmının oluşması ve buna bağlı olarak koroner sinüs kanı laktat değerinin yükselmesi beklenirken, 15 hastanın 12'sinde (%80) koroner sinüs kanı laktat değeri yükseldi. Çok anlamlı olan bu sonuç, provokasyona bağlı koroner arter spazmının yanı sıra, koroner iskemiye greve eden başka faktörlerin de olduğunu yani hiperventilasyonunda iskemiye neden olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak hiperventilasyon yaklaşık olarak %25 oranında koroner arter spazmına neden olmakla beraber, %80 hastada koroner sinüs kanı laktat değerini yükseltmekte, bu nedenle koroner arter hastalarında ameliyat öncesi (anestezi indüksiyonu sırasında) ve özellikle ameliyat sonrası erken dönemde (ağrıya bağlı olarak) hiperventilasyon oluşabilir. Hiperventilasyona bağlı istenmeyen yan etkilerin oluşmasını asgariye indirmek için özellikle bu dönemlerde daha dikkatli olunmalı ve uygun müdahalelerle hiperventilasyondan kaçınılmalıdır.

## Kaynaklar

- Gobel FL, Nordstrom LA, Nelson RR, et al: The rate pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina

- pectoris. *Circulation* 1978,57:549-56.
2. Rasmussen K, Bagger JP, Bottzauw J, et al: Prevalence of vasospastic ischemia induced by the cold pressor test or hyperventilation in patients with severe angina. *Eur Heart J* 1984,5:354-61.
  3. Kaijser L, Berglund B: Myocardial lactate extraction and release at rest and during heavy exercise in healthy men. *ACTA Physiol Scand* 1992,144:39-45.
  4. Maseri A, Severi S, De Nes M, et al: 'Variant ' angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1978,42:1019-35.
  5. Specchia G, De Servi S, Falcone C, et al: Coronary arterial spasm as a cause of exercise induced ST segment elevation in patients with variant angina. *Circulation* 1979,59:948-54.
  6. Mortensen SA, Vilhelmsen R, Sandoe E: Prinzmetal's variant angina (PVA). Circadian variation in response to hyperventilation. *ACTA Med Scand* 1981;644:38-41.
  7. Mortensen SA, Vilhelmsen R, Sandoe E: Non-pharmacological provocation of coronary vasospasm. Experience with prolonged hyperventilation in the coronary care unit. *Eur Heart J* 1983,4:391-7.
  8. Yasue H, Nagao M, Omote S, et al: Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. *Circulation* 1978,58:56-62.
  9. Previtalli M, Ardissino D, Barberis P, et al: Hyperventilation and ergonovine test in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. *Am J Cardiol* 1989,63:17-20.
  10. Girotti A, Crosatto JR, Messuti H, et al: The hyperventilation test as a method for developing successful therapy in Prinzmetal's angina. *Am J Cardiol* 1982,49:834-41.
  11. Ghio S, Angoli L, Bromucci E, et al: Hyperventilation-induced coronary vasospasm refractory to intracoronary nitroglycerin. *Am Heart J* 1990;4:957-61.
  12. Pujadas G, Tamashiro A, Baptista G, et al: Coronary vasospasm elicited by the cold hyperventilation test (abstr). *Proceedings VIII European Congress of Cardiology, Paris, 1980:152.*
  13. Winslow RM, Monge CC, Stathom NJ, et al: Variability of oxygen affinity of blood: Human subjects native to high altitude. *J Appl Physiol* 1981;51:1411-6.
  14. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, et al: Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*, 1982;65:1299-306 .