

KORONER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA ORAL ALLOPURİNOL KULLANIMININ MİYOKARDIN KORUNMASINA VE KLİNİK SEYİRE ETKİSİ

EFFECT ORAL ALLOPURINOL PRETREATMENT ON MYOCARDIAL PROTECTION AND RECOVERY IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Dr. Işık ŞENKAYA, Dr. David SABA, Dr. Mehmet TÜRE, Dr. Hayati ÖZKAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, BURSA

Adres: Dr. Işık ŞENKAYA, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 16059 Görükle-BURSA
e-mail: isenkaya@superonline.com

Özet

Amaç:

Myokard iskemisi ve reperfüzyon ventriküler fonksiyon bozukluğuna, aritmilere yol açabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, serbest radikal oluşumunu büyük ölçüde sağlayan ksantin oksidaz enziminin bir inhibitörü olan allopurinolün, koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda, reperfüzyon hasarını aza indirmede etkili bir ajan olarak kullanılabileceğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışmada 15'i kontrol, 15'i de çalışma grubu olmak üzere elektif koroner bypass cerrahisi uygulanacak 30 hasta değerlendirildi. Çalışma grubuna ameliyat öncesindeki akşam 600 mg ve ameliyat sabahı 600 mg olmak üzere toplam 1200 mg oral yoldan allopurinol verildi. İlacın etkinliği, hasta pompadan çıktıktan sonra 24 saat süreyle yapılan kardiyak index ve sol ventrikül "stroke work" indeksi (LVSWI) ölçümleriyle kontrol edildi. Ayrıca krossklempin alınmasından itibaren beş gün süreyle kreatinin fosfokinazın kardiyak isoenzimi (CPK-MB), Aspartat aminotransferaz (AST), ve laktik dehidrogenaz (LDH) düzeylerine bakıldı. Klinik izlemede gerek perioperatif, gerekse postoperatif dönemde inotrop gereksinimi, aritmi oluşumu gibi kriterler gözönüne alındı. Sonuç olarak, sol ventrikül işlevlerinde, kontrol grubuna kıyasla daha iyi bir performans, aritmi oluşumunda belirgin azalma ve inotrop gereksiniminde düşüş saptandı. Kreatinin fosfokinazın kardiyak isoenzimi (CPK-MB) değerlerinde anlamlı olmamakla birlikte bir düşüş ve laktik dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde bazı saatlerde belirgin azalma saptandı. Aspartat aminotransferaz (AST) değerleri iki grup arasında fark göstermedi.

Sonuç:

Sonuç olarak iskemi öncesi allopurinol kullanımı ile kalpte oluşan iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılabileceği kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: İskemi reperfüzyon hasarı, allopurinol,

Summary

Purpose:

Myocardial ischemia and reperfusion result in ventricular dysfunction and arrhythmias. The aim of this study is to investigate the effectivity of allopurinol, an inhibitor of enzyme xantine oxydase, in preventing reperfusion injury in coronary artery bypass patients.

Materials and Methods:

Fifteen patients scheduled for elective coronary artery by-pass grafting (CABG) were included in this study, and the other 15 as a control group. A total of 1200 mg. allopurinol was given per orally to the study group patients, 600 mg. at the preoperative night, and 600 mg. in the morning just before to the operation. Cardiac index and left ventricular stroke work index (LVSWI) measurements were calculated for a period of 24 hours after cardio pulmonary by-pass (CPBP). Serum myocardial isoenzyme of creatine kinase (CPK-MB), aspartat transferase (AST) and lactic dehidrogenase (LDH) level were studied just after the release of X-clamp and throughout 5 days once daily. The need for inotropic support and new beginning arrhythmias were noted in the clinical follow-up.

Results:

The study group had a better left ventricular performance, lesser arrhythmias and lesser need for inotropic support than the control group. There was a reduced level of myocardial isoenzyme of creatine kinase (CPK-MB), and lactic dehidrogenase (LDH) which were not significant. Levels of aspartat transferase (AST) were not different between two groups.

Conclusion:

Ischemia reperfusion injury of the myocardium can be reduced by preoperative use of allopurinol.

Keywords: Ischemia-reperfusion injury, allopurinol.

Giriş

Kalp cerrahisinin ilk yıllarında, erken postoperatif dönemde görülen ve fatal seyredilebilen düşük kalp debisi durumunun, bizzat kardiyak girişimin hasarlayıcı etkisinden kaynaklanabileceği olasılığı üzerinde pek durulmadı. Koroner arter cerrahisinin yaygınlaştığı 1970'li yılların başında, cerrahi girişim uygulanan hastalarda dikkat çekici oranda perioperatif transmural miyokard infarktüsüne rastlanması, ilgilerin bu konu üzerine yoğunlaşmasına neden oldu (1). Reperfüzyon hasarının oluşmasında birçok mekanizma öne sürülmekle birlikte, son zamanlarda ilgi, serbest radikallerle başlatılan oksidan stresin, hücrel iyon regülasyonu üzerindeki etkisine yoğunlaşmıştır (2). Reperfüzyon aritmileri gibi kritik olaylar oldukça ani olmakta ve reperfüzyon sonrası 60 saniye içinde gelişmektedir (3). Son yıllarda, bir süre miyokard iskemisi sonrasında birçok farklı seyrin ortaya çıkabileceği ve sınırlı olmakla birlikte bu seyrin değiştirilebileceği görüldü.

Reperfüzyonun yol açabileceği istenmeyen hücrel değişikliklerden en fazla tartışılan mekanik işlev bozukluğudur (4). Bu duruma yol açan mekanizmalar özetle; hücre içi yüksek enerjili fosfatların azalması, sitotoksik oksijen kökenli serbest radikallerin oluşumu, kalsiyum homeostazındaki değişiklikler ve reperfüze edilen alanda mikrosirkülasyonun azalmasıdır (5,6). Ancak bunlar arasında üzerinde en çok durulanı, serbest oksijen radikalleri ile oluşan hasar ve kalsiyum homeostazındaki değişikliklerdir (7-8).

Materyal ve Metod

Bu ileriye dönük çalışmaya elektif olarak koroner by-pass cerrahisi uygulanan 30 hasta dahil edildi. Hastalar 15 kişiden oluşan iki gruba ayrıldı. Birinci gruba ameliyattan önceki akşam, bağırsak temizliği sonrası 600 mgr, sabah ameliyathaneye alınırken de 600 mgr olmak üzere toplam 1200 mgr allopurinol oral olarak verildi. Diğer grup ise kontrol grubu olarak kullanıldı ve herhangi bir ilaç uygulanmadı. Hastalar gruplandırılırken, sonuca etkiyi azaltmak amacıyla yaş, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu, hastalıklı damar sayısı gibi kriterler göz önünde tutuldu. Hastaların ameliyat öncesi özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bütün hastalara, rutin olarak radial arter, periferik venöz ve internal juguler ven kateteri ve Swan Ganz termodilasyon kateteri (Baxter HealthCare Corporation, Irvine, California) yerleştirildi. Standart kardiyopulmoner by-pass tekniği kullanıldı. Aynı santrifüj başlıklı pompa (Aries 2100 CM-1, Aries Medical Inc., Chelmsford MA., USA) ve aynı membran oksijenatör (Univox TM, Baxter Health Care Corporation Bentley Lab., Irvine, Calif.USA) kullanıldı. Prime solusyonu olarak 400 ml taze donmuş plazma, 1500 ml ringer laktat ve 100 ml mannitol %20 eklendi. Pompa süresince pH değerleri, gereğinde sodyum bikarbonat verilerek, fizyolojik sınırlarda tutuldu. Orta derecede (28-32 C) hipotermi uygulandı. Aortaya krossklemp konduktan sonra, ilk olarak 10-15 ml/kg dozunda soğuk kardiyoplejik solusyonu (St. Thomas Hospital Solusyonu II) verildi. Daha sonra 20'şer dakikalık aralıklarda, 5-10 ml/kg dozunda retrograt antegrat soğuk kan kardiyoplejisi uygulandı. Krossklemp kaldırılmadan önce antegrat sıcak kan kardiyoplejisiyle (35-37 C) düşük basınçta kontrollü reperfüzyon sağlandı.

Pompa sırasında perfüzyon basıncı 70 mmHg civarında tutuldu. Tüm hastalarda, ısınma sürecinde 0.5 mg/kg/dak dozunda nitrogliserin perfüzyonu yapıldı. Santral venöz basınç ve pulmoner kapiller wedge basıncı normal değerlerde tutulmaya çalışıldı. Perfüzyon sonlandırıldıktan sonra sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin altına düştüğünde ilk tercih dopamin olacak şekilde inotrop verildi. Ameliyatlara ilgili veriler (Tablo 2'de) gösterilmiştir.

Hasta anestezi altındayken, kardiyopulmoner by-pass amacıyla kanüller yerleştirilmeden önce, hemodinamik ölçümler yapıldı. Bu ölçümler kardiyopulmoner by-pass sonlandırıldıktan 30 dakika, 1, 3, 6, 12 ve 24 saat sonra tekrarlandı. Krossklemp kalktıktan sonra ise, 5 ve 10.dakikalarda 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ve 120.saatlerde kan örneği alınarak, kreatinfosfokinazın kardiyak izoenzimi (CPK-MB), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktik dehidrogenaz (LDH) çalışıldı.

Hastalar ayrıca peroperatif, postoperatif dönemlerinde inotrop gereksinimi ve ritmi oluşumu yönünden izlendi. Anormal kan pH'sı, serum K⁺ ve Ca⁺⁺ değerleri, ekstübasyon gibi eksojen etkiler varlığında gelişen aritmiler göz önüne alınmadı. Ancak bu eksojen etkiler düzeltildiği halde süren ve ilaç kullanımını gerekli kılan aritmiler kaydedildi. Her iki gruptaki hastaların ameliyat öncesi özellikleri arasında fark saptanmadı (Tablo-1).

Tablo 1: Ameliyat Öncesi Özellikler

| Özellik | Allopurinol | Kontrol | pDeğeri |
|---------------------------------|-------------|-----------|---------|
| Hasta sayısı | 15 | 15 | |
| Yaş (yıl)± SH | 55.3±2.4 | 56.6±1.6 | AD |
| Cinsiyet (Erkek/Kadın) | 13/ | 12/3 | AD |
| Başka organ hastalığı | | | |
| Diabet | 2 | 3 | AD |
| Hipertansiyon | 6 | 5 | AD |
| Kalbin boyutu | | | |
| Norma | 8 | 9 | AD |
| Büyük | 7 | 6 | AD |
| Geçirilmiş MII | 10 | 9 | AD |
| Geçirilmiş koroner by-pass | 0 | 1 | AD |
| *Angina Pectoris (AP) | | | |
| Anjinasız | 0 | 1 | |
| 1 | 0 | 1 | |
| 2 | 2 | 3 | AD |
| 3 | 3 | 3 | |
| 4 | 2 | 0 | |
| Anstabil AP | 8 | 7 | |
| Antianjinal medikasyon | | | |
| Almıyor | 1 | 2 | |
| Nitrat | 4 | 2 | |
| β Blokör | 1 | 0 | AD |
| Nitrat+Ca Antagonisti | 4 | 7 | |
| Nitrat+β blokör | 2 | 2 | |
| Nitrat+Ca Antagonisti+β blokör | | 2 | |
| Enjeksiyon fraksiyonu (%) | | | |
| <30% | 0 | 0 | |
| 30-39% | 1 | 1 | |
| 40-49% | 2 | 1 | |
| >50% | 12 | 13 | |
| Ortalama ± SH58 | 58.7±2.86 | 59.6±3.34 | AD |
| Anevrizma | 4 | 4 | AD |
| Hastalıklı damar sayısı | | | |
| 1 | 2 | 1 | |
| 2 | 7 | 6 | AD |
| 3 | 6 | 8 | |
| Aritmi (Ventriküler ve AV blok) | 4 | 4 | AD |

* Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflandırması

AD: Anlamlı Değil. SH: Standart hata

Kullanılan ameliyat teknikleri, anastomoz sayısı, krossklemp ve pompa süreleri bakımından da iki grup birbirine benzerdi (Tablo 2).

Tablo 2: Ameliyatlara İlgili Cerrahi Veriler

| Özellik | Allopurinol (n= 15) | Kontrol (n= 15) | pDeğeri |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|---------|
| Distal anastomoz | | | |
| 1 | 3 | 0 | |
| 2 | 2 | 3 | |
| 4 | 2 | 7 | |
| 5 | 1 | 0 | |
| Ortalama±SH | 3.0±0.34 | 3.1±0.19 | AD |
| Arterial conduit greft | | | |
| LİMA(Left internal mammary) | 14 | 14 | AD |
| LİMA+GEA(Gastroepiploik a.) | 1 | 0 | AD |
| Endarterektomi | 3 | 4 | AD |
| Anevrizmektomi | 1 | 1 | AD |
| Sequential greft | 3 | 1 | AD |
| Kardiyopleji yolu | | | |
| Antegrad | 3 | 2 | AD |
| Antegrad+Retrograd | 12 | 13 | AD |
| Total pompa süresi (dk±SH)1 | 112.2±10.4 | 120.7±8.7 | AD |
| Total crossclamp süresi (dk±SH) | 64.5±7.4 | 70.9±5.9 | AD |

AD: Anlamli değil, SH: Standart hata

Toplanan tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Veriler ortalama standart hata olara değerlendirildi. İki grup arasındaki farklılıklar t testi, eşleştirmeli t testi, Mann-Whitney U testi ve ki kare testi yapılarak değerlendirildi. Test sonuçları p < 0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Perioperatif sonuçlar ele alındığında, pompa sonrası ventriküler ve supraventriküler aritmi oluşumunda, allopurinol alan grupta kontrol grubu arasında belirgin bir fark çıktı. Allopurinol alan grupta hiç aritmi görülmezken, kontrol grubunda 8 (%53) hastada aritmi görüldü (p < 0.01). Ameliyat sırasında inotropik desteğe gereksinim duyan hasta sayısı kontrol grubunda 8 (%53) allopurinol grubunda 4'tü (%26). Aralarında sayıca fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Ameliyat sırasında diğer bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Perioperatif Sonuçlar

| Özellik | Allopurinol | Kontrol | pDeğeri |
|--|-------------|---------|---------|
| Perioperatif infarkt | 0 | 0 | |
| Defibrilasyon | 5(%33) | 3(%20) | AD |
| İnotrop gereksinimi | 4(%26) | 8(%53) | AD |
| IABP (Intraortic baloon pump) | 0 | 0 | |
| Kardiyopulmoner by-pass (pompa) sonrası ventriküler ve supraventriküler aritmi | 0(%0) | 8(%53) | *p<0.01 |
| Perioperatif ölüm | 0 | 0 | |

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

AD : Anlamli değil

Ameliyat sonrası izlemde, allopurinol grubundaki hastalarda (6 hasta %40), kontrol grubundakilere (13 hasta, %86) kıyasla belirgin biçimde daha az aritmiye rastlandı (p < 0.05). Yine ameliyat sonrası dönemde, allopurinol grubunda (3 hasta, %20), kontrol grubuna (8 hasta, %53) göre daha az oranda inotrop ajan kullanımına gereksinim duyuldu. Ancak bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Her iki grupta da erken dönemde, ölüm ve miyokard infarktüsü olayına rastlanmadı. Ameliyat sonrası izlemdeki bulgular (Tablo 4'de) gösterilmiştir.

Tablo 4: Ameliyat Sonrası Klinik Seyir Sonuçları

| Özellik | Allopurinol (n= 15) | Kontrol (n= 15) | pDeğeri |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------|---------|
| Aritmi (Ventriküler+Supraventriküler) | 6(%40) | 13(%86) | *p<0.05 |
| Postoperatif inotrop gereksinimi | 3(%20) | 8(%53) | AD |
| Hastane ölümü | 0 | 0 | |
| Postoperatif infarkt | 0 | 0 | |

AD : Anlamli değil

* İstatistiksel olarak anlamlı fark.

Hemodinamik ölçüm sonuçlarına göre, kardiyak indekslerde, her iki grup için de pompa öncesi değer kontrol olarak alındığında, pompa sonrası her ölçümde anlamlı fark olduğu görüldü (p < 0.001). Ancak kontrol grubunda, 1. Saat ölçümü ile 6, 12 ve 24 saat ölçümleri arasında ve 3. saat sonucu ile 12. saat sonucu arasında anlamlı (p < 0.01) artış kaydedildi. Ayrıca her ölçüm için iki grup arasında t testi ile yapılan değerlendirmede, 24. saatte allopurinol grubu lehine çok belirgin bir fark olduğu görüldü (p < 0.01) (Tablo 5).

Kontrol grubunda LVSW1 ölçümlerinde pompa öncesi değere göre anlamlı bir artış olmazken, allopurinol grubunda 24. saatte, pompa öncesi değere göre anlamlı bir artış görülmüştür (p < 0.01). Krossklemp sonrası, belli saatlerde alınan kan örneklerinden elde edilen enzim düzeylerinin sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

İlk 12 saat CPK-MB düzeyleri, kontrol grubunda daha yüksek seyretmiş olmakla beraber, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Her iki grupta da bu enzimin düzeyleri, ameliyat sonrası 4. günden itibaren normale dönmüştür. Hiçbir ölçümde AST düzeylerinde, iki grup arasında anlamlı bir fark olmamıştır. LDH seviyelerinde ise kontrol grubunda krossklemp sonrası, 3. ve 12. saatlerde belirgin bir artış gözlenmiştir (p < 0.01 ve p < 0.05). Sonrasında da kontrol grubunda LDH daha yüksek seyretmiş, ancak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tartışma

Ameliyat tekniklerinde ve miyokard koruma yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası sol ventrikül bozuklukları, sık görülmeye devam etmektedir. Krossklemp konulmasından sonra kalp global olarak iskemide kalır. Reperfüzyondan sonra görülen işlevsel bozukluk reperfüzyon hasarı ile açıklanmaktadır. Bu hastalar hasar geçene kadar saatler veya günler boyunca inotropik ajanlara ya da mekanik desteğe gereksinim duyar (9). Allopurinol, ksantin oksidazın kompetitif inhibitörüdür.

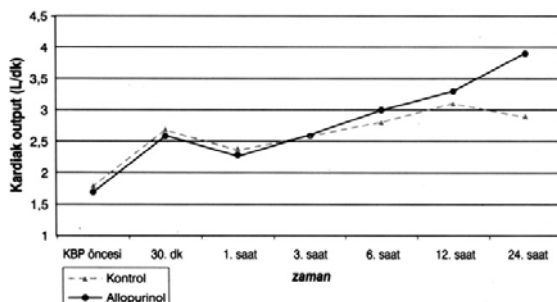
Aldehid oksidaz ile ksantin oksidazın bir nonkometitif inhibitörü olan oksipurinole dönüştürülür. Bu dönüşüm çok çabuk olur. Allopurinolün yarılanma ömrü 1 saat kadarken, oksipurinolünki 28 saat kadardır. Allopurinolün iskemik miyokardtaki koruyucu etkiler, birçok laboratuvar çalışmada gösterilmiştir. Ancak allopurinolün klinik olarak yararlı etkileri çok fazla çalışılmamıştır (14). Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki hastalar, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da postoperatif dönemde, allopurinol grubuna göre 2.2 kat daha fazla inotrop desteğine gereksinim göstermişlerdir. Ayrıca kontrol grubundakilerin inotrop desteğe gereksinimi, daha yüksek dozlarda ve 48 saate dek uzayabilen sürelerde olmuştur. Allopurinol grubundaki hastaların hiçbirinde 12 saati geçen sürelerde inotropik ajan verilmemiştir.

Miyokard hasarlanmasına yol açan birçok mekanizma öne sürülmüş olmakla beraber Bolli (10,11) tartışılan birçok mekanizmaya karşı çıkmış ve esas neden olarak, serbest radikallerde oluşan hasarı ve kalsiyum homeostazındaki bozulmayı göstermiştir. Radikaller ile reperfüzyon hasarının ilişkisi, radikal oluşumunu önleyen ajanlar kullanıldığında, miyokard işlevlerinde iyileşme ile gösterildiği gibi radikal oluşumunun indüklendiği deneysel çalışmalarda, miyokard işlevlerinde daha fazla bozulmanın gözlenmesiyle de ortaya konmuştur (2).

Deneysel ve klinik çalışmalar reperfüzyon sonrası gelişen işlev bozukluğunun, inotropik tedaviyle düzeltilebildiğini göstermiştir (12,13). Çalışmamızda allopurinol verilen grupta daha az oranda inotropik ajanlara gereksinim duyulmuş olması bize ilacın reperfüzyon hasarını önlemekteki etkinliğini göstermektedir.

Rashid ve arkadaşları (16) allopurinol ile yaptıkları çalışmada, bu ilacı kullanmalarına gerekçe olarak diğer radikal yakalayıcılarına kıyasla allopurinolün toksikolojisinin, yan etkilerinin ve farmakokinetiklerinin çok iyi bilinmesini, kullanma ve elde etme kolaylığını göstermişlerdir. Literatürde allopurinol ile yapılan klinik çalışma çok azdır. Johnson (15), Rashid (16), Tabayashi (14) ve Coghlan (17) oral allopurinol verdikleri hastalarda, kontrol grubuna kıyasla hemodinamik iyileşme, kardiyak harabiyette, aritmi sıklığında inotropik gereksinimde ve mortalitede belirgin azalma saptamışlardır. Ancak bu çalışmalarda soğuk kan kardiyoplejisi ve sıcak kan kardiyoplejisiyle kontrollü reperfüzyon yapılmamıştır.

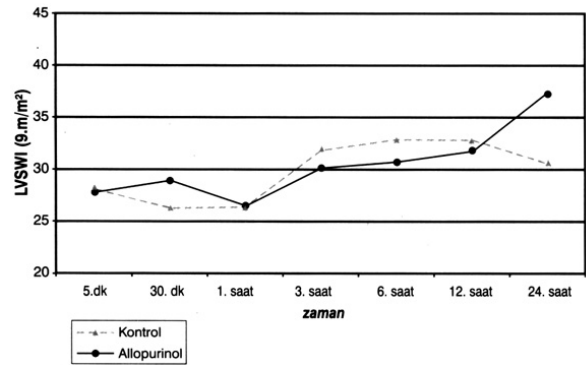
Yalnızca Tabayashi (14) tarafından CPK-MB, AST ve LDH düzeyleri değerlendirilmiş ve bizim çalışmamızın aksine allopurinol grubunda belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda CPK-MB değerleri kontrol grubunda yüksek olmakla birlikte anlamlı bir fark oluşmamıştır. Sadece LDH düzeylerinde 3. ve 12. saat değerlerinde allopurinol grubu lehine anlamlı bir fark çıkmıştır.



Şekil 1 : Olguların Kardiyak Output değerleri

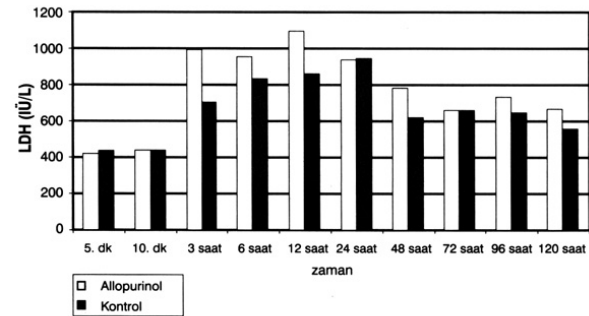
* $p < 0.001$ Allopurinol grubu lehine 24. Saatte anlamlı fark bulunmuştur.

Tabayashi (14) ve Coghlan (17), LVSWI ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark ortaya koymazken, Coghlan kardiyak indeksler de bizim bulduğumuz sonuçlara yakın bulgular elde etmiştir. Bizim çalışmamızda fark yalnızca kardiyak indekste değil, LVSWI'inde ortaya çıkmıştır. Allopurinol grubunda, sol ventrikül işlevlerinde ivmeli bir artış ve özellikle postoperatif birinci günde anlamlı bir fark gözlenmiştir. Tablo 5, Şekil 2 ve 3'te de görüldüğü gibi, özellikle kardiyak indeks ölçümlerinde, altıncı saate kadar kontrol grubun değerleri, belirgin olmasa da daha yüksektir.



Şekil 2 : Sol ventrikül strok work indeksleri.

* $p < 0.01$ Allopurinol grubunda 24. Saatte anlamlı bir artış saptanmıştır.

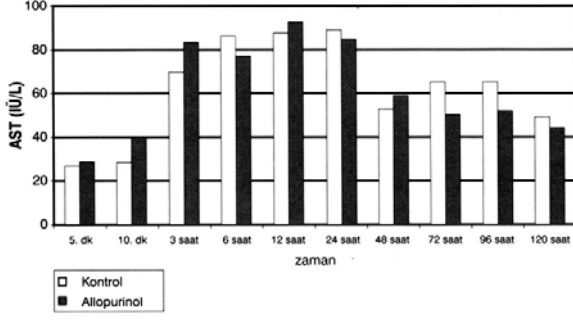


Şekil 3 : Olgulara tespit edilen LDH değişimleri.

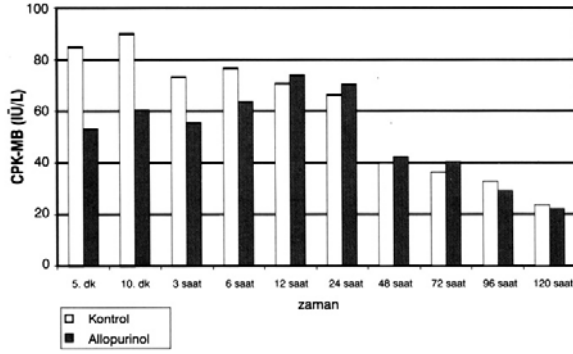
* Kontrol grubunda krossklemp sonrası 3. ve 12. Saatte belirgin bir artış saptanmıştır. ($p < 0.01$ $p < 0.05$)

Daha sonraki değerlere bakacak olursak, bu farkın, kontrol grubunda işlevsel iyileşmenin daha çabuk ve daha iyi olduğundan kaynaklandığını söylemek yanlış olur. Bizce bu fark, kontrol grubunda allopurinol grubuna kıyasla, ameliyat sonrası dönemde daha yüksek oranda inotropik ajan kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

Diğer çalışmalar ile bizim çalışmamız arasındaki bazı farklılıkların sebebi, kan kardiyoplejisi kullanmış olmamızdan kaynaklanabilir. Bilindiği üzere kan, iskemik kalbe yalnızca oksijen ve ATP gibi esansiyel maddeler taşımakla kalmayıp, eritrositlerin radikal temizleyici etkileri ve fizyolojik pH'ı korumada tampon olarak rol alması ile de fayda sağlamaktadır. Ancak özellikle reperfüzyon hasarını önlemede, kontrol grubuyla allopurinol grubu arasında doğan farklar gözönüne alındığında, tek başına etkili olmadığı görülmektedir.



Şekil 4 : Olgularda saptanan AST değişiklikleri.



Şekil 5 : Olgularda tespit edilen CPK-MB değerleri

Çalışmalar arasındaki farkın oluşmasında, allopurinolün farklı dozlarda ve farklı protokollerle uygulanmış olması da yol açabilir. Coghlan (17) ve Johnson (15), ameliyattan önceki akşam 300 mg ve ameliyat sabahı da 300 mg olmak üzere toplam 600 mg verilirken, Rashkind (16) ameliyattan 2 gün önce sabah 300 mg, akşam 300 mg olarak başlamış, ameliyat sabahı 600 mg/gün vermiş ve ameliyat sonrası 2 gün süreyle 600'er mg olarak devam etmiştir. Tabayashi (14) ise biri kontrol olmak üzere üç grupta çalışmış, bir gruba ameliyat öncesi akşam 600 mg, sabah 600 mg verirken, diğer gruba ameliyat öncesi 6 gün süreyle 200 mg/gün ameliyat öncesi 600 mg, sabah ta 600 mg olmak üzere 2400 mg allopurinol vermiştir.

Yüksek doz verdiği grupta, daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak, bu konuda belirlenmiş bir doz rejimi bulunmamaktadır ve en uygun doz için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Açık kalp cerrahisinde, miyokardı korumak ve reperfüzyon hasarını oluşmadan önlemek amacına yönelik araştırmaların devamına gereksinim vardır. Bu çalışmamız, reperfüzyon hasarını azaltmada ksantin oksidaz inhibitörü olarak kullandığımız allopurinolün yararlı etkisini desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Kirklin J, Barrat-Boyes B: Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. In Cardiac Surgery (edited by Kirklin J, Barrat-Boyes B) Volume I, Second Ed., Churchill Livingstone Inc., New York 1993; 129-65.

2. Hearse DJ: Stunning: A radical review. In: Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion (edited by Opie LH), Kluwer Academic Publishers, Boston 1992;10-55.
3. Tanaka K, Hearse DJ: Reperfusion-induced arrhythmias in the isolated rabbit heart: Characterization of the influence of the duration of regional ischemia and the extracellular potassium concentration. J Mol Cell Cardiol 1988;20:201-11.
4. Braunwald E, Kloner RA: The stunning myocardium Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982;66:1146-9.
5. Bolli R: Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction "stunned myocardium". J Am Coll Cardiol 1988;12:239-49.
6. Braunwald E, Kloner RA: Myocardial reperfusion: A double-edged sword. J Clin Invest 1985;76:1713-9.
7. Kusuoka H, Porterfield JK, Weisman HF, Weisfeldt HF, Marban E: Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium: Depressed calcium activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. J Clin Invest 1987;79:950-61.
8. Nayler WG, Buckley DJ, Leong J: Calcium antagonists and the stunned myocardium. Cardioscience 1990;1:61-4.
9. Braunwald E: The stunned myocardium: Newer insights into mechanisms and clinical applications. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;1000:310-1.
10. Bolli R: Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview, Cardiovasc Drugs Ther 1991;5:249-68.
11. Bolli R: Mechanism of myocardial stunning. Circulation 1990;82:723-38.
12. Ellis SE, Wynne J, Braunwald E, Henscheke CI, Sandar T, Kloner RA: Response of reperfusion-salvaged, stunned myocardium to inotropic stimulation. Am Heart J 1984;107:9-13.
13. Bolli R, Hartley CJ, Rabinovitz RS: Clinical relevance of myocardial stunning: In: Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion (edited by Opie LH), Kluwer Academic Publishers, Boston 1992,56-82.
14. Tabayashi K, Suzuki Y, Nagamine S: A clinical trial of allopurinol (zyloric) for myocardial protection. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:713-8.
15. Johnson W, Kayser K, Brenowitz J, Saedi S: A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. Am Heart J 1991;121:20-4.
16. Rashid MA, Olsson GW: Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. Ann Thorac Surg 1991;52:127-30.
17. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM: Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:248-56.