

ASPARTAT VE GLUTAMATLI KAN KARDİYOPLEJİSİNİN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN MOKARDİYAL NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EFFECT OF ASPARTATE-GLUTAMATE ENRICHED BLOOD CARDIOPLEGIA ON LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS: ASSESMENT WITH NITRIC OXYDE LEVELS

Dr. Berent DİŞÇİGİL*, **Dr. M. İsmail BADAĞ***, **Dr. Tamer BAKALIM****, **Dr. Mehmet BOĞA***,
Dr. Fatih İSLAMOĞLU**, **Dr. Uğur GÜRCÜN***, **Dr. Erdem ÖZKISACIK****,
Dr. Suat BUKET**, **Dr. Ali TELLİ****

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, AYDIN

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İZMİR

Adres: Yrd. Doç. Dr. Berent DİŞÇİGİL, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 09100 AYDIN
e-mail: berentd@yahoo.com

Özet

Bu çalışmada rutin kullanılan kan kardiyoplejisi ile aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisinin sol ventrikül üzerine etkileri, myokardiyal Nitrik Oksit (NO) düzeyleri ve hemodinamik parametreler karşılaştırılarak değerlendirildi. Aortakoronar bypass operasyonu olan 20 elektif hasta üzerinde çalışma yapıldı. Hastalar kontrol ve çalışma grubu olarak 10'ar kişilik 2gruba ayrıldı. Kontrol grubunda yaş ortalaması (61.30 ± 2.12), çalışma grubunda ise (57.60 ± 2.35) idi. Her iki grup arasında distal anastomoz, X-klomp, CPB süreleri benzer değerlerdeydi. Kardiyoplejiler iki gruba da antegrad yoldan verildi. Koroner sinüsten 5 farklı zamanda NO için ve 2 farklı zamanda da enzim için kan örneği alındı.

Her iki gruptan elde edilen NO düzeylerinde istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi. Hemodinamik ölçümlerde ise SVİ, LCW ve RCW'de çalışma grubunda istatistiksel olarak ($p < 0.05$) anlamlı farklılık bulundu. Enzim düzeylerinde de çalışma grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık gözlenmedi.

Aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisinin sol ventrikül fonksiyonu kötü olan, redo cerrahide, kompleks konjenital anarılarda ve uzamış X-klomp süreleri olan olgularda alternatif bir yöntem olarak düşünülmesi görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Aspartat ve Glutamat, NO, Sol ventrikül fonksiyonları

Summary

The effect of aspartate and glutamate enriched blood cardioplegia on myocardial nitric oxide production and left ventricular function was assessed on twenty patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. Routine blood cardioplegia was used in 10 patients (control group), glutamate and aspartate enriched blood cardioplegia was in the other 10 (study group). Cardioplegia was introduced antegradely and blood samples were collected through coronary sinus catheter for nitric oxide (NO) and enzyme levels. Hemodynamic measurements were done before and

following cardiopulmonary bypass (CPB). The mean age was 61.3 ± 2.1 and 57.6 ± 2.4 years in the study and control group, respectively. The number of distal anastomosis, cross-clamp and times were similar between the two groups. Although NO levels were found to be higher in the study group, it did not reach statistical significance. There was no statistical difference in enzyme levels between the two groups, as well. However, hemodynamic measurements showed better left ventricular function in the study group ($p < 0.05$).

In conclusion, glutamate and aspartate enriched blood cardioplegia may be an alternative method for myocardial protection in patients with left ventricular dysfunction, in reoperations and in cardiac repairs necessitating longer aortic cross-clamp times.

Key words: Aspartate and glutamate, nitric oxide, left ventricular function.

Giriş

Günümüzde açık kalp cerrahisinin gelişiminde cerrahi deneyimin yanısıra kardiyopulmoner bypass (CPB) ve myokard koruma tekniklerindeki ilerlemelerin büyük rolü vardır. Yüksek risk taşıyan operasyonların sıklığı da giderek artmaktadır. Acil, reoperasyon ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi yüksek risk taşıyan hasta grubunda myokard korumasındaki yetersizlikler önemli mortalite ve morbidite sebebi olabilmektedir. Bu nedenle günümüzde halen myokard koruma tekniklerini geliştirmek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır.

Elektif ve acil operasyonlarda başarılı cerrahi tekniğe rağmen ventrikül fonksiyonları iyi olan hastalarda da erken ölüm görülebilir. Kardiyak depresyonun sebepleri komplekstir ve bazen vasküler endotelium hasarını ilgilendirebilir (1). Endotelial hasar, vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki dengesizlik nedeniyle myokard disfonksiyonuna sebep olabilir.

Nitrik oksid (NO), NO sentetaz aracılığı ile L-arginin'den endotelde ve endokarda sentezlenip salgılanan bir vazodilatatördür (2,3). Bu görülen trombosit agregasyonunu

da ve adezyonunu inhibe eder. İskemi-reperfüzyon hasarı endotelial disfonksiyona sebep olursa (4) NO salınımı azalır (5-6), trombosit agregasyonu artar ve vazospazma zemin hazırlar. Bozulmuş NO oluşumu süperoksit radikallerinin endojen nötralizasyonunu azaltır ve myokardı reperfüzyon hasarına karşı daha hassas kılar, sonuçta postiskemik myokard depresyonu gelişebilir.

Aspartat ve glutamat besinsel olarak esansiyel olmayan yani vücutta sentez edilebilen aminoasitlerdir. Krebs siklüsüne girdikten sonra oksaloasetat ve alfa-keto glutarat üzerinden glukoneogenez için substrat oluşturularak kaslarda glikojen sentezine katkıda bulunurlar.

Bu çalışmada, kan kardiyoplejisine aspartat ve glutamat eklenmesinin sol ventriküle olan etkilerini endotel fonksiyonunun bir göstergesi olan NO sentezi üzerine etkisi bakılarak araştırıldı.

Materyal ve Metod

Bu çalışma aorta koroner bypass operasyonu olan 20 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda elektif olarak opere edildi. Ek kardiyak ve diğer sistem patolojisi olan, sol ventrikül anevrizması bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki 10 hastaya rutin kullanılan kan kardiyoplejisi antegrad yoldan verilirken, çalışma grubundaki diğer 10 hastaya aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisi yine antegrad yoldan verildi (Tablo 1).

Tablo 1. Kullanılan kan kardiyoplejilerinin içerikleri

	Aspartat-Glutamatlı Kan Kardiyoplejisi	Rutin Kullanılan Kan Kardiyoplejisi
İsotonik	300 cc	300 cc
Potasyum	30 m Eq	30 m Eq
Bikarbonat	10 m Eq	10 mEq
MgSO ₄	10 mEq	10 mEq
Sitrat	120 cc	120 cc
%20 dextroz	10 cc	10 cc
Aspartat-Glutamat	13 mmol/L	-

Gruplar arasında standardizasyonu sağlamak amacıyla hastalarda yaş, cinsiyet, EF, koroner lezyonları gibi preoperatif (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arasında preop değerlendirme

	YAŞ	CİNSİYET K E	YAŞ	KAÇ DAMAR
Kontrol	61.30 ± 2.12	%30 %70	45.50 ± 1.89	2.6 ± 0.22
Çalışma	57.60 ± 2.35	%0 %100	48.00 ± 1.7	2.9 ± 0.1

ve CPB zamanı, kros kmp zamanı, yapılan distal anastomoz sayısı gibi peroperatif (Tablo 3) parametrelerinin birbirine yakın değerlerde olmasına dikkat edildi. Her iki grupta anestezi induksiyonu ve idamesinde standart medikasyonlar kullanıldı. Bütün hastalara anestezi induksiyonunda 5 g/kg

Fentanil, 3-5 mg/kg Tiopental sodyum, 1 mg/kg Lidokain ve 0.1 mg/kg Panküronyum verildi ve anestezinin idamesinde

Tablo 3. Çalışma ve kontrol gruplarının peroperatif parametrelerinin karşılaştırılması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözleniyor.

	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU
CPB Zamanı	78.80 ± 7.62	81.10 ± 3.16
X-CLEMP Zamanı	48.50 ± 4.5	50.50 ± 2.31
DİSTAL Anastomoz Sayısı	3.30 ± 0.35	3.40 ± 0.16

Fentanil ve Enfluran kullanıldı.

Cerrahi Teknik

Bütün hastalara anestezi induksiyonundan sonra, internal juguler venden Swan-Ganz kateteri yerleştirildi. Median sternotomi sonrası sol internal torasik arter (LİTA) ve vena safena magna hazırlandı. Assendan aortadan yapılan arter kanülasyonu ve sağ atrium aurikulasından yapılan two-stage venöz kanülasyon ile kardiyopulmoner bypass (CPB)'a girildi. CPB ve X klemp altında LİTA pediküllü graft olarak, sol ön inen koroner artere (LAD) anastomoz edildi. Tüm hastalara kardiyopleji verebilmek için aort köküne antegrad kardiyopleji kanülü ve koroner sinüse de kapalı teknikle retrograd kardiyopleji kanülü yerleştirildi. Her iki gruptaki hastalar 28 °C'ye kadar soğutuldu. Kan kardiyoplejisi, ¼ kristaloid solüsyon ile oksijenize kanın karışımından hazırlanarak, ayrı bir pompa başı yoluyla verildi. Bütün hastalarda diastolik kardiyak arrest 37 °C'deki warm induction'un 10 cc/kg'dan antegrad yoldan verilmesiyle sağlandı. Daha sonra soğuk kardiyopleji ile devam edildi. Distal anastomozlar X klemp altında yapıldı. Her 20 dk'da bir kardiyopleji verildi. LİTA LAD'e yapıldı ve bu anastomoz esnasında ısınma prosedürü başlatıldı. Kros klemp kaldırılmadan önce kontrollü reperfüzyon sağlamak amacıyla, %20 Mannitol içerikli kardiyoplejik solüsyon (hot shot) 10 cc/kg olacak şekilde verildi. Kontrol grubunda tüm bu aşamalarda rutin kan kardiyoplejisi verilirken, çalışma grubunda ise kardiyoplejinin verilmiş aşamalarının tümünde kardiyoplejik solüsyona aspartat ve glutamat ilave edildi. Proksimal anastomozlar X klemp kaldırıldıktan sonra aortaya konan lateral klemp ile yapıldı. Rektal ısı 36 °C olana kadar hastalar ısıtıldı.

Kan Gazı, Enzim ve NO Ölçümleri

Kan örnekleri her iki grupta retrograd kardiyopleji kanülünden sırasıyla CPB öncesi, soğuk kardiyopleji esnasında, 20 dk kardipleji esnasında, X klemp kalktıktan sonra ve CPB sonrası olmak üzere yaklaşık 5 cc alındı. Bu kan örneklerinden eş zamanlı olarak kan gazı (pH, PaCO₂, PaO₂, SaO₂) NO (nitrik oksit) düzeylerine bakıldı. Yalnızca enzimler (SGOT, SGPT, LDH, CPK, CK-MB) CPB öncesi ve CPB sonrasında alındı. Hemodinamik ölçümler ise CPB'a girilmeden önce ve pompa çıkışında yapıldı.

NO Ölçümü

Nitrik oksit kolorimetrik yöntem ile Boehringer Mannheim kiti (cat no: 1756 281) kullanılarak analiz edildi. Nitrik oksit ya da diğer adı ile nitrojen monoksit (NO) nitrat üzerinden mikrotitre plaklar üzerinden ölçüldü. Örnekte mevcut nitrat,

nitrat redüktaz enziminin varlığında NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) ile nitrite indirgenir. Oluşan nitrit, sülfanilamid ve N-(1-naftil)-etilendiamin dihidroklorid ile reaksiyona girer ve kırmızı-mor diazo rengi meydana gelir. 550 nm dalgaboyunda absorbans okunur. Sonuçlar, standart solusyon (potasyum nitrat) kullanılarak çizilen kalibrasyon eğrilerinden yararlanılarak hesaplanır. Sonuçlar mikro-mol/L olarak alındı.

Hemodinamik Ölçümler

Ölçülen hemodinamik parametreler nabız (HR), ortalama kan basıncı (MAP), ortalama pulmoner arter basıncı (MPA, santral venöz basınç (CVP), pulmoner kapiller saplama basıncı (PCWP), kardiyak output (CO), kardiyak index (CI), sistemik vasküler rezistans (SVR), pulmoner vasküler rezistans (PVR), stroke volüm indexi (SVI), sol ventrikül stroke work indexi (LVSWI) ve sağ ventrikül stroke work indexi (RVSWI) tüm hastalarda CPB'tan önce ve CPB'tan sonra olmak üzere toplam 2 kez bakıldı ve sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bunun dışında tüm hastalar, kardioplejik arrest sonrası spontan sinüs ritmine girip girmedikleri ve hastaneden externe edilinceye kadarki klinik bulgularıyla da (inotropik destek ve intraaortik balon pompası desteği, peroperatif myokard infarktüsü, aritmi-varsa tipi, morbidite) değerlendirildiler.

İstatistiksel analiz

Grupların gerek biokimyasal, gerekse hemodinamik parametrelerinin karşılaştırılması Bağımsız-Student t testi ile yapılmıştır. Student t testi yapılmadan önce bütün parametrelerde, varyans eşitliğinin araştırılması için Levene testi yapılmış ve Stunedt-t testinin sonuçları varyans eşitliğine göre yorumlanmıştır. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bütün değerler aritmetik ortalama SEM (Standart Error of Mean) olarak verilmiştir. Klinik parametrelerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi yapılmış ve $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik analizler PC için SPSS programı ile yapılmıştır.

Sonuçlar

Her iki grupta CPB öncesi, kardiyopleji verilirken, X-klemp ve CPB sonrasında koroner sinüsten alınan kan örneklerinde ölçülen NO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Nitrik Oksit(NO) Değerleri (mikro mol/lt)

	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU	P (*)
PRE-CPB NO	2.77 ± 0.36	2.73 ± 0.06	AD
SOĞUK KARDİOPLEJİ NO	2.90 ± 0.32	2.78 ± 0.26	AD
20. DAKİKA NO	3.08 ± 0.44	2.56 ± 0.22	AD
X-KLEMP SONRASI NO	3.24 ± 0.44	2.71 ± 0.29	AD
CPB SONRASI NO	2.94 ± 0.98	2.57 ± 0.23	AD

(*) AD: Anlamlı değil

Hemodinamik ölçümlerde sadece SVI, LCW ve RCW istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer parametrelerde ise fark gözlenmemiştir. Diğer yandan SVR'de bir miktar düşme gözlenmesine rağmen (NO etkisi ?) istatistiki olarak anlamlı değildir (Tablo 5).

Ölçülen enzim sonuçları Tablo 6'dadır. Bu tabloda gördüğümüz gibi spesifik bir miyokard enzimi olan CK-MB istatistiksel olarak kontrol grubunun post-op değerlerine göre daha düşük bulunmuştur. Diğer enzimler arasında belirgin bir farklılık yoktur.

Klinik İzlem

Çalışmaya alınan 20 hastanın birinde (çalışma grubundan) postop 60. günü multipl organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Çalışma grubundan bir hasta hemoraji nedeniyle revizyona alındı. Peroperatuvar myokard infarktüsü gelişmedi. Hastalardan ihçbirine intraaortikbalon ve inotropik destek gerekmedi. Antiaritmik tedavi kontrol grubundan bir hastaya uygulandı. Çalışma grubundan bir hasta postoperatif nörolojik hasar nedeniyle 70 gün yoğun bakım desteğinde kaldı, daha sonra servise gönderildi. Hemodinamik olarak iki grup arasında klinik seyri etkileyen farklılık saptanmadı.

Tartışma

Aspartat ve glutamat sitrik asit siklüsünde fosforilasyon düzeyinde myositlerin anaerobik enerji üretimine katkıda bulunarak iskemik fazda korunmalarına yardımcı olabilir (7). Günümüzde bazı çalışmalar aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejilerini oldukça yararlı bulmalarına karşın, diğer bazı gözlemciler kısa dönemli yararlı bulunmalarına karşın, diğer bazı gözlemciler kısa dönemli yararları olduğunu bildirmişlerdir (8-9). Aspartat ve glutamat eklenerek verilen kan kardiyoplejisinin myokardiyal endotel fonksiyonlarını enerji metabolizmasına girerek indirekt etkilediğini söyleyebiliriz. Aspartat ve glutamat mitokondride ATP yapımını stimüle ederler. Aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisi verilen çalışma grubunda koroner sinüsten ölçülen NO değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olsa da, bu sonuç koroner dolaşımında daha çok NO üretildiğini yani endotel fonksiyonlarının daha iyi korunmuş olduğunu bir göstergesidir. Tsao ve Lefer'in yaptığı bir çalışmada endotelial hücre disfonksiyonunun iskemiye takiben oluşan reperfüzyondan dakikalar sonra oluştuğunu ve zamanla ilerlediğini göstermişlerdir.

Bunun sonucunda NO oluşumunda azalma ve dolayısıyla da artan vazokonstriksiyon, artmış nötrofil adezyonu ve akümülyasyonu oluşur (10). Amaç endotelial kaynaklı NO üretimini olabildiğince dengede tutmaktır. Çünkü Nakanishi ve arkadaşları kan kardiyoplejisinden sonra morfolojik ve fonksiyonel olarak reperfüzyon safhasında endotelial hasarın oluştuğunu gösterdiler (11). Fakat her endotel hasarını kontraktilite bozukluğunun izlemesi arasında sıkı bir kural yoktur. Hasarın boyutu ile ilgili olarak değişkenlik gösterebilir.

Bunun yanısıra çalışma grubunda CPB sonrası ölçülen CK-MB izoenziminin daha düşük bulunması kullanılan aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisinin myokard korunmasında, rutin kullanılan kan kardiyoplejisine göre daha etkili olduğunu düşündürmektedir (Tablo 6). Bu sonuç endotel fonksiyonun, aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisinin myokardiyal hücre metabolizmasına olumlu etki yaptığını düşündürülebilir.

NO'nun vazodilatatör etkisi myokardın önemli bir korunma mekanizmasıdır. NO üretiminde bozulma sonucu oluşan artmış vasküler rezistans perfüzyon bozukluğunu meydana getirir (12).

Tablo 5. Hemodinamik Ölçümler

	KONTROL GRUBU			ÇALIŞMA GRUBU			POST p
	PRE	POST	p	PRE	POST	p	
CO	3.04 ± 0.21	4.58 ± 0.3	<0.05	3.80 ± 0.19	5.03 ± 0.19	<0.05	AD
Cİ	1.66 ± 0.1	2.4 ± 0.15	<0.05	1.99 ± 0.09	2.59 ± 0.070	<0.05	AD
SV	38.93 ± 2.29	55.5 ± 3.25	<0.05	42.88 ± 1.9	53.58 ± 3.60	<0.05	AD
SVİ	21.83 ± 1.05	30.08 ± 1.29	<0.05	22.26 ± 0.93	27.54 ± 1.24	<0.05	<0.05
TSR	2062.1 ± 176.9	1384.1 ± 104	<0.05	3418.4 ± 254	2787.9 ± 168	AD	AD
TSRİ	3407 ± 275	2479.6 ± 146	<0.05	1801 ± 121.72	1428.1 ± 80.0	<0.05	AD
SVR	1994.9 ± 163.09	1222.9 ± 92	<0.05	1614 ± 115.12	1267.2 ± 78.5	<0.05	AD
SVRİ	3446.1 ± 233.9	2203.5 ± 132	<0.05	3121 ± 219.1	2454.7 ± 153	<0.05	AD
PVR	156.3 ± 31.53	215 ± 29.55	<0.05	160.4 ± 18.02	231 ± 23.2	<0.05	AD
PVRİ	286.6 ± 35.2	129.9 ± 19.7	<0.05	302.4 ± 27	120.3 ± 13.8	<0.05	AD
LCW	2.84 ± 0.22	4.59 ± 0.31	<0.05	4.03 ± 0.22	5.56 ± 0.36	<0.05	<0.05
LCWİ	1.68 ± 0.11	2.63 ± 0.11	<0.05	2.14 ± 0.13	2.88 ± 0.16	<0.05	AD
LVSW	39.46 ± 4.24	50.89 ± 3.8	<0.05	43.57 ± 2.57	56.5 ± 5.23	<0.05	AD
LVSWİ	22.76 ± 1.84	27.16 ± 1.8	AD	22.77 ± 1.24	28.7 ± 2.2	AD	AD
RCW	0.4 ± 0.02	0.81 ± 0.06	<0.05	0.53 ± 0.04	1.02 ± 0.07	<0.05	<0.05
PCWİ	0.22 ± 0.01	0.47 ± 0.02	<0.05	0.29 ± 0.025	0.54 ± 0.04	AD	AD
RVSW	5.37 ± 0.58	15.31 ± 38	<0.05	7.67 ± 0.77	10.67 ± 0.95	AD	AD
RVSWİ	312 ± 0.32	8.32 ± 1.88	<0.05	4.03 ± 0.37	5.56 ± 0.43	AD	AD

(Pre: Pre-CPB, Post : Post-CPB, AD: Anlamli değil)

Endotelin 1 gibi vazokonstriktör ajanların lehine dengenin bozulması vasküler rezistansı artırır, perfüzyon dengesini bozar ve myosit hasarı oluşur. Bu anaerobik fazda substratların metabolizmaya girmesi hücreye enerji sağlayarak endotel fonksiyonlarını koruması düşünülmüştür. Hemodinamik ölçümlerde gözlenen, aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisi kullanılan gruptaki daha yüksek LCW ve RCW değerleri de bu görüşü destekler niteliktedir (Tablo 5).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre her iki grupta da kontraktıl fonksiyonlarda belirgin farklılık gözlenmemiştir. Böylece sol ventrikülün korunduğunu elektif olgularda sorun olmayacağını, aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisinin bazı deneysel çalışmalarda olduğu gibi farklı pozitif etkilerinin istatistiksel olarak üstün olmadığını söyleyebiliriz. Bu tür substrat eklenmiş diğer kan kardiyoplejilerinin sonuçları da belirgin üstünlük olmadığını göstermektedir (13). Biz aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisinin ancak konjenital, redo, kötü sol ventriküllü ve uzun X klemp süreleri olan hastalarda alternatif yol olarak seçilmesi görüşündeyiz.

Tablo 6. Enzim sonuçları

	KONTROL GRUBU		ÇALIŞMA GRUBU		PRE p	POST p
	PRE	POST	PRE	POST		
SGOT	17.5 ± 1.22	31.40 ± 2.9	20.9 ± 2.14	35.8 ± 2.2	0.22	0.21
SGPT	15.9 ± 3.65	17.7 ± 3.75	14.20 ± 2.98	23.7 ± 2.77	0.91	0.17
LDH	263.9 ± 22.35	514.9 ± 27.61	262.2 ± 12.5	546.9 ± 33.4	0.85	0.65
CPK	211.6 ± 33.8	258.10 ± 81	107.9 ± 22.6	334.4 ± 20	0.01	0.10
CK-MB	25.10 ± 6.4	80.9 ± 10	12.4 ± 1.47	54.10 ± 5	0.05	0.03

Kaynaklar

1. Seccombe JF, Schaf HV. Coronary artery endothelial function after myocardial ischemia and reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 778-88.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature (Lond)* 1980; 288: 373-376.
3. Dişçigil B, Pearson PJ, Chua YL, Evora PRB, Seccombe JF, Schaff HV. Novel technique to bioassay endocardium-derived nitric oxide from the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1182-6.
4. Kawata H, Sawatari K, Mayer JEJ. Evidence for the role of neutrophils in reperfusion injury after cold cardioplegic ischemia in neonatal lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 103: 908-18.
5. Sawatari K, Kadoba K, Bergner KA, Mayer JEJ. Influence of initial reperfusion pressure after hypothermic cardioplegic ischemia on endothelial modulation of coronary tone in neonatal lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 77-82.
6. Furchgott RF. Role of endothelium in response of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983; 53: 557-73.
7. Swedjeholm R, Hakanson E, Vanhanen I. Rationale for metabolic support with amino acids and glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59 (2 Suppl): S15-22.
8. Asai T, Grossi EA, Leboutillier ML, Parish MA, Baumann FG, Spencer FC, et al. Resuscitative retrograde blood cardioplegia. Are amino acids or continuous warm techniques necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 242-8.
9. Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE, Ferdinand NJ. Coronary bypass with substrate-enhanced cardioplegia versus non-cardioplegic technique for early revascularization in acute infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 124-9.
10. Tsao PS, Lefer AM. Time course of mechanism of endothelial dysfunction in isolated ischemic – and hypoxic – perfused rat hearts. *Am J Physiol* 1990; 259: H1660-6.
11. Nakanishi K, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J, Hudspeth DA, McGee DS, Hammon JW Jr. Blood cardioplegia enhanced with nitric oxid donor SPM-5185 counteracts postischemic endothelial and ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1146-54.
12. Mizuno A, Baretti R, Buckberg G, Young H et al. Endothelial stunning and myocyte recovery after reperfusion of jeopardized muscle: A role of L-Arginin blood cardioplegia. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1997; 113: 379-88.
13. Ghomeshi R, Tian G, Ye J, Sun J et al. Aspartate/Glutamate/Enriched blood does not improve myocardial energy metabolism during ischemia-reperfusion: A 31P magnetic resonance spectroscopic study in isolated pig hearts. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1997; 113: 1068-80.