

# Koroner Baypas Operasyonlarında Perioperatif Steroid ve Antioksidan Kombinasyonu Kullanılmasının Klinik Etkileri

## CLINICAL EFFECTS OF COMBINATION OF STEROIDS AND ANTIOXIDANTS FOLLOWING CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Uğursay KIZILTEPE\*, Refik TAŞÖZ\*, Atilla ARAL\*, Altay Ö. ELALMIŞ\*, Zeynep B. EYİLETEN\*, Mustafa ŞIRLAK\*, Sadık ERYILMAZ\*, Levent YAZICIOĞLU\*, Neyyir T. EREN\*, Adnan UYSALEL\*, Hakkı AKALIN\*

\*Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Kardiyopulmoner baypasın oluşturduğu zararlı etkiler ve miyokardiyal iske mi reperfüzyon hasarı, açık kalp cerrahisi sonrası önemli morbidite ve mortaliteye neden olan ve temelde sistemik inflamatuvar yanıtın oluşturduğu fenomenlerdir. Bu olayların önlenmesi ve tedavisi amacı ile steroidler ve antioksidanların kombine kullanımı postoperatif morbiditeyi azaltabilir.

**Gereç ve Yöntem:** Koroner baypas operasyonu planlanan, ve EuroScore risk faktörlerinden en az 2'sini taşıyan 100 hasta, perioperatif dönemde yüksek doz metilprednizolon, Allopürinol, Vitamin C ve E kombinasyonu verilen bir çalışma ile plasebo kullanılan kontrol grubuna randomize edildiler. Uygulanan tedavilerin hastalardaki klinik etkileri analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışma grubu hastalarında mortalite daha düşük idi (%2'e karşı %4,  $p>0.05$ ). Bu hastalarda düşük kalp debisi sendromu (%30'a karşı %50,  $p=0.04$ ), inotrop ihtiyacı (%42'e karşı %64,  $p=0.02$ ), postoperatif kanama miktarı ( $783.7\pm 250.9$  mL'e karşı  $862.5\pm 204$  mL,  $p=0.045$ ), yapılan kan transfüzyonları ( $2.5\pm 1.3$  Ü'e karşı  $3.2\pm 1$  Ü,  $p=0.003$ ), İABP kullanımı (%4'e karşı %16,  $p=0.045$ ), entübasyon süresi ( $11.5\pm 3.9$  sa.'e karşı  $13.2\pm 4.4$  sa.,  $p=0.021$ ), postoperatif 2. saatteki a-A O<sub>2</sub> gradiyenti ( $172.3\pm 41.5$ 'e karşı  $201.6\pm 67.1$ ,  $p=0.01$ ), miyokardiyal enzimler (CK-MB,  $143.6\pm 45.9$ 'e karşı  $165.4\pm 72.4$ ,  $p=0.03$ ; Troponin I,  $4.5\pm 1.8$ 'e karşı  $5.7\pm 2.1$ ,  $p=0.002$ ), yoğun bakım ( $41.1\pm 2.6$  sa. e karşı  $47.9\pm 17.3$  sa.,  $p=0.003$ ) ve hastanede kalış süreleri ( $7.2\pm 3.4$  g.'e karşı  $8.9\pm 3.8$  g.,  $p=0.02$ ) daha düşük idi. Çalışma grubu hastalarında intraoperatif insülin kullanılmasını gerektiren hiperglisemi insidansı daha yüksek idi (%38'e karşı %20,  $p=0.047$ ).

**Sonuç:** Yüksek riskli koroner baypas cerrahisi uygulanan hastalarda, perioperatif dönemde yüksek doz steroid ve antioksidan kombinasyonu, güvenli bir seçenektir ve, KPB ve miyokardiyal iske mi reperfüzyonun yol açtığı inflamatuvar yanıtın önlenmesi ve tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyopulmoner baypas, İske mi reperfüzyon, Antioksidanlar, Steroidler

T Klin J Cardiovascular Surgery 2003, 4:33-39

### Summary

**Background:** Harmful effects cardiopulmonary bypass and myocardial ischemia-reperfusion injury cause important morbidity and mortality following open heart surgery and both are related with systemic inflammatory response. Combination treatment of steroids and antioxidants in order to prevent and treat these conditions may decrease postoperative morbidity.

**Material and Methods:** Hundred patients undergoing to coronary bypass operation with risk factors described in EuroScore, randomized to a study group received perioperative high dose methyl prednisolone, Allopurinol and vitamins C and E, and a control group whom received plasebo. Clinical effects of these treatments were analyzed.

**Results:** Postoperative mortality was lower in study group (2% vs. 4%,  $p>0.05$ ). Low cardiac output syndrome (30% vs. 50%,  $p=0.04$ ), inotrop drug usage (42% vs 64%,  $p=0.02$ ), postoperative chest tube bleeding ( $783.7\pm 250.9$  mL vs.  $862.5\pm 204$  mL,  $p=0.045$ ), blood transfusions ( $2.5\pm 1.3$  U vs.  $3.2\pm 1$  U,  $p=0.003$ ), IABP usage (4% vs. 16%,  $p=0.045$ ), intubation time ( $11.5\pm 3.9$  h. vs.  $13.2\pm 4.4$  h.,  $p=0.021$ ), a-A O<sub>2</sub> gradient at 2nd postoperative hour ( $172.3\pm 41.5$  vs.  $201.6\pm 67.1$ ,  $p=0.01$ ) myocardial enzymes (CK-MB,  $143.6\pm 45.9$  vs  $165.4\pm 72.4$ ,  $p=0.03$ ; Troponin I,  $4.5\pm 1.8$  vs.  $5.7\pm 2.1$   $p=0.002$ ), ICU ( $41.1\pm 2.6$  h. vs.  $47.9\pm 17.3$  h.,  $p=0.003$ ) and hospital stays ( $7.2\pm 3.4$  days vs.  $8.9\pm 3.8$  days  $p=0.02$ ) were lower in study group. Hyperglycemia episodes which necessitates insulin use was more frequent in study patients (38% vs. 20%,  $p=0.047$ ).

**Conclusion:** Perioperative high dose steroids and antioxidants combination, is a safe treatment option and can be used successfully against the inflammatory response caused by cardiopulmonary bypass and myocardial ischemia-reperfusion.

**Key Words:** Cardiopulmonary bypass, Ischemia-reperfusion, Antioxidants, Steroids

T Klin Kalp-Damar Cerrahisi 2003, 4:33-39

Modern kalp cerrahisinin başlangıcı olarak kabul edilen kardiyopulmoner baypasın (KPB) kullanılmaya başlanmasından beri, önemli organ hasarı ve postoperatif morbiditeye yol açan bir sistemik inflamatuvar cevap sendromuna yol açtığı bilinmektedir (1-3). KPB'a girilmesi ile kompleks ve çok komponentli bir inflamatuvar cevap oluşur. Kompleman sisteminin ve ek olarak trombosit, nötrofil, monosit ve makrofajların aktivasyonu ile koagülasyon, fibrinolitik ve kallikrein kaskatları harekete geçerek, endotoksin ve çeşitli sitokinlerin kan düzeyleri artar. Endotel permeabilitesinde artış, aktive nötrofillerin migrasyonu, dokularda çeşitli proteazlar ve nötrofil elastazın salgılanması ve oluşan serbest O<sub>2</sub> radikalleri nedeniyle ödemin yanısıra vasküler ve parankimal hasar meydana gelir. Tüm bu ultrastrüktürel olaylar, pulmoner, renal, hepatik ve santral sinir sistemi disfonksiyonu ve sonuçta ciddi postoperatif morbidite ve mortaliteye neden olur. (1-3). KPB'a bağlı, tüm vücut düzeyindeki bu değişikliklere ek olarak, iskemik arrest sonrası miyokardiyal iske mi ve reperfüzyon (I/R) sırasında büyük oranda nötrofillerin ve serbest O<sub>2</sub> radikallerinin rol aldığı, miyokardiyal hasar ve sonucundaki hemodinamik değişiklikler de tabloya eklenir (4).

KPB ın bahsedilen etkilerine yönelik çeşitli tedavi alternatifleri uzun süredir araştırılmıştır. Bu amaçla çeşitli ilaçlar, uygulanan teknikler ve perfüzyon sistemindeki modifikasyonlara ek olarak steroidler ve antioksidanların tek tek kullanımı çeşitli çalışmaların konusu olmakla birlikte KPB ın zararlı etkilerini engellemeye yönelik genel kabul gören bir yaklaşım oluşturulamamıştır (3, 5, 6).

Bu çalışma ile, KPB a karşı oluşan inflamatuvar cevabın baskılanması amacıyla yüksek doz steroid, ve oluşan inflamatuvar olayların en önemli son ürünlerinden biri olan serbest O<sub>2</sub> radikallerinin nötralizasyonu amacıyla antioksidanların kombine edilmesinin, inflamatuvar yanıt ve miyokardiyal korumaya yönelik etkileri araştırıldı.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ekim 1999 ile Ekim 2001 tarihleri arasında elektif koroner baypas operasyonu uygulanan 100 hasta dahil edildi. Hastalar steroid ve

antioksidanların kullanıldığı bir kontrol grubu ile plasebo verilen bir çalışma grubuna randomize olarak ayrıldılar.

### Hasta Grubu ve Seçimi

Çalışma grubu hastaları EuroScore'a (7) dahil edilmiş mortalite prediktörlerinden (70 yaş ve üstü, kadın cinsiyet, kronik böbrek yetmezliği, periferik vasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, nörolojik disfonksiyon, reoperasyon, anstabil anjina pektoris, akut MI, EF<%35, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, acil cerrahi) en az 2 sını taşıyan hastalardan seçildiler. Ventrikül fonksiyonları normal olanlar, preoperatif dönemde immünomodülatör medikasyonlar (steroid, Aprotinin vb.) alanlar ile diyabetik hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

### Çalışma Protokolü

Çalışma grubundaki hastalara preoperatif 2 gün boyunca ve ameliyat sabahı oral yolla Allopurinol 900 mg, Vitamin C (Ascorbic acid) 1500 mg, Vitamin E ( $\alpha$  Tocopherol) 900 mg ve ek olarak, ameliyat sabahı 900 mg E vitamini İM yolla verildi. Vitamin C (1000 mg) ayrıca anestezi induksiyonu sırasında İV yolla ve kros klempin alınmasını takiben pompaya eklenerek kullanıldı. Kontrol grubu hastalarına aynı zamanlarda plasebo verildi.

### Anestezi, Cerrahi Teknik ve Postoperatif Bakım

Premedikasyon amacı ile atropin (0.4 mg İM) ve diazepam (5 mg İM), anestezi induksiyonu ve idamesi için ise Fentanil (5 mcg/kg), etomidat (0.3 mg/kg), pankuronyum (0.1 mg/kg) ve izofluran kullanıldı. Ameliyat boyunca arteriyel, santral venöz ve pulmoner arter basınçlarına ek olarak rektal ısı ve idrar çıkışı da monitorize edildi. Tüm cerrahi işlemler mediyan sternotomi ve standard kanülasyonu takiben hipotermik (28-32°C) kardiyopulmoner baypasa (KPB) girilerek yapıldı. KPB sisteminde "Roller" pompa, membran oksijenatör ve arteriyel filtre kullanıldı. Hastalarda miyokardiyal koruma antegrad soğuk (+4°C) kristaloid kardiyoplejiyle sağlandı. "Ice-slush" ile topikal soğutma uygulandı. Yoğun bakım takibinde

erişkin hastalar için standard yoğun bakım prensipleri uygulandı. Tüm hastalar yoğun bakımda kaldıkları sürece renal doz dopamin infüzyonu (2-4 mcg/kg/dk) aldılar. Standard olarak, komplikasyon olmayan tüm hastalar yoğun bakımda 2, serviste 4-5 gün tutuldular.

### Data Biriktirilmesi

Hastaların perioperatif klinik bulgularına ek olarak intraoperatif ve postoperatif dönemdeki kan şekeri, tam kan, CK-MB ve Troponin I, inotrop destek ihtiyacı, hemodinamik ölçümler, alveoloarteriyel O<sub>2</sub> (a-A O<sub>2</sub>) gradiyenti ve seri kan kültürleri kaydedildi.

### İstatistikî Analiz

Sonuçlar ortalama± standart sapma olarak gösterildi. 0.05'den küçük p değerleri anlamlı sayıldı. Sürekli değişkenler "Student's t" ve "Mann-Whitney U" testiyle değerlendirildi. Farklı değişkenler için gruplar arasındaki farklılıklar ki (x<sup>2</sup>) kare ve "Fisher's Exact" testle değerlendirildi. Tüm analizler SPSS istatistik programı kullanılarak yapıldı.

### Sonuçlar

Hastaların preoperatif değişkenleri ve demografik özellikleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistikî fark yoktu (Tablo 1). Çalışma grubunda 2 (%4) ve kontrol grubunda 4 hasta (%8) çeşitli ne-

**Tablo 1.** Preoperatif demografik özellikler

	Çalışma (n:50)	Kontrol (n:50)	p değeri
Ortalama Yaş (yıl)	67±7	66±8	p>0.05
Erkek:Kadın	34:16	37:13	p>0.05
Sigara kullanımı	36	29	p>0.05
KOAH	12	10	p>0.05
Hipertansiyon	38	35	p>0.05
Diyabet	15	14	p>0.05
Anstabil anjina	18	17	p>0.05
NYHA Fonksiyonel Kapasite	3.1±1.1	2.8±1.4	p>0.05
Ortalama EF (%)	34±12	35±10	p>0.05
LMCA	8	9	p>0.05
Üç Damar Hastalığı	42	41	p>0.05

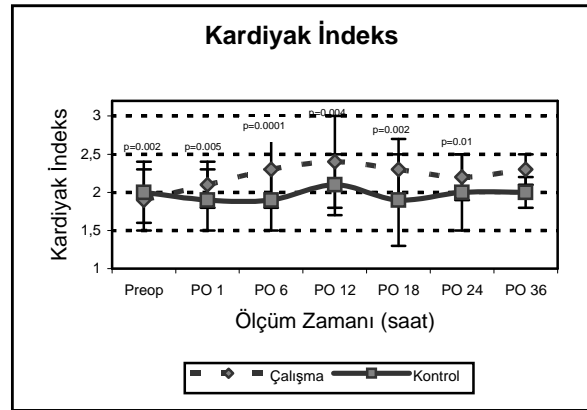
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NYHA: New York Heart Association, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LMCA: Sol ana koroner arter hastalığı.

**Tablo 2.** Mortalite nedenleri

	Çalışma (n:50)	Kontrol (n:50)	p değeri
Düşük kalp debisi	1	1	p>0.05
Enfeksiyon	-	1	-
Multiorgan yetmezliği	1	2	p>0.05
Toplam Mortalite	2	4	p>0.05

**Tablo 3.** Operatif veriler

	Çalışma (n:50)	Kontrol (n:50)	p değeri
Ortalama anastomoz	3.7±1.4	3.9±1.3	p>0.05
Ortalama kros klemp süresi (dk)	49.5±12	52.5±17.9	p>0.05
Ortalama baypas süresi (dk)	70±25	68±19	p>0.05
En düşük sıcaklık (°C)	28	28	p>0.05
Intraoperatif İnsülin Kullanımı	19 (%38)	10 (%20)	0.047



**Şekil 1.** Erken postoperatif dönemde kardiyak indeksin seyri.

denlerle kaybedildiler (Tablo 2). Her iki gruptaki hastaların perioperatif değişkenleri Tablo 3'de özetlenmiştir. Çalışma grubundaki hastalarda intraoperatif hiperglisemi gelişimi nedeniyle 19 hastada (%38) insülin kullanılması gerekirken, kontrol grubunda 10 hastada (%20) gerekti (p=0.047), ancak çalışma hastalarının tamamında kan şekeri regülasyonunda ciddi problem yaşanmadı. Bu hastalarda kullanılan steroid ve antioksidanlarla alakalı olabilecek başka bir yan etki görülmedi. Kombinasyon tedavisi alan hastalarda

**Tablo 4.** Postoperatif veriler

	Çalışma (n:50)	Kontrol (n:50)	p değeri
Mortalite	2 (%4)	4 (%8)	p>0.05
Düşük kalp debisi sendromu	15 (%30)	25 (%50)	0.04
Yoğun bakımda inotrop kullanımı	21 (%42)	32 (%64)	0.02
İdrar miktarı (24 saat) (mL)	3678±683,6	3499±979	p>0.05
Kanama Miktarı (24 saat)(mL)	783.7±250,9	862.5±204	0.045
Kan Transfüzyonu (U)	2.5±1.3	3.2±1	0.003
İABP kullanımı	2 (%4)	8 (%16)	0.045
Entübasyon Süresi (saat)	11.5±3.9	13.2±4.4	0.021
Alveolo-arteriyel O <sub>2</sub> gradiyenti PO2.saat	172.3±41.5	201.6±67.1	0.01
Alveolo-arteriyel O <sub>2</sub> gradiyenti PO6.saat	132.9±34.7	154.1±52.3	0.02
CK-MB PO6. Saat	143.6±45.9	165.4±72.4	0.03
CK-MB PO24. Saat	70.3±25.1	85.2±46.6	0.02
Troponin I PO6. Saat	4.5±1.8	5.7±2.1	0.002
Troponin I PO24. Saat	2.5±1.4	3.6±1.3	0.02
PMI	3 (%6)	5 (%10)	p>0.05
Yoğun bakımda kalış süresi (saat)	41.1±2.6	47.9±17.3	0.003
Sternal enfeksiyon	2	1	p>0.05
Pozitif kan kültürleri	1	1	-
Postoperatif hastanede kalış süresi (gün)	7.2±3.4	8.9±3.8	0.02

İABP: İntraaortik balon pompası, PMI: Peroperatif miyokard enfarktüsü

kalp debisi ölçümleri (Şekil 1), a-A O<sub>2</sub> gradiyenti, miyokardiyal enzim düzeyleri (Tablo 4) belirgin olarak daha iyi idi. İstatistiki öneme ulaşmamakla birlikte, postoperatif ilk 24 saatlik idrar çalışma grubunda daha fazla, ancak kanama miktarları ve yapılan kan transfüzyonları anlamlı olarak daha az idi (Tablo 4). Çalışma grubu hastalarında inotrop ve intraaortik balon pompası (İABP) desteği ihtiyacı daha az idi (Tablo 4). Kombine tedavi uygulanan hastaların ventilatörde, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri daha kısaydı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalarda enfeksiyon gelişimi ve kan kültürü pozitifliği açısından fark yoktu.

## Tartışma

### Kardiyopulmoner Baypas ve Miyokardiyal İskeminin İnflamatuar Patofizyolojisi

Açık kalp cerrahisi ve KPB a girilmesi, çeşitli inflammatuar kaskadların aktivasyonu ile zararlı etkilere neden olur. KPB, beş plazma protein sisteminin (kontakt, intrensek koagülasyon, ekstrensek koagülasyon, kompleman ve fibrinolitik) ve beş hücre grubunun (trombositler, nötrofiller, monositler, endotel hücreleri ve lenfositler) aktivasyonuna yol açar (1-3). Plazma proteinlerinin

KPB sirküitinde kontakt aktivasyonu ile oluşan Kallikrein, nötrofil aktivasyonuna neden olur. Klasik ve alternatif yollarla Kompleman sistemi aktivasyonu; anafilotoksinler, çeşitli güçlü vazoaktif maddeler, ve hücrelerin lizisine yol açan Terminal Kompleman kompleksinin oluşumuyla sonuçlanır. KPB sirküitinin ve cerrahi insizyonun etkisi ile aktive olan monositler prokoagülan etkilere sahiptir, bunun yanı sıra çeşitli proinflammatuar ve antiinflammatuar sitokinlerin aktivasyonunu da başlatırlar. Aktive nötrofiller Nötrofil Elastaz, Cathepsin G, Lizozimler ve Miyeloperoksidaz gibi enzimler ve serbest O<sub>2</sub> radikalleri, ve hipobromous asit gibi sitotoksik maddeleri oluştururlar. Tüm bu değişiklikler bir araya gelerek ödem, azalmış miyokardiyal kontraktilite, çeşitli vasküler yataklarda rezistans düşmesi gibi etkilere neden olurlar (1-3).

İnflamatuar cevabın şiddetini çeşitli hematolojik olmayan parametreler de etkiler. Bunlar arasında kan ile kontakt halinde olan biomateryaller, yüzey kaplamaları, cerrahi prosedürle çeşitli proteinlerin aktivasyonu, sıcaklık, aortik krosklemp zamanı, miyokardiyal reperfüzyon, steroid, antioksidanlar ve çeşitli proteaz inhibitörlerinin kullanımı

sayılabilir (2, 3). Açık kalp cerrahisi sonrası başarılı bir şekilde bu olayların önlenmesi ve/veya baskılanması, KPB na bağlı morbiditenin önemli ölçüde azaltılmasına yol açabilir (1-4).

Açık kalp cerrahisinin çözüm bekleyen en önemli problemlerinden biri de, postoperatif düşük kalp debisi sendromunun en sık görülen sebebi olan, miyokardiyal I/R hasarının önlenmesidir. Bu hasar, temelde inflamatuvar bir cevaptır ve iskemi sonrası gelişen endotel disfonksiyonu, nötrofil aktivasyonu ve sonuçta oluşan proteazlar ve serbest O<sub>2</sub> radikalleri ile karakterizedir (4). Oluşan serbest O<sub>2</sub> radikallerinin membran lipitlerinin bütünlüğünü bozarak parankimal hasar oluşturmalarının yanı sıra, proinflamatuvar mediatörler ve komplemanın salınımını arttırdığı (8), sonuçta endotelde adezyon moleküllerinin ve trombositleri aktive edici faktörün (PAF) yüzey ekspresyonuna da yol açtığı bilinmektedir. Serbest O<sub>2</sub> radikallerine bağlı endotel hasarı ile permeabilite artışı, nötrofil adezyonunda artış, antinötrofil etkileri olan nitrik oksit (NO) ve adozin gibi maddelerin salınımında azalma da gelişir.

### **Steroidlerin Etkinliği**

Açık kalp cerrahisi sırasında gelişen inflamatuvar olayların engellenmesi amacıyla uzun yıllardan beri çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan en eskilerinden biri steroidler olmasına rağmen bu alandaki etkinlikleri hala tartışmalıdır (2, 3, 5, 9).

Kortikosteroidlerin organizmanın zararlı ve travmatik, intrensek ve çevresel streslere olan direncini arttırıcı etkileri vardır (5). Bu hormonlar organizmada karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının regülasyonunda önemli görevler alırlar. Ayrıca kardiyovasküler ve santral sinir sistemleri, sıvı-elektrolit dengesi ve iskelet kası fonksiyonları da kortikosteroid tedavilerinden etkilenirler. Steroidlerin en önemli etkilerinden biri de inflamatuvar yanıtı baskılamalarıdır. Bu ilaçlar nötrofiller ve monosit-makrofajların etkilenen bölgeye migrasyonunu, nötrofillerin endotele adhezyonunu ve makrofajların lokal akümülyasyonunu azaltırlar. Buna ek olarak Fosfolipaz A<sub>2</sub> yi inhibe ederek araziidonik asit kaskatındaki prostaglan-

dinler, lökotrienler, prostaglandin endoperoksitleri ve tromboxan gibi kemotaksis ve inflamasyonda önemli rolleri olan maddelerin oluşumunu azalttıkları da gösterilmiştir (5).

Açık kalp cerrahisinde steroidler 30 yıldan fazla bir süredir kullanılmasına rağmen etki mekanizmaları tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Tartışmalı olmakla birlikte steroid kullanımının kompleman aktivasyonunu azalttığı (10), proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, plazma endotoksin) yükselmesini azalttığı (11), antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-4 ve IL-10) üretimini ise arttırdığı ileri sürülmüştür (12). Ayrıca lizozomal membran stabilizasyonu, fosfolipaz aktivasyonu, membran akışkanlığını arttırdığı bildirilmektedir (5). Sonuç olarak iskemik arrest sırasında daha iyi miyokardiyal koruma ve sistemik inflamatuvar yanıtın baskılanması söz konusu olmakta; bunun klinik yansıması olarak daha iyi hemodinami (artmış CI, azalmış PCWP), daha kısa ventilatör desteği ve azalmış postoperatif hipertermi insidansına ek olarak daha kısa yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerine neden olduğu düşünülmektedir (3, 5). Ancak bu sonuçların aksine, bazı çalışmalarda da bu tedavi yönteminin etkinliği gösterilememiştir (3, 5, 9).

Plazmadaki steroid hormonların büyük bir kısmı proteinlere bağlı iken bir miktarı da biyolojik olarak aktif form olan serbest kortikosteroid olarak dolaşmaktadır. Çoğu hormonlar gibi steroidler de, RNA transkripsiyonunun stimülasyonu, çeşitli proteinlerin üretimini kontrol altında tutarak etki gösterirler. Bu nedenle etkilerinin başlaması gecikmelidir (5). Oysa açık kalp cerrahisinde steroidler şimdiye kadar genellikle tek doz olarak pompa "prime"ına konularak ve bazen de pompa sırasında 2. bir doz olarak kullanılmaktadır. Ancak bu tür kullanımda, inflamatuvar kaskadların aktivasyonu başlamış olduğu için gecikmiş bir zamanlama söz konusudur (13). Bu nedenle metil prednizolonun çalışmamızda da olduğu gibi, operasyondan 8 saat önce ve anestezi indüksiyonu sırasında ve biyolojik olarak aktif serbest steroid miktarını arttıracak şekilde kullanımı önerilmektedir (14).

### Antioksidanların Etkinliği

Allopürinol, hipoksantini ürik asite çeviren Xantine oksidaz enziminin kompetitif inhibitörüdür. Serbest O<sub>2</sub> radikali oluşumunu azaltıcı etkisinin yanında, allopürinol ve aktif metaboliti oksipürinol aynı zamanda zayıf serbest O<sub>2</sub> radikali temizleyicileridir. Allopürinolün kardiyopleji içinde ya da oral kullanımının, aritmi, perioperatif miyokard infarktüsü, inotrop kullanımı ve hastane mortalitesi açısından faydalı olduğu bildirilmiştir (15). Allopürinolün bu etkilerinin, vitamin C nin yıkılmasını azaltması nedeniyle daha da artabileceği bildirilmektedir (16).

Vitamin C ekstraselluler sıvı ve stoplazmadaki suda eriyen en önemli serbest O<sub>2</sub> radikali temizleyicisidir. Yağda çözünen vitamin E'nin ise, vitamin C ile sinerjik etkili bir serbest O<sub>2</sub> radikali temizleyicisi olmasının yanısıra serbest O<sub>2</sub> radikali oluşumunu azalttığı da gösterilmiştir. Bu antioksidanlar doku hasarının önlenmesinde birbirleri ile sinerjik bir etkileşime de girmektedir (6, 17,18). Bu çalışmada ölçülmemekle birlikte, açık kalp cerrahisi sırasında vitamin C'nin kan düzeylerinin düşüş gösterdiği, perioperatif dönemde kullanıldığında da bu düşüşün azaldığı bildirilmiştir (19). Diyetle alınan vitamin C'nin, miyokardiyal I/R hasarı sırasında oluşan serbest O<sub>2</sub> radikali miktarını azalttığı gösterilmiştir (20). Allopürinol, C ve E vitaminleri, Koenzim Q ve deferroksamin gibi antioksidanların kombine ya da tek başlarına kullanıldıklarında, miyokardiyal fonksiyonlara ve KPB'a bağlı multiorgan yetmezliğinin önlenmesinde olumlu etkileri çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (6,15-23). Sisto ve ark. kombine antioksidan kullanımı ile perioperatif miyokardiyal iskemi insidansının azaldığını ve miyokardiyal fonksiyonların daha iyi olduğunu göstermişlerdir (6). Ancak literatürde antioksidanların etkinliği açısından birbirleri ile çelişen sonuçlar da bildirilmiştir (3). Teorik olarak hem serbest O<sub>2</sub> radikali oluşumunun azaltılması (allopürinol) hem de oluşmuş serbest O<sub>2</sub> radikallerinin temizlenmesi (antioksidanlar) ile maksimum fayda sağlanabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre perioperatif dönemde kombine steroid-antioksidan kullanımı

daha düşük mortalite, daha düşük a-A O<sub>2</sub> gradiyenti, daha kısa ventilatör süresi gibi kriterlerin de gösterdiği üzere hem KPB'ın oluşturduğu morbiditeyi azaltmakta, hem de miyokardiyal enzim düzeyleri ve düşük kalp debisi sendromunun sıklığının daha düşük olması ve inotrop ile İABP kullanım ihtiyacının azalması nedeniyle daha iyi miyokardiyal koruma sağlamaktadır. Bu hastalarda postoperatif kanama ve kan transfüzyonlarının daha az olması da bu kombinasyonun hematolojik parametreler üzerine olumlu etkilerini göstermektedir. Bunlara ek olarak bu kombinasyonun kullanımıyla yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri de kısalmıştır. Steroidlerin etkisiyle insülin ile regüle edilebilen hiperglisemi dışında hastalarda herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Bu çalışmada, KPB ve miyokardiyal I/R un oluşturduğu inflamatuvar yanıtın önlenmesi ve tedavisine çok yönlü bir şekilde yaklaşılması amaçlandı. Preoperatif dönemde steroid uygulanması ile bir yandan oluşacak olan inflamatuvar yanıt baskılanırken, allopürinol kullanımı ile oluşacak serbest O<sub>2</sub> radikali miktarının azaltılmasına ve oluşmuş olanlara karşı da, organizmanın varolan antioksidan kapasitesinin maksimize edilmesi amacıyla yüksek dozlarda E ve C vitaminleri yüklemesi yapıldı.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki sonuçların gösterdiği üzere, kombine bir tedavi yaklaşımı ile yüksek riskli hastalarda kardiyopulmoner baypas ve miyokardiyal I/R a karşı inflamatuvar yanıtın baskılanması klinik olarak faydalı olabilir.

### KAYNAKLAR

1. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC et al. The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;64:31-7.
2. Edmunds LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:12-6.
3. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112:676-92.
4. Jordan JE, Zhao ZQ, Johansen JV. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research* 1999;43:860-78.
5. Chaney MA. Corticosteroids and Cardiopulmonary bypass A review of clinical investigations. *Chest* 2002;121:921-31.

6. Sisto T, Paaanen H, Metsä-Ketelä T, Harmoinen A, Nordback I, Tarkka M. Pretreatment With Antioxidants and Allopurinol Diminishes Cardiac Onset Events in Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1519-23.
7. Nashef S, Roques F, Michel P and et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE), *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 July 16:9-13.
8. Deisher TA, Garcia I, Harlan JM. Cytokine-induced adhesion molecule expression on human umbilical vein endothelial cells is not regulated by cyclic adenosine monophosphate accumulation. *Life Sci* 1993;53:365-70.
9. Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP et al. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:561-9.
10. Tennenberg SD, Bailey WW, Cotta LA, et al. The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1986; 100:134-41.
11. Jansen NJG, van Oeveren W, v.d. Broek L, et al. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardio-pulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 515-25.
12. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, et al. Corticosteroids increase blood interleukin 10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996; 119:76-80.
13. Lodge AJ, Chai PJ, Daggett CW et al. Methylprednisolone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in neonatal piglets: timing of dose is important. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:515-22.
14. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE et al. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann thorac Surg* 1995;60:801-4.
15. Rashid MA, William-Olsson G. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1991;52:127-30.
16. Malkiel S, Har-El R, Schwalb H, Uretzky G, Borman JB, Chevion M. Interaction between allopurinol and copper: possible role in myocardial protection. *Free Radic Res Commun* 1993;18:7-15.
17. Cavarocchi NC, England MD, O'Brien JF, et al. Superoxide generation during cardiopulmonary bypass: is there a role for vitamin E? *J Surg Res* 1986;40:519-27.
18. Sato K, Niki E, Shimasaki H. Free radical-mediated chain oxidation of low density lipoprotein and its synergistic inhibition by vitamin E and vitamin C. *Arch Biochem Biophys* 1990;279:402-5.
19. Ballmer PE, Reinhart WH, Jordan P, et al. Depletion of plasma vitamin C but not of vitamin E in response to cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:311-20 1995; 60:365-71.
20. Dingchao H, Zhiduan Q, Liye H, Xiaodong F. The protective effects of high-dose ascorbic acid on myocardium against reperfusion injury during and after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994;42:276-8.
21. Hamulu AR, Büket S, Alayunt A ve ark. Allopurinol ve deferoksamin'in kardiyopulmoner bypass sırasında oksijen serbest radikali oluşumu üzerine etkileri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1994; 2:095-100.
22. Saraç A, Akar H, Yıldız L, Kolbakır F, Keçeligil HT. Karnitin ve C vitamininin reperfüzyon hasarına olan etkilerinin araştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2000; 8: 520-4.
23. Salman E, Bayraktaroğlu M, Doğan OV ve ark. Askorbik asit'in serbest oksijen radikal temizleyici olarak açık kalp cerrahisinde kullanımı. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1994;2: 216-20.

---

**Geliş Tarihi:** 02.07.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Uğursay KIZILTEPE  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, ANKARA  
uk9316@hotmail.com