

İntermitant kros klemp ve ventriküler fibrilasyon ile koroner bypass cerrahisi uygulanan olgularda EGB 761'in miyokardiyal reperfüzyon hasarını düzeltici etkisi

Mustafa GÖZ (*), Remzi TOSUN (**), Rafet GÜNAY (**), Hakan GERÇEKOĞLU (**)

ÖZET

Koroner bypass operasyonu uygulanacak hastalardaki mevcut miyokardiyal stunning'ın preoperatif değerlendirilmesi cerrahi stratejiyi belirlemede önemli bir faktördür. İskemi sonrası reperfüzyonda ortaya çıkan miyokardiyal fizyopatolojik değişiklikleri de göz önüne alırsak, miyokardiyal korumanın önemi daha belirgin hale gelmektedir. Bu çalışmamızda, reperfüzyon döneminde miyokartta ortaya çıkan patolojik değişikliklere EGB 761 ekstraktının etkisini araştırdık.

Bu çalışma, randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak, elektif koroner bypass operasyonu uygulanacak, sol ventrikül fonksiyonları bozulmamış 18 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların 9'una operasyon öncesi 5 gün, operasyon sonrası 2 gün süre ile 3x80 mg EGB 761 ekstraktı oral verildi. Gruplar arasındaki operasyon öncesi, operasyon ve operasyon sonrası; hemodinamik ve biyokimyasal farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Gruplar arasında ortalama yaş, vücut yüzey alanları, ejeksiyon fraksiyonları, fonksiyonel kapasiteleri, kros klemp zamanları, CPB zamanları ve anastomoz sayısı arasında anlamlı bir fark yoktu. Grup A' da üç hastada aritmi, bir hastada medikal destek ve bir hastada solunum yetersizliği gelişmesine rağmen, EGB 761 verilen grup B'de herhangi bir problemle karşılaşılmadı.

Sonuç olarak, koroner bypass cerrahisi uygulanan hastaların bir kısmında semptomatik ya da asemptomatik miyokardiyal stunning mevcuttur. Bu nedenle, günümüzde rutin olarak kullanılan miyokardiyal koruma yöntemleri ile birlikte EGB 761 ekstraktının kullanımının miyokardın korunmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Reperfüzyon hasarı, miyokard koruma, EGB 761.

SUMMARY

Reperfusion damaged correction effect of the EGB 761 in coronary by pass applied patients with intermittent cross clamp and ventricular fibrillation

Preoperative evaluation of the present myocardial stunning in coronary by pass planned patients is an important factor for determination of the surgical strategy. If with an eye to the myocardial pathophylogic differences which occurred after ischemia reperfusion too, the importance of the myocardial damaged coming much definitive. In this study we researched the effect of the EGB 761 extract on myocardial pathologic changes which occurred reperfusion period.

This study verified with, randomized, double blind, placebo controlled, elective coronary by pass operation planned, left ventricular functions normal 18 patients. 3x80 mgr EGB 761 extract applied per orally 9 of the patients 5 days before and 2 days after operation. Before, on time and after operation hemodynamic and biochemical differences between groups were evaluation statistically.

There were not meaningful differences between groups' mean age, body surface areas, ejection fractions, functional capacities, cross clamp times, CPB times and anastomosis counts. In spite of three patients arrhythmic, one patient needed medical support and respiratory insufficiency developed in one patient in group A, there were not any problem in applied EGB761 group B.

As result, symptomatic or asymptomatic myocardial stunning is present in a part of the coronary by pass applied patients. For this reason we are thinking that the use of the EGB761 extract with routinely using myocardial protection methods may be helper for myocardial protection.

Key words: Reperfusion damaged, myocardial protection, EGB 761

İntermitant kros klemp ve ventriküler fibrilasyon tekniği ile yapılan koroner bypass cerrahisi sırasında, miyo-

kardial iskemi ve reperfüzyon kaçınılmazdır. Aortik kross klemp süresince meydana gelen subletal düzeyde

bir iskeminin ve bunu takip eden reperfüzyonun, sol ventrikülde geçici fonksiyon bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir⁽¹⁾. Bu durum "miyokardial stunning" olarak da tanımlanır. İskemiye maruz kalmış miyokardın reperfüzyonuna bağlı doku hasarının patogenezindeki etmenlerden biri de, serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve bunların metabolik etkileridir⁽²⁾.

EGB 761, Ginkgo biloba ağacından elde edilen günümüze preparat olarak EGB 761 ekstraktı adı ile standardize edilen bir ilaç olup, % 24 flavonoid glikoside içerir. Esas olarak kaempferol ve guercetin glucorhamnoside esterleri ve % 6 oranında karakteristik terpen yapısındadır. Flavonoid grubu serbest radikal giderici bir etkiye sahipken, ginkgoloid-B potent PAF (platelet activated factor) inhibitor etkiye sahiptir^(3,4).

Bu çalışmamızda, reperfüzyon döneminde ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin giderilmesinde ve PAF etkisiyle oluşan metabolik olayların durdurulmasında serbest oksijen radikal giderici ve PAF antagonist etkiye sahip EGB 761 ekstraktının miyokardın korunmasındaki etkisini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak, hastane bilimsel komite onayı alındıktan sonra çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara bilgilendirmeleri yapıp, onayları alınarak yapılmıştır.

Elektif aorta koroner bypass operasyonu uygulanacak, sol ventrikül fonksiyonları bozulmamış 18 olgu çalışmaya dâhil edildi. Elektif olmayan olgular (koroner anjiyografi ve anjioplasti komplikasyonu, hiperakut miyokardiyal, infarktüs gibi) çalışmaya alınmadı. Sol ventrikül fonksiyonları ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonuna bakılarak değerlendirildi. Grup A'daki olgulara plasebo, grup B'deki olgulara operasyon öncesi 5 gün, operasyon sonrası 2 gün (ekstübasyona kadar nazogastrik sonda ile) süre ile 3x80 mg EGB 761 ekstraktı (Tebokan fort 50 tablet, 9,6 ginkgoloidler. Abdi İbrahim İlaç A.Ş.) oral verildi.

Tüm hastalara ameliyat öncesi dönemde nifedipin 10 mg tablet 3x1, propranolol 40 mg tablet 3x1/2, dipiridamol 75 mg tablet 2x1 verildi. Operasyon öncesi gece diazepam 10 mg kapsül, famotidin 40 mg tablet ve nitroglicerol TTS 10 mg verildi. Ameliyattan en az 5 gün önce A.S.A. kesildi. Anestezi premedikasyonu; morfin sülfat 10 mg ampul im. skopolamin 0.5 mg ampul im. hasta ameliyathaneye alınmadan 30 dakika önce yapıldı. Anestezi induksiyonu fentanil 30-50 ug/kg ve diazepam 0.5 mg/kg ile yapıldı. Kas gevşetici olarak önce süksinilkolin 1 mg/kg daha sonra pankronyum bromür 0,1 mg/kg kullanıldı. İdamede 3 ug/kg dakikada fentanil infüzyonu ve gerektiğinde izofloran inhalasyonu (% 8'lik hacme kadar) kullanıldı. İhtiyaç halinde induksiyonun yarı dozu diazepam ara-

lıklı olarak ve pankronyum bromür 30-45 dk ara ile kullanıldı. Hastalar % 100 O₂ ile havalandırıldı. Operasyon sırasında EKG (V5-DII), yoğun bakım ünitesinde (D II) derivasyonları ile izlendi. Ritim ve QRST değişiklikleri kayıt edildi. Radyal arter kateteri ve internal juguler ven yolu ile termodilüsyon kateteri (Edwards-Swan Ganz Chat. 93A, 113H-7H) yerleştirildi.

Her iki gruba da aynı cerrahi ekip tarafından aynı cerrahi teknik kullanıldı. Mediyan sternotomiye takiben, sol internal torasik arter grefti ve safen grefti, eş zamanlı olarak hazırlandı. Kanülasyon yapılmadan önce hastalar 4 mg/kg heparin ile heparinize edilerek ACT (aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı) 450 saniyenin üzerinde tutuldu. ACT, Hemochrom 400 ile ölçüldü. Aortadan yapılan arteriyel kanülasyonu (polystan flowguard aortic kanula, 7/94, Copenhagen, Denmark) takiben sağ atriya çift delikli tek kanül yerleştirildi (wire-reinforced dual stage venous return catheter. 36 F 50 P. 1/2'in; California Medical Laboratories, Inc., Irvine, USA). Tüm hastalarda membran oksijenatör (Ultrox I Auecor, Plymouth, USA) ve sentrifugal pompa (Delphin, Sarns 3m 7850, Michigan, USA) kullanıldı. Sağ atriyumdan konan kese ağız dikişten geçirilerek usulüne uygun şekilde koroner sinüs kanülü (Retroplogia 14 F, Research Medical, Inc., Midvale Utah) ve pulmoner artere konan kateter ile kardiyak dekompresyon sağlandı. KPB esnasında hematokrit % 20-25 arasında, pompa akım hızı 2.0-2.5 (lt/dk/m²) ve ortalama arter basıncı 50-70 mmHg arasında devam ettirildi. Vücut ısısı her iki grupta da aktif olarak 32°C'ye (rektal ısı) kadar indirildi. Miyokard koruması olarak fibrilatu- ar arrest, intermitant kros klemp, reperfüzyon yöntemi kullanıldı. Her bir distal anastomoz aortik kros klemp süresi 20 dk'dan az olmak üzere tamamlandı. Kros klempin kaldırılması ile kalp spontan olarak çalışmaz ise 20 jule ile defibrile edilecek çalıştırıldı. Her bir distal anastomozun proksimali ayrı yapıldı. Son olarak İ.M.A. anastomozu yapılarak hasta ısıtılmaya başlatıldı. Hastalar kardiyopulmoner bypass'dan ayrıldıktan sonra heparin, uygun dozda protamin sülfat ile nötralize edildi. Arteriyel ve venöz kanüller alındıktan sonra kanama kontrolü yapılarak, katlar anatomiye uygun olarak kapatılarak operasyon sonlandırıldı.

Hemodinamik ölçümler termodilüsyon kateteri (Edward-Swan Ganz Chat. 93A 113H-7H) ve Explorer hemodinamik ölçüm cihazı ile (Baxter-Edwards Critical Care, seri no. 1791-R. Irvine, USA) gerçekleştirildi. Anestezi induksiyonundan sonra, kardiyopulmoner bypass'dan çıkıldıktan 10 dk. sonra, 1., 4., 12. ve 48. saatlerde kalp hızı, ortalama arter basıncı (mAP), ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP), santral venöz basınç (CVP), pulmoner kapiller uç basıncı (PCWP), kardiyak indeks (CI), pulmoner vasküler direnç (PVR), sistemik vasküler direnç (SVR), sağ ventrikül atım iş indeksi (RVSWI), sol ventrikül atım iş indeksi (LVSWI) ve atım volüm indeksi (SVT) kayıt edildi.

Koroner sinüs kan örnekleri ölçümü, koroner sinüs kanülü yolu ile kardiyopulmoner bypass'sa girilmeden hemen önce, son kros klemp sonrası 10. dk.'da ve kardiyopulmoner bypass'sın bitiminden 10 dk. sonra alınan kan örneklerinden; oksijen kontendi, pH ve CO₂ değerleri bakıldı. Eş zamanlı olarak aortadan alınan kan örneğinden de oksijen içeriği ABL 500 cihazında ölçüldü. LDH ölçümü (LDHFS) IFCC, CPK-MB ölçümü optimize UV testi ile Hitachi 704 cihazında yapıldı.

QRST kompleksi oluşum zamanı; ölçüm son kros klemp alındıktan sonra EKG olarak QRS ve T dalga formları normale gelinceye kadar geçen süre saniye olarak hesaplandı. Hemodinamik ölçüm zamanları; To anestezi induksiyonundan sonra, T1 CPB'den hemen sonra, T2 CPB'den 1 saat sonra. Operasyon sonrası T3 4 saat, T4 12 saat, T5 48 saat.

Elde edilen değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Veriler student-t testi, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda Anova testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında ortalama yaş, vücut yüzey alanları, ejeksiyon fraksiyonları, fonksiyonel kapasiteleri, kros klemp zamanları, CPB zamanları, anastomoz sayısı, perfüzyon basıncı rektal ısıları ve diğer tüm değişkenleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1-2).

Hemodinamik parametrelerin ölçümünde mPAP ve PVR'de gruplar arasında anlamlı fark bulunurken,

Tablo 1. Preoperatif veriler.

	GRUP-A (n: 9)	GRUP-B (n: 9)	P-VALUE
Hasta sayısı	9	9	
Yaş	54.33 \pm 11.31	58.55 \pm 9	P>0.05
Cins (K/E)	0/9	1/8	
M.I. (%)	77.8	66.7	P>0.05
D.M.	0	1	
H.T. (%)	22	22	P>0.05
Fonk. Kap. (NYHA)	2.33 \pm 0.50	2.44 \pm 0.52	P>0.05
Sigara (%)	66.7	55.6	P>0.05
E.F. (%)	55.22 \pm 4.20	54.11 \pm 4.45	P>0.05
B.S.A. (M2)	1.91 \pm 0.17	1.82 \pm 0.10	P>0.05

M.I.: Miyokard infarktüsü, D.M.: Diabetes mellitus,
H.T.: Hipertansiyon, E.F.: Ejeksiyon fraksiyonu,
B.S.A.: Vücut yüzey alanı, NYHA: Newyork Heart Association

Tablo 4. Hemodinamik parametre ölçüm değerleri.

Parametre	Grup	T0	T1	T2	T3	T4	T5
CI	Grup A	3.30 \pm 0.77	3.14 \pm 0.56	2.55 \pm 0.33	2.24 \pm 0.31	2.76 \pm 0.40	3.06 \pm 0.41
	GrupB	3.64 \pm 0.44	3.63 \pm 0.64	3.10 \pm 0.34	2.67 \pm 0.92	3.52 \pm 1.0	3.83 \pm 0.78
mAP	Grup A	90.22 \pm 10.80	84.11 \pm 12.07	87.66 \pm 19.02	79.66 \pm 7.10	76.33 \pm 4.58	78.44 \pm 5.24
	GrupB	89.22 \pm 10.50	89.44 \pm 8.80	96.66 \pm 9.79	87.88 \pm 7.59	91.0 \pm 5.95	93.22 \pm 5.33
LVSWI	Grup A	60.17 \pm 18.44	37.35 \pm 9.86	30.31 \pm 9.64	23.52 \pm 5.83	27.48 \pm 5.85	34.11 \pm 7.69
	GrupB	54.05 \pm 7.06	46.56 \pm 13.08	41.90 \pm 9.31	31.07 \pm 12.96	44.10 \pm 16.65	53.04 \pm 11.86
RVSWI	Grup A	12.66 \pm 3.08	17.11 \pm 3.55	16.22 \pm 3.70	18.0 \pm 4.89	15.55 \pm 3.12	13.55 \pm 2.60
	GrupB	4.42 \pm 1.16	3.75 \pm 1.56	3.90 \pm 0.75	3.0 \pm 1.10	4.01 \pm 1.15	3.77 \pm 1.00
PVR	Grup A	104.66 \pm 32.69	125.0 \pm 24.2	176.33 \pm 73.99	200.22 \pm 76.45	131.0 \pm 36.87	109.66 \pm 35.85
	GrupB	66.44 \pm 29.10	61.55 \pm 20.43	110.33 \pm 33.70	124.66 \pm 29.57	88.33 \pm 36.89	72.11 \pm 31.29
CVP	Grup A	3.44 \pm 2.55	6.55 \pm 2.83	5.33 \pm 2.12	5.66 \pm 2.44	6.11 \pm 1.16	5.0 \pm 1.22
	GrupB	4.66 \pm 2.50	5.22 \pm 1.64	3.0 \pm 1.87	4.77 \pm 1.30	4.44 \pm 1.81	3.77 \pm 0.66
PCWP	Grup A	4.88 \pm 2.75	7.55 \pm 2.45	6.66 \pm 2.64	7.44 \pm 1.33	7.11 \pm 2.14	6.33 \pm 1.32
	GrupB	6.11 \pm 2.02	6.66 \pm 1.58	5.0 \pm 2.23	5.44 \pm 1.50	5.66 \pm 1.58	4.44 \pm 1.01
HR	Grup A	67.44 \pm 14.51	74.66 \pm 27.06	97.77 \pm 12.89	96.22 \pm 13.19	96.22 \pm 12.38	90.0 \pm 10.63
	GrupB	76.88 \pm 13.00	89.55 \pm 7.03	93.77 \pm 14.23	97.77 \pm 4.20	91.66 \pm 6.81	87.55 \pm 9.05

SVR'de anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4). CI ve mAP'da operasyon sonrası 4. saatten sonra anlamlı istatistiksel değişim gözlemlendi. Plasebo grubunda üç hastada aritmi, bir hastada medikal destek (4 saatten uzun süren) ve bir hastada solunum yetersizliği gelişmesine rağmen, EGB 761 verilen grup B'de herhangi bir problemle karşılaşılmadı (Tablo 3-4). Koroner sinüs kanından alınan örneklerin incelenmesinde; miyokardiyal O₂ ekstraksiyonu, koroner sinüs pH'ı ve CO₂ birikiminde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi (Tablo 5). CPK-MB ve LDH takiplerinde operasyon öncesi anlamlı fark yokken, CPB sonrası ve takip eden zamanlarda anlamlı fark gözlemlendi. Gruplar arasında SVR'de anlamlı bir değişiklik olmaksızın, EGB 761 verilen grup B'de CI ve

Tablo 2. İnteroperatif veriler.

	GRUP-A (n: 9)	GRUP-B (n: 9)	P-VALUE
C.C.T. (dk.)	34.22 \pm 9.57	36.44 \pm 16.34	P>0.05
C.P.B.T. (dk.)	82.77 \pm 20.6	87.66 \pm 29.81	P>0.05
Anastomoz sayısı	2.0 \pm 0.50	2.0 \pm 0.70	P>0.05
Peroperatif M.I.	-	-	
Perfüzyon Basıncı	58.2 \pm 7.0	57.9 \pm 6.0	P>0.05
Rektal ısı	32.4 \pm 0.7	32.1 \pm 0.5	P>0.05

C.C.T.: Kross klemp zamanı, C.P.B.T.: Bypass zamanı

Tablo 3. Postoperatif veriler.

	GRUP-A (n: 9)	GRUP-B (n: 9)	P-VALUE
P.O. kalış zamanı (gün)	1.66 \pm 0.50	1.33 \pm 0.50	P>0.05
P.O. drenaj (ml)	824.44 \pm 150.18	776.44 \pm 213.38	P>0.05
Kan kullanımı (ü)	1.11 \pm 1.36	0.77 \pm 0.66	P>0.05
Medikal destek	1	-	
Mekanik destek	-	-	
Aritmi	3	-	
Reoperasyon	-	-	
Komplikasyon	1 (sol.yet.)	-	

Tablo 5. Koroner sinüs kan örnekleri ölçüm sonuçları.

Ölçüm		CPB öncesi	Son C.C sonrası 10. dk.	CPB sonrası 10.dk
Miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu	Grup A	13.34±2.34	5.17±2.58	5.83±1.19
	Grup B	9.68±2.15	4.15±1.02	6.78±1.55
Koroner sinüs pH	Grup A	7.35±0.02	7.29±0.02	7.30±0.03
	Grup B	7.37±0.03	7.33±0.01	7.35±0.04
Koroner sinüs CO ₂	Grup A	41.03±4.04	45.23±2.60	45.16±5.24
	Grup B	39.36±4.56	42.81±3.06	40.23±3.75

mAP'deki artışla birlikte, LVSWI'de anlamlı istatistiksel değişim gözlemlendi.

TARTIŞMA

Reperfüzyon öncesi miyokard hücreleri heterojen bir yapı gösterir. Bu durum "geri dönüşümsüz hasara uğramış", "minimal hasara uğramış" ve "stunning" miyokardiyum olarak sınıflandırılabilir (5). İskemi ve reperfüzyon döneminde uygulanan koruma yöntemlerine bağlı olarak miyokardiyal değişiklikler sınırlandırılabilir. Oksijenin indirgenmesi sırasında meydana gelen serbest oksijen radikallerin giderilmesinde kan kardiyoplejisi ile korumada hemoglobin, SOD, katalaz ve glutatyonun etkisi belirgindir. Kristaloit ve kan kardiyopleji solüsyonlarının içerisine serbest radikal giderici olarak askorbat, metionin, glutatyon, desferoksamin, allopurinol, adenin, nitrikoksit, antioksidanlar, kalsiyum kanal blokerleri, fumarat, ACE inhibitörleri ve k-ATP kanal modülatörleri kullanılabilir (6-8).

EGB 761'in vasküler yataktaki etkisi karakteristik olarak adrenerjik inervasyon, fonksiyonel endotelial aktivite ve özgül reseptörler üzerindedir. Bu etkiler sırasıyla NA (noradrenalin) (9), EDRF, NO (nitrik oksit) ve guanilat siklaz (10) aracılığı ile olur. Özelleşmiş ileti hücreleri miyokardiyal iskemide erkenden non-fonksiyone olmaya başlarlar. Bunların kendine gelmelerinin miyositlerden daha uzun olduğu tartışmalıdır.

Preoperatif dönemde her iki grubun mPAP'larının aynı olmasına rağmen, eş zamanlı PVR ve RVSWI'deki düşüklük (hem sağ ventrikül hem de sol ventrikül dolmuş basınçlarının arasında fark olmaksızın) EGB 761 verilen olgularda ilacın PVR'yi düşürerek sağ ventrikülü rahatlattığını düşündürmektedir. CPB sonrası dönemde de PVR ve mPAP'deki anlamlı düşüş, CPB sonrası orta-

ya çıkan sağ taraf basınç yükselmesini önlemede EGB 761'in etkili olabileceğini göstermektedir. Nitekim, Qayumi (11) ve ark., bir PAF antagonisti olan CV-3988 ile "pretreating" uygulanan hayvanlarda akciğerlerin oksijenlenmesini koruduklarını, PVR yüksekliği ve pulmoner ödemin eşlik ettiği sağ ventrikül yetersizlikli kontrol grubunda ise ölüm gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Bu konu ile ilgili Chenoweth (12) ve ark. ile Howard (13) ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar da göstermiştir ki; CPB sonrası pulmoner mikrovasküler yataktaki trombosit ve lökosit birikimi ile PVR'ta artış olur. Bizim çalışmamızda da EGB 761 verilen grupta kontrol grubuna göre CPB sonrası ve erken operasyon sonrası dönemdeki düşüş PVR ve mPAP bulgularının bu çalışmalarla benzer nitelikte olduğu şeklinde yorumlanabilir. Nathan (14) ve ark. da, yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşmışlar ve insan pulmoner hemodinamiğinde patolojik durumlarda PAF'nin rolü olduğu fikrini desteklemişlerdir. Hatta, iskemide süresince ve reperfüzyon döneminde koroner damarlardan PAF sentez edildiğini, daha da ötesi reperfüzyon sonrası aritmilerin ve iskemik disfonksiyon sıklığındaki artışın PAF antagonistlerinin tedavi öncesi kullanımıyla azaltılacağını düşündüklerini bildirmişlerdir.

Reperfüzyon sırasında görülen en önemli aritmiler, özellikle ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyondur. EGB 761'in antioksidan etkileri ile reperfüzyonun indüklediği kardiyak aritmileri önlediği gösterilmiştir (15). PAF etkisi ile oluşan koroner vazokonstriksiyon sonuçta koroner kan akımında düşüşe ve perfüzyon basıncında artışa neden olur (16,17). Miyokardiyal kontraksiyonlar PAF tarafından baskılanırlar. Oluşan etki PAF antagonistleri tarafından engellenebilir ve negatif inotropik etki ortadan kaldırılır (18,19). Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda operasyon sonrası aritmiler (atriyal ve kompleks ventriküler) gözlenirken, EGB 761 uygulanan olgularda aritmeye rastlanmadı.

Khuri (20) ve ark., köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, tekrarlayan koroner oklüzyonların miyokardiyal stunning gelişimindeki metabolik bağlantılarını incelemişler ve bölgesel koroner arter oklüzyonlarına bağlı olarak iskemide sonrası dönemde miyokartta H⁺ ve CO₂ üretiminin arttığını tespit etmişlerdir. Buna karşın, CPB sırasındaki sistemik hipoterminin miyokardiyal stunning gelişimini önlemediğini, fakat H⁺ konsantrasyonunu ve ATP seviyelerini düzeltmenin kardiyak cerrahi sırasında görülen miyokardiyal stunning'gi gidermede etki-

li olduğunu söylemişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada, EGB 761 verilen olgularda kontrol grubuna göre koroner sinüsten alınan kan örneklerinin son kros klemp sonrası 10. dakikada ve CPB sonrası 10. dakikadaki pH incelemelerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark olduğu, eş zamanlı olarak da CO₂ birikimi olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında miyokardiyal O₂ ekstraksiyonu % değişim incelemesi yapıldığında, kros klemp sonrası EGB 761 verilen olguların daha az etkilendiği tespit edildi. Bu bağlamda, EGB 761'in iskemiye toleransı artırdığını ve reperfüzyon döneminde oluşan serbest O₂ radikallerine bağlı olarak oluşabilecek hasarı önlemede faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Gerek CPK-MB ve LDH enzim değişiklikleri ve gerekse QRST kompleksi oluşum zamanı arasında kuvvetli istatistiksel anlam çıkışı bu fikrimizi destekler niteliktedir. Tüm bu değişkenleri de gözönüne alarak, gruplar arasında SVR'de anlamlı bir değişiklik olmaksızın, CI ve mAP'deki artışla birlikte, LVSWI'de belirgin değişimin, iskemi ve reperfüzyon sonrası ortaya çıkabilecek miyokardiyal disfonksiyonu önlemede EGB 761'in etkili olabileceği söylenebilir.

Sonuç olarak, koroner bypass cerrahisi uygulanacak hastaların büyük bir kısmında semptomatik ya da asemptomatik miyokardiyal stunning mevcuttur. Bu durum bölgesel miyokard fonksiyon azalmasından, ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna dek uzanan geniş bir yelpazede olabilir. Cerrahi sonrası miyokard metabolizmasının geçici olarak azalacağını da göz önüne alırsak, bu aşamada operasyon öncesi, operasyon ve operasyon sonrası dönemde tanı, destek ve koruma stratejileri önceden belirlenmelidir. Temel olarak, canlı olan miyokard dokusunu kabul edilebilir değişikliklerle cerrahi travmadan korumalıyız. Bu amaçla, günümüzde rutin olarak miyokardiyal koruma için uygulanan yöntemler ve ilaçlara yardımcı olarak EGB 761 ekstraktının kullanımının miyokardiyal koruyucu etkisi olduğunun söylenebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bolli R: Myocardial "Stunning" in man. Circulation. 86:1671-1691, 1992.

2. Forman MB, Puet DW: Mechanism and therapy of myocardial reperfusion injury. Circulation 81(supply 4):69-78, 1990.
3. Braguet P, Spinnewyn B, Braguet M, et al: BN 52021 and related compounds: a new series of highly specific PAF-acether receptor antagonists isolated from Ginkgo biloba. Blood and Vessel 16:559-572, 1985.
4. Drieu K: Preparation and definition of Ginkgo biloba extract. In Funfgeld EW (ed). Rokan (Ginkgo biloba). Recent results in pharmacology and clinic, pp.32-36. Springer-Verlag, Berlin, Heildelberg, New York, 1988.
5. Kaplan JA: Cardiac Anesthesia 2nd ed. Chap. 31, pp:1077-1103.
6. Cordell AR: Milestones in the development of cardioplegia. Ann Thorac Surg 60(3):793-6, 1995.
7. Saraç A, Akar H, Kolbakır F, Keçeligil HT, Yıldız L: Karnitin ve C vitamininin reperfüzyon hasarına olan etkilerinin araştırılması. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 8(1):520-524, 2000.
8. Hartman JC: The Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of ACE Inhibitors. Ann Thorac Surg 60(3):789-792, 1995.
9. Auguet M, DeFeudis FV, Clostre F: Effects of Ginkgo biloba on arterial smooth muscle responses to vasoactive stimuli. Gen Pharmacol 13(2):169-171, 1982.
10. Ignarro LJ: Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. Circ Res 65(1):1-21, 1989.
11. Qayumi AK, Jamieson WRE, Poostizadeh A: Effects of platelet-activating factor antagonist CV-3988 in preservation of heart and lung for transplantation. Ann Thorac Surg 52(4):1026-32, 1991.
12. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW: Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. N Engl J Med 26:304(9):497-503, 1981.
13. Howard RJ, Crain C, Franzini DA, Hood CI, Hugli TE: Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukostasis and complement activation. Arch Surg 123(12):1496-501, 1988.
14. Nathan N, Mercury P, Denizot Y, et al. Effect of a paf-receptor antagonist on hemodynamics during and after cardiopulmonary bypass. J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 9(6):647-52, 1995.
15. Haramaki N, Nguyen L, Aziz T, Pocker L. Ginkgo biloba extract (EGB 761) protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by acting as an antioxidant. Advances in Ginkgo biloba Extract Research Vol. 3 Elsevier, Paris, pp: 59-68, 1994.
16. Piper PJ, Steward AG: Coronary vasoconstriction in the rat, isolated perfused heart induced by platelet-activating factor is mediated by leukotriene C4. Br J Pharmacol 88(3):595-605, 1986.
17. Piper PJ, Steward AG: Antagonism of vasoconstriction induced by platelet-activating factor in guinea pig perfused hearts by selective platelet-activating factor receptor antagonists. Br J Pharmacol 90(4):771-83, 1987.
18. Stahl GL, Lefer AM: Mechanisms of platelet-activating factor-induced cardiac depression in the isolated perfused rat heart. Circ Shock 23(3):165-77, 1987.
19. Stahl GL, Lefer DJ, Lefer AM: PAF-acether induced cardiac dysfunction in the isolated perfused guinea-pig heart. Arch Pharmacol 336(4):459-63, 1987.
20. Khuri SF, Axford TC, Garcia JP, et al: Metabolic correlates of myocardial stunning and the effect of cardiopulmonary bypass. J Card Surg 8(2 Suppl):262-70, 1993.