

# Ekstra Korporeal Dolaşımın Kardiak Enzimler ve Zn-Cu Üzerine Etkileri

Hikmet KOÇAK  
F.Ayşenur PAÇ  
İbrahim YEKELER  
Bahattin ADAM  
Mustafa CERRAHOĞLU  
Ramazan YİĞİTOĞLU

THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL  
CIRCULATION ON THE SERUM CARDIAC  
ENZYMES, ZINC AND COPPER

Atatürk Ü. Tıp Fak. Kalp Damar Cerrahisi A.B.D., Pediatri Kliniği A.B.D. ve Biokimya A.B.D.

Geliş Tarihi: İNisan 1989  
Kabul Tarihi: 23 Ocak 1990

## ÖZET

Kliniğimizde ameliyat edilen 20 hastada Ekstra Korporeal Dolaşımın (EKD) senim AST, ALT, LDH, LDH $\setminus$ , CK, CK-MB enzimleri ile çinko ve bakır üzerine olan etkisi araştırıldı. Kan örnekleri 8 ayn dönemde alındı. (Preoperatif, parsiyel bypass öncesi, bypassın 30.', total bypass çıkışı, postoperatif 1., 4., 24. saatler ve 7. gün). Total bypass sonuyükselmeğe başlayan enzimlerden LDH ve LDHu en yüksek seviyeye postoperatif 4. saatle, CK ve CK-MB ise postoperatif 24. saatle ulaştı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $P < 0.001$ ). Bütün enzimler postoperatif birinci hafta nonnal sınırlara döndü. Ayrıca çinko ve bakır değerlerinin EKD sırasında düşüş gösterdiği ve bu azalmanın hemodilüsyonla ilgili olduğu tesbil edildi.

Anahtar Kelimeler: Ekstrakorporcal dolaşım. Kardiak enzimler, Çinko, Bakır.

T Kİ Tıp Bil Aras Dergisi, C8, S.3,1990

## GİRİŞ

EKD esnasında hücre içinde serbest kalan enzimlerin artması hücre hasarının bir göstergesidir. Myokart hasarının derecesini tayin etmede, ve özellikle peroperatif ve postoperatif myokart infarktüsünün (MI) tanısında serum CK, CK-MB, LDH, AST ve myoglobin konsantrasyonlarından değişiklikler önem arzeder. Bu enzimlerden

## SUMMARY

This study was performed in 20 patients operated in our clinics secondary to various in order to investigate the effects of extracorporeal circulation on serum enzymes (ALT, AST, LDH, LDH $\setminus$  isoenzyme, CK and CK-MB isoenzyme) and zinc and copper. Blood samples were obtained by venous puncture for 8 times (at preoperative, before partial bypass, 30th minutes in bypass, total bypass output, and at 1st, 4th, 24th hours and 7th days of postoperative period). It was found that LDH, its LDH $\setminus$  isoenzyme, and CK, its CK-MB isoenzyme increase began at the end of total bypass; the former and its isoenzyme made a pick at 4th hour of postoperative period, whereas the latter and its isoenzyme at 24th hours. These increase were statistically significant ( $p < 0.001$ ). All the enzymes come back to nonnal ranges at postoperative 7th day. Besides, it was seen that the levels of serum zinc and copper decrease during extracorporeal circulation. This decrease may be due to hemodilution.

Key Words: Extracorporeal circulation. Cardiac enzymes. Zinc, Copper.

T J Research Med Sci V.8, N.3,1990

bazıları iskelet kası ve karaciğer gibi kalp dışı dokularda da bulunmaktadır. Myokart injurisinin değerlendirilmesinde myokarda özel olan CK-MB ve myoglobin tayini yanında EKG, sintigrafı ve diğer bazı spesifik tetkiklerinde yapılması gerekmektedir (1,2,3,4,5).

Bu çalışmamızda değişik dönemlerde enzim aktivitelerini tayin ederek EKD'nin etkisini

araştırdık. Ayrıca değişik etki ve mekanizmalarla kardiyovasküler dengenin korunmasında etkileri olduğu bilinen çinko ve bakır konsantrasyonlarını araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Değişik tanılarla açık kalp ameliyatı yapılan 11 kadın, 20 hastada (Tablo 1), EKD'nin enzimler üzerine olan etkisi araştırıldı. Bu hastalardan kan örnekleri preoperatif, parsiyel bypass öncesi, bypass'ın 30. dakikası, 37 C de total bypass sonu, postoperatif 1.,4.,24. saatlerde ve 7. günde alındı. Enzimlerden AST, ALT, LDH, LDH<sub>1</sub>, CK, ve CK-MB çalışıldı. Myokart hasarında önemli yeri olmasına rağmen, imkansızlık nedeniyle myoglobin konsantrasyonları tesbit edilemedi. Enzimlere ilaveten çinko ve bakır seviyeleri tayin edildi. Bu grubun dışında, ayrıca 10 hastada ( 5 mitral stenozlu, 2 PDA ve 3 periferik damar hastası) preoperatif, postoperatif 1.,4.,24. saatler ve 7. gün aynı enzimlerin seviyeleri tesbit edildi. Açık kalp ameliyatına alınan hastalarımızdan en genci 7, en yaşlısı 68 yaşında olup, yaş ortalaması 30 idi. EKD esnasında 28-32° C arası hafif sistemik hipotermi, soğuk potasyumlu kardiopleji ve topikal soğutma uygulandı. 7 hastamızda Cobe membran, 13 hastamızda Bentley bubble Oksijenatör kullanıldı. Kross klemp süresi 9-119 (ortalama 46'), total bypass süresi 25-195 (ortalama 90') dakika idi. Ameliyat esnasında ve postoperatif dönemde kullandığımız hiçbir solüsyonda Zn ve Cu yoktu. Ameliyat esnasında hematokrit % 25 civarında tutuldu.

Kan örneklerinden CK ve CK-MB Hitachi photometer 4020' de, diğer enzimler Hitachi 705 Otoanalyzer'de, çinko ve bakır ise Atomic Absorption Spectrophotometer (Perkin-Elmer 107 model) de çalışıldı.

## BULGULAR

Tablo 2'de ve Grafik 1 ve 2'de görüldüğü gibi enzimlerdeki belirgin yükselmeler total bypass sonrası başlamaktadır. LDH ve LDH<sub>1</sub> de en yüksek değer postoperatif 4. saatte oluşurken, diğer enzimlerde peak değer postoperatif 24. saatte oluşmaktadır. Çalışılan bütün enzimler postoperatif 7. gün normal sınırlara gelmektedir.

Elde edilen verilerin Student's t testine göre değerlendirilmesi ise Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo — 1 Açık Kalp Ameliyatına Alınan Hastalarda Tanı ve Yapılan Ameliyatlar

Yapılan Ameliyat	Hasta Sayısı
MVR	7
AVR	5
MVR+AVR	1
VSD tamiri	2
ASD + VSD tamiri	1
Koroner bypass	2
Koroner Bypass + anevrizmektomi	2
Toplam	20

MVR: Mitral valv replasmanı, AVR: Aort valv replasmanı  
VSD: Ventriküler septal defekt. ASD: Atrial septal defekt.

Kontrol grubu ile yapılan karşılaştırma ise Tablo 4'de gösterilmiştir. Tablo 4'de görüldüğü gibi 1.,4.,24 saatlerde bütün enzimlerde anlamlı bir artma olurken, 7. gün anlamsız hale gelmektedir.

Kross-klemp süresi 70 dakikayı, total bypass süresi ise 120 dakikayı geçen üçü koroner yedi hastada enzim artışlarının daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir (Grafik 1).

Serum çinko ve bakır konsantrasyonunda ise perfüzyon öncesi ortalama 128 µg/dl olan bakır seviyesi, perfüzyon sonrası % 16'lık bir azalma göstererek 108 µg/dl'ye düşmüştür. Yine perfüzyon öncesi 111 µg/dl olan çinko, % 31'lik bir azalma göstererek 77 µg/dl'ye düşmüştür. EKD esnasında oluşturulan hemodilüsyonun Zn ve Cu seviyesini düşürdüğü, postoperatif 1. saatten itibaren normal sınırlara ulaştığı gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

Kanülasyon esnasında mikrotravmalar, myokardın yeteri kadar korunamaması, yetersiz revaskülarizasyon, sol ventrikül distansiyonu, hava ve partikül embolileri ve ameliyat esnasında kalbin aşırı manüplasyonu gibi çeşitli sebeplerle açık kalp ameliyatlarından sonra myokardial enzimler ortaya çıkmaktadır (2). Diğer taraftan kritik koroner steno/u olan hastalarda kardiopleji dağılımı dolayısıyla myokard korunmasının yetersiz olacağı da bildirilmektedir (5).

Kardiyak hasarın belirlenmesinde en önemli enzimlerin myoglobin ve CK-MB olduğu çeşitli yazarlarca vurgulanmaktadır (2,3,7,8,11,12,13,16,17).

Tablo 2. Kardiak Enzimlerin Toplu Sonuçları

	Preop. X ± S D	Parsiyel by-pass öncesi	By-pass 30.' X ± S D	By-pass sonu X ± S D	Postop. 1. saat X ± S D	Postop. 4. saat X ± S D	Postop 24. saat X ± S D	Postop. 7. gün X ± S D
AST (0)	35 ± 13.6	27.4 ± 11	348 ± 16.1	65 ± 28.6	101 ± 4.4	126.8 ± 5.5	149.3 ± 6.5	51.7 ± 22.6
ALT (0)	18.7 ± 11	11.8 ± 8.3	9.2 ± 5.4	8.8 ± 5	12.4 ± 7.8	13.6 ± 8.6	26.2 ± 17	29.5 ± 16
CK (U)	31.6 ± 25	58 ± 2.7	84.9 ± 22	217.2 ± 8.1	210 ± 8.1	308.9 ± 12.4	384 ± 18.0	35 ± 22.2
CK-MB (U)	5.4 ± 4	11.5 ± 6	14.7 ± 5.1	48.4 ± 19	52.4 ± 22.5	70.8 ± 40	95 ± 74.6	8.4 ± 4
LDH (U)	236 ± 112	162.5 ± 59	188 ± 9.5	419 ± 160	535 ± 170	874 ± 470	830 ± 430	231 ± 105
LDH (0)	48 ± 10	22.8 ± 10	24.5 ± 6.1	42.2 ± 13	52.8 ± 11	75.2 ± 31	63.6 ± 16	31.7 ± 7.2

Tablo—3 Hasta grubunda student's t testi sonuçları

	1 t	P	2 '	P	3 I	P	4 t	P	5 t	P	6 t	P	7 t	P
AST	2.898	< 0.001	0.130	> 0.05	5.290	< 0.001	9.002	< 0.001	10.200	< 0.001	5.653	< 0.01	3.900	< 0.001
ALT	3.102	< 0.001	4.800	< 0.001	5.101	< 0.001	2.900	< 0.001	0.437	> 0.05	2.321	< 0.05	0.153	> 0.05
CK	4.504	< 0.001	9.864	< 0.001	13.829	< 0.001	13.246	< 0.001	3.081	< 0.001	7.936	< 0.001	0.637	> 0.05
CK-MB	5.350	< 0.001	9.082	< 0.001	10.287	< 0.001	3.6	< 0.001	10.2	< 0.001	7.636	< 0.001	0.544	> 0.05
LDH	3.657	< 0.001	3.216	< 0.001	5.923	< 0.001	9.162	< 0.001	7.768	< 0.001	6.682	< 0.001	0.184	> 0.05
LDH il	10.885	< 0.001	12.688	< 0.001	2.12	< 0.01	2	< 0.01	5.2	< 0.001	5.220	< 0.001	§,726	> 0.001

- 1- Preop-Parsiyel bypass öncesi karşılaştırılması
- 2- Preop-Parsiyel bypass 30. dakikanın karşılaştırılması
- 3- Preop = Bypass sonu karşılaştırılması
- 4- Preop-Postoperatif 1. saatlerin karşılaştırılması
- 5- Preop-Postoperatif 4. saatlerin karşılaştırılması
- 6- Preop-Postoperatif 24. saatlerin karşılaştırılması
- 7- Preop-Postoperatif 7. günlerin karşılaştırılması

Myokardial hasar olmadan çeşitli cerrahi girişimler esnasında AST, LDH ve total CK açığa çıkmasına rağmen, myoglobin ve CK-MB myokardial hasarın gösterilmesinde spesifiktir (2,5,10,13). Se'guin ve ark.(13)'ün yapmış olduğu bir çalışmada peroperatif myokart infarktüsü geçiren hastalarda myoglobinin kanülasyon esnasında yükselmeğe başladığı, postoperatif 4. saatte en yüksek seviyeye ulaştığı ve 24. saatte normale döndüğü bildirilmiştir. Ayrıca koroner sinüs kanındaki myoglobin konsantrasyonunun periferik kandakinden fazla olması, bu enzimin daha güvenilir, daha hassas ve erken tanıda yardımcı olduğu kanaati taşıdıkları yazılmaktadır. Yine aynı çalışmada CK-MB'nin

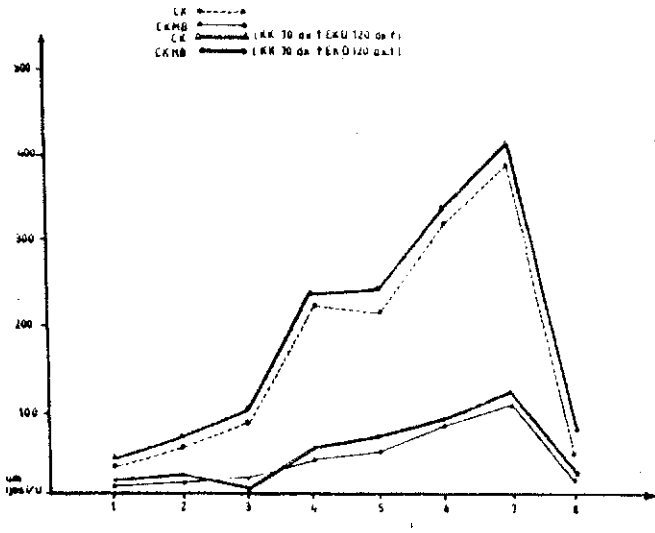
postoperatif 4. veya 10. saatlerde yükselmeğe başladığı, 48 saat yüksek olarak devam ettiği bildirilmektedir. Bu yazarlara göre peroperatif M. İnfarktüsünde myoglobin'in, CK-MB'den daha önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Lockerman ve ark.(2)'nin çalışmasında ise CK-MB seviyesi ile ventrikül fibrilasyonu arasındaki ilişki incelenmiş, CK-MB seviyesinin yüksek olduğu vakalarda fibrilasyon ihtimalinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Elimizde myoglobin kiti olmadığından maalesef hastalarımızda myoglobin miktarını tayin edemedik, CK-MB seviyesini tayin edebildik. CK-

Tablo—4 EKD'a alınan hastalarla kontrol grubunun karşılaştırılması

	1. saatlerin karşılaştırılması		4. saatlerin karşılaştırılması		24. saatlerin karşılaştırılması	
	t	P	t	P	t	P
AST	7.437	< 0.001	9.426	< 0.001	3.630	< 0.001
ALT	2314	<0.01	0.737	>0.05	3.830	< 0.001
CK	11.271	< 0.001	12.180	< 0.001	7.417	< 0.001
CK-MB	11504	< 0.001	9.381	< 0.001	7.192	< 0.001
LDH	7.335	< 0.001	7.043	< 0.001	7.196	< 0.001
LDH <sub>1</sub>	2.313	<0.01	0.854	>0.05	1.654	<0.05



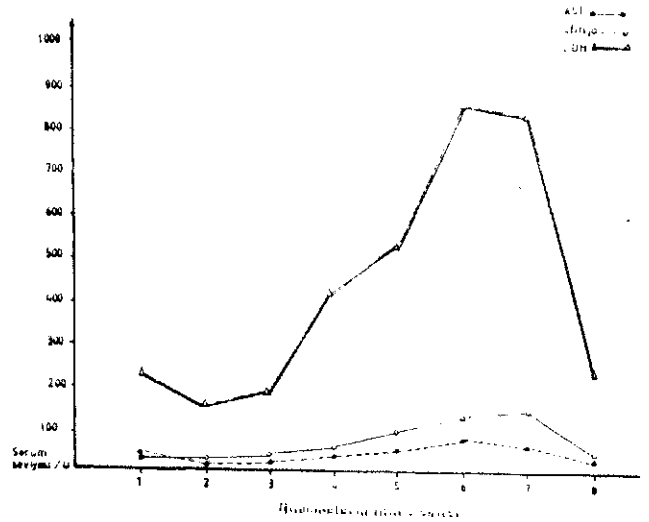
Grafik 1. Ekstra korporal dolaşımında ve sonrasında CK, CKMB seviyesi değişiklikleri.

1. Preoperatif
2. Parsiyel by pass öncesi
3. By pass'ın 30 dakikası
4. Bypass sonu
5. Postoperatif 1 saat
6. Postoperatif 4 saat
7. Postoperatif 24 saat
8. Postoperatif 7 gün

MB seviyesi postoperatif dönemlerde yükselmeğe başladı. 24. saatte peak yaparak postoperatif 7. günde normale döndü (Grafik 1).

Ameliyat esnasında alınan numunelerden bazen EKD başlamadan CK-MB'de anlamlı yükselmeler görülmüştür. Koroner arter cerrahisi yapmayan fakat kross-klemp süresi ve total bypass süresi uzun olan (70' ve 120' üzeri) açık kalp ameliyatlarından sonra myokard enzimlerinin miktarında artma olduğu bildirilmiştir (6,7).

Bizim çalışmamızda da kross-klemp süresi 70 dakikayı, EKD süresi 120 dakikayı geçen 7 hastamızda CK ve CK-MB seviyelerinin diğer vakalardan daha yüksek olduğunu gördük (Grafik 1).



Grafik 2. Ekstra korporal dolaşımında ve sonrasında LDH, LDH AST seviyesi değişiklikleri

1. Preoperatif
2. Parsiyel by pass öncesi
3. Parsiyel by pass'ın 30 dakikası
4. Bypass sonu
5. Postoperatif 1. saat
6. Postoperatif 4. saat
7. Postoperatif 24. saat
8. Postoperatif 7. gün

Total CK ve CK-MB değerlerinde artma zamanlarında değişik sonuçlar vardır. Se'guin ve ark (13) en yüksek değeri postoperatif 4. saatte, Strom ve ark. (11) ise CK-MB'de yükselmenin postoperatif ilk saatlerde, total CK'de ise yükselmenin postoperatif 21. saatte en yüksek değere ulaştığını ve birinci hafta sonunda normale döndüğü bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda Grafik 1'de görüldüğü gibi CK, CK-MB'ye bir paralellik göstererek total bypass çıkınımdan itibaren yükselmeğe başlayarak 24. saatte peak değere ulaştığı görülmektedir.

CK ve CK-MB'nin koroner cerrahi dışında açık kalp ameliyatlarından sonrada artabileceği bil-

dirilmektedir. Kettunen ve ark.(14) aort valv replasmanı uygulanan 23 hastanın 2 Finde CK-MB yükselmesi tesbit etmişlerdir. Nonkardiak hastalarda yapılan torakotomiden veya sternotomiden sonra CK, CK-MB ve AST seviyelerinde biraz yükselme olduğunu, fakat kardiak hastalarla kıyaslandığında bu yükselmenin anlamsız olduğu bildirilmektedir (13,14). Torakotomilerden sonra total CK'nin % 5'den fazla CK-MB yükselmelerinde kalp infarktüsünden şüphelenilmelidir (15).

Myokardial hasarın değerlendirilmesinde myoglobin, CK, ve CK-MB'nin yanında LDH, LDH<sub>1</sub> ve AST'ninde bilgi verici olduğu bildirilmektedir (11). Bilindiği gibi AST ve ALT'nin karaciğer hastalıklarında da yükseldiği bilinmektedir. Bunu ayırtetmede CK-MB'nin önemi büyüktür. Strom ve ark.'nın(11) çalışmasında LDH ve LDH<sub>1</sub>'in postoperatif 4. günde en belirgin yükselme yaptığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda söz konusu enzimlerden LDH total bypass sonu yükselmeğe başladı ve postoperatif 4. saat en yüksek seviyeye ulaştı ve 7. güne kadar yüksek seyretti.

Ekstra korporeal dolaşım esnasında çinko ve bakır konsantrasyonunda hemodilüsyona paralel olarak bir azalma gözlenmektedir. Postoperatif dönemde çinko ve bakır konsantrasyonundaki nisbi

azalma idrar atılımındaki artmağa ve doku tamirinde bu maddelerin aşırı kullanımına bağlanmıştır (17, 18, 19). Cerrahi travma sonrası doku homeostazisinde Zn ve Cu'nun önemli bir yeri vardır. Bu katyonlar hücre reaksiyonu ve fonksiyonlarını düzenleyici, enzimatik membran transportu ve protein sentezi gibi çeşitli mekanizmalara iştirak eder. Hücresel aktiviteyi ayarlayan bu katyonların azlığı ve fazlalığının ne gibi bir etki yaptığı bilinmemektedir (21,22,23,24). Zamparelli ve ark.(20)'nin, 15 açık kalp ameliyatı yapılan hastalarında yaptıkları bir çalışmada EK D esnasında plazma Zn ve Cu miktarında bir azalmanın tesbit edildiği ve bunun ameliyat sonrası dönemde normale döndüğü bildirilmektedir. Aynı çalışmada hastaların idrarındaki Zn ve Cu konsantrasyonlarında bir azalma sağ atrial apendikten alınan myokard Zn ve Cu konsantrasyonlarında ise; kross-klomp ve soğuk kardiopleji verilmesi esnasında preoperatif değerlere göre bir artma, kross-klomp kaldırıldıktan sonra ise normale dönme tesbit etmişlerdir. Bizim vakalarımızda da buna benzer sonuçlar alınmıştır. EK D esnasında Zn'de % 16 ve Cu'da % 31'lik bir azalma meydana gelmesine rağmen, pompa sonu ve postoperatif dönemde normal değerlere yakın sonuçlar alınmıştır. İstatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Lee ME, Sethna DH, Conklin CM, Shell WE, Matloff JM, Gray RJ, CK-MB release following coronary bypass grafting in the absence of myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 35: 277,1983.
2. Lockerman ZS, Rose MD, Cunningham JN, Lichstein E. Reperfusion ventricular fibrillation during coronary artery bypass operations and its association with postoperative enzyme release. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93: 247,1987.
3. Flemma RJ, Sing HM, Tector AJ, et al. Factors predictive of perioperative myocardial infarction during coronary operations. *Ann Thorac Surg* 21: 215,1976.
4. Baldermau SC, Bhayana JN; Steinbach JJ, Masaud ARZ, Michalek S. Perioperative myocardial infarction: A diagnostic dilemma. *Ann Thorac Surg* 30: 370,1980.
5. Grondin CM, Helias J, Vouhe PR, Robert P. Influence of a critical coronary artery stenosis on myocardial protection through cold potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82: 608,1981.
6. Ogunno EA, Hearse DJ, Shillingford JP. Creatine kinase iso enzymes: Their separation and Quantitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 11: 94,1977.
7. Pyle RB, Blomberg DJ, Burke MD, Lindsay WE, Nicolaff DM. CPK-MB isoenzymes: Use in diagnosis of acute myocardial infarction in the early postoperative period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 71: 884,1976.
8. Strom S, Moggson L, Bendz R. Serum CK-MB kinetics in acute myocardial infarction and after coronary bypass operations. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 13B 61,1979.
9. Assad-Morell JL, Frye RL, Connolly DC. Relation of intraoperative of early postoperative transmural myocardial infarction to patency of aortocoronary bypass grafts and to diseased aortografted coronary arteries. *Am J Cardiol* 35: 367,1975.
10. Smith AF, Radford D, Wong CP, Olivér MF. Creatine kinase MB isoenzyme studies in diagnosis of myocardial infarction. *B Heart J* 38: 225,1976.
11. Strom S, Bendz R, Olin C and Lundberg S. Serum enzymes with special reference to CK-MB following coronary bypass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 13: 353,1979.
12. Righetti A, Crawford Mh, O'Rourke RA. Detection of perioperative myocardial damage after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 55: 173, 1977.

13. Se'guin J, Saussine M, Ferriere M, Sany C, Coulon P. Comparison of myoglobin and creatine kinase MB levels in the evaluation of myocardial injury after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95: 294,1988.
14. Kettunen P. CK isoenzymes and transaminase after coronary cardiography, cardiac surgery and noncardiac thoracotomy. *Clinica Chemica Acta* 127: 97,1983.
15. Delva E, Maille JG, Solymoss BC. Evaluation of myocardial damage during coronary artery grafting with serial determinations of serum CPK-MB isoenzymes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:467,1978.
16. Se'guin J, Saussine M, Ferriere M, Chaptal PA. Myoglobin to predict myocardial infarction during heart surgery. *Lancet* 1: 220,1986.
17. Kagen L, Scheidt S, Robert L, Porter A, Paul H. Myoglobinemia following acute myocardial infarction. *Am J Med* 58: 177,1975.
18. Haibook T, Hedelin H. zinc metabolism and surgical trauma. *brJ Surg* 64: 271,1977.
19. Edward L T C, Ourontillo PJR. Effects of supplemental zinc of wound healing in rot. *Am J Surg* 121: 661,1971.
20. Zamparelli R, Garelli G, Bruffi E, et al. Zinc and Copper metabolism during open heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 20: 241,1986.
21. Beisel WR. Trace elements infectious processes. *Med Clin North Am* 60: 831,1976.
22. Chvapil LM. Effect of zinc on cells and biomembranos. *Med Clin North Am* 60: 799,1976.
23. O'dell BL. Biochemistry of copper. *Med Clin North Am* 60: 687,1976.
24. Riardon JP. Biochemistry of zinc. *Med Clin North Am*. 60: 661,1976.