

Potasyumlu Soğuk Kan Kardiyoplejisine Diltiazem Eklenmesinin Miyokard Korunması Üzerindeki Etkileri

Op.Dr. Ahmet BALTALARLI, Op.Dr. Rıza TÜRKÖZ, Op.Dr. B.Hayrettin ŞİRİN, Op.Dr. Levent YILIK, Op.Dr. Cengiz ÖZBEK, Op.Dr. Ayhan AKÇAY, Dr. Banu DENGİZ, Op.Dr. Mansur ŞAĞBAN
İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

ÖZET

İskemi ve reperfüzyon hasarının önlenmesi amacıyla kardiyoplejik solüsyona kalsiyum kanal blokerleri eklenmesi, halen tartışmalı bir konudur. Bu prospektif çalışmada potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisine induksiyon fazında diltiazem ilave edilmesinin miyokard korunması üzerindeki etkileri araştırıldı.

Elektif aorta-koroner bypass cerrahisi planlanan 20 olgu rastgele seçilip, eşit sayıda iki gruba ayrıldı. Her iki grupta da soğuk kan kardiyoplejisi kullanıldı. Diltiazem grubunda, ilk doz kardiyopleji solüsyonuna induksiyon fazında 150 mikrogram/kg diltiazem eklendi. Bütün olgularda, reperfüzyonun hemen başında ve 30. dakikasında, koroner sinüs ve radyal ater kan örneklerinden yapılan ölçümlerle laktat ekstraksiyonu hesaplandı. Yoğun bakımda, postoperatif 6. ve 18. saatlerde CK-MB düzeyleri saptandı. Her iki grupta preoperatif ve erken postoperatif dönemlerde kaydedilen hemodinamik bulgular karşılaştırıldı.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diltiazem grubunda, reperfüzyonun hemen başında miyokard laktat üretiminin anlamlı olarak daha az olduğu gözlemlendi. ($p<0.01$). Reperfüzyonun 30. dakikasında hesaplanan laktat ekstraksiyonu her iki grupta birbirine yakın bulundu ($p>0.05$). Postoperatif dönemde CK-MB düzeyi kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek seyretti ($p<0.05$). Preoperatif ve postoperatif dönemde her iki grupta benzer hemodinamik bulgular saptandı.

Sonuçta potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisine diltiazem eklenmesinin iskemik zedelenmeyi ve reperfüzyon hasarını azalttığı ve miyokard korunmasında olumlu rol oynadığı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Miyokard korunması, soğuk kan kardiyoplejisi, diltiazem

İskemik arrest sırasında miyokard korunması, kalp cerrahisinin daima en önemli araştırma alanlarından birisi olmuştur. Miyokardın yeterli korunamaması, operasyon sonrası dönemde kapak replasmanı olgularında düşük kalp debisi sendromuna, koroner

bypass olgularında ise başarılı revaskülarizasyon yapılmasına rağmen perioperatif infarktüsüne neden olmaktadır (1).

Daha iyi bir miyokard korunması için iskemi sırasında hücre içi kalsiyum miktarının azaltılması amacıyla kardiyoplejik sıvı içine kalsiyum kanal blokerleri eklenmesi birçok araştırmaya konu olmuştur (4). Bu yöntemin mevcut miyokard koruma tekniklerine ek olarak ne kadar yarar sağladığı ve kullanımındaki sınırları henüz netlik kazanmamış tartışmalı konulardır ve ülkemizde bu konuda fazla çalışma yoktur. Bu çalışmada elektif koroner bypass operasyonu geçiren olgularda antegrad potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi tekniğine, induksiyon fazında bir kalsiyum kanal blokeri olan diltiazemin eklenmesinin, miyokard korunmasına olumlu katkısının olup olmadığı araştırılmıştır.

MATERYEL ve METOD

Olgular: 1994 Yılı Ocak ve Ağustos ayları arasında, İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde, aorta-koroner bypass cerrahisi gerektiren 20 olgu prospektif olarak çalışmaya alındı. Birinci derece atriyoventriküler blok saptanan, ejeksiyon fraksiyonu % 30'un altında olan, sol ana koroner arterde darlık saptanan, akut miyokard infarktüsü erken döneminde olan, (3 haftadan kısa süre içerisinde miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar) ve anjinal durumu Canadian Heart Association'a göre IV. grupta olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Geliş sırasıyla birbiri ardına çalışmaya alınan olgular rastgele olarak diltiazem ve kontrol grubu olmak üzere 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldı.

Risk faktörlerinin değerlendirilmesinde, olgularda sistolik arter basıncının 150 mmHg'dan veya diyastolik arter basıncının 95 mmHg'dan fazla olması hipertansiyon olarak kabul edildi. Ölçülen kan total kolesterol düzeyinin 230 mg/dl'i geçmesi hiperkolesterolemi olarak değerlendirildi. Tüm olguların genel özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Cerrahi teknik: Klasik median sternotomi sonrasında çı-

Alındığı tarih: 27 Ekim, revizyon 11 Aralık 1995
Yazışma adresi: Dr. Ahmet Baltalarlı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Doktorlar Cad. No.42 Denizli, Tel.: (258) 264 92 54

kan aorta ve bikaval venöz kanülasyon ile perfüzyon gerçekleştirildi. Operasyonlar orta derecede (28-30 derece santigrad) hipotermi altında uygulandı. Miyokard korunmasında başlangıçta 20 mEq/L ve idamelerde 10 mEq/L potasyumu içeren soğuk kan kardiyoplejisi ve +4 derecelik ringer laktat ile aralıklı topikal soğutma uygulandı. Kardiyoplejik sıvı aort kökü yoluyla, indüksiyonda 1000 ml bolus tarzında ve izleyen 20 dakikalık aralarla verildi. Diltiazem grubunda indüksiyon fazında 160 mikrogram/kg dozda diltiazem kardiyoplejik sıvıya ilave edildi. Sol ön inen koroner arter revaskülarizasyonunda sol intern mammarya arter, diğer koroner arterlerde safen ven grefti kullanıldı. Proksimal anastomozlar aort köküne uygulanan yan klemp ile ısıtma sırasında gerçekleştirildi.

Olgularda aortik kros klempin kaldırılmasını takiben reperfüzyonun ilk dakikasında ve 30. dakikada radial arterden ve her iki kaval kanül sinerleri sıkılarak sağ atriumdan (koroner sinüs kanından) alınan kan örneklerinde laktik asit ölçümü yapıldı ve laktat ekstraksiyonu hesaplandı (Laktat ekstraksiyonu = [(arteriel laktat - koroner sinüs laktat) / arteriel laktat] x 100). Postoperatif 6. ve 18. saatlerde CK-MB enzim düzeyleri saptandı. Her iki grupta bulunan değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Laktat ölçümlerinde Boehringer Mannheim MPR1 enzimatik kiti (normal değer = 5.7-22 mg/100ml) kullanıldı.

Her olguda sol radial arter ve sağ juguler ven yoluyla pulmoner artere yerleştirilen kateterler aracılığıyla operasyon öncesi, perfüzyondan çıkıldıktan 30 dakika sonra, yoğun bakımdaki 1., 6. ve 18. saatlerde ortalama arter basıncı, sağ atriyum basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı ve kardiyak debi ölçümleri yapıldı (OximetrikR 3 Sistem SO₂/CO Computer). Hesaplanan kardiyak indeks (CI), sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI), pulmoner vasküler rezistans indeksi (PVRI), sol ventrikül atım hacmi indeksi (LVSVI) değerleri kaydedildi. Olgularda invaziv arter ve sağ kalp içi basınçlar Hewlett-Packard 78354C hasta başı monitörleri transduser domu ve basınç hatlarıyla izlendi.

Diltiazem ve kontrol grubu olgularında preoperatif dönem

Tablo 1. Diltiazem ve kontrol grubunda çalışmaya alınan tüm olguların genel özellikleri

	Diltiazem n=10	Kontrol n=10	Toplam n=20
Yaş ort.	51.7±11.9	53.4±15.0	52.8±11.6
Cins			
Erkek	10	10	20
Kadın	-	-	-
Ortalama vücut alanı	1.68±0.09	1.73±0.1	1.71±0.07
NYHA sınıfı			
II. Sınıf	8 (%80)	9 (% 90)	17 (% 85)
III. Sınıf	2 (% 20)	1 (% 10)	3 (% 15)
Anjinal durum (CHA)			
III. Sınıf	10 (% 100)	10 (% 100)	20 (% 100)
Risk faktörleri			
Tütün kullanımı	9 (% 90)	8 (% 80)	17 (% 85)
Diabet	0 (% 0)	1 (% 10)	1 (% 5)
Hiperkolesterolemi	3 (% 30)	3 (% 30)	6 (% 30)
Hipertansiyon	4 (% 40)	3 (% 30)	7 (% 35)
Geçirilmiş MI	1 (% 10)	2 (% 20)	3 (% 15)

NYHA=New York Heart Association, CHA=Canadian Heart Association; MI=Miyokard infarktüsü, CABG=Koroner arter bypass greft

klirik ve anjiyografik bulgular, ortalama aort kros klemp zamanı, toplam kardiyopulmoner bypass zamanı, kros klemp sonrası defibrilasyon gereksinimi, operasyon sonu pompa çıkışında inotropik ilaç ve pacemaker gereksinimleri, erken postoperatif dönemde kaydedilen hemodinamik ölçümler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde Student t testi, Fisher'in ki kare ve kesin ki kare testleri kullanıldı. Parametrik değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi, p<0.05 değerleri anlamlı sayıldı.

BULGULAR

Her iki grup arasında yaş, cins, vücut alanı, preoperatif dönem angina durumu fonksiyonel kapasite ve ateroskleroz risk faktörleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Anjiyografik olarak %10'unda tek damar %65'inde iki damar, %25'inde üç damar hastalığı mevcuttu. Olguların %5'ine tekli (diltiazem grubunda %10), %55'ine ikili (diltiazem grubunda %50, kontrol grubunda %60), %35'ine üçlü (diltiazem grubunda %30, kontrol grubunda %40) ve %5'ine dördü bypass (diltiazem grubunda %10) uygulandı. Olgularda saptanan anjiyografik bulgular ve uygulanan distal anastomoz sayıları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Diltiazem ve kontrol gruplarında ortalama aort kros klemp zamanları (sırasıyla 42±15 ve 48±12 dakika) ve toplam kardiyopulmoner bypass zamanları (77±13 ve 81±16 dakika) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Kros klemp sonrası reperfüzyonun 2. dakikasında alınan kan örneklerinde diltiazem grubunda laktat ekstraksiyonu -11.3±4.7 iken kontrol grubunda bu değer -40.3±19.1 olarak saptandı (p<0.01). Reperfüzyonun 30. dakikasında alınan kan örneklerinde yapılan ölçümlerde ise diltiazem ve kontrol grupları laktat ekstraksiyonu değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05). Postoperatif dönem 6. ve 18. saatlerde alınan kan örneklerinde saptanan CK-MB seviyelerinin kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05) (Tablo-2).

Operasyon öncesinde ve operasyon sonrası 1, 6 ve 18. saatlerde ölçülen CI, SVRI, PVRI ve LVSVI değerlerinde diltiazem ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Ayrıca her iki grupta da operasyon sonrasında bu parametrelerde operasyon öncesine göre anlamlı bir değişim izlenmedi (p>0.05) (Tablo-3).

Tablo 2. Diltiazem ve kontrol gruplarında kros klemp sonrasında laktat ekstraksiyonu (laktat ekstraksiyonunun negatif değerinde bulunması laktat üretimi olarak değerlendirilmektedir) ve postoperatif CK-MB seviyeleri

	Diltiazem n=10	Kontrol n=10	P
Laktat ekstraksiyonu (%)			
2. Dakika	-11.3±4.7	-40.3±19.1	<0.01
30. Dakika	+32.1±17.3	+28.2±23.2	>0.05
CK-MB seviyesi (Unite)			
6. Saat	32±8	41±4	<0.01
18. Saat	33±5	39±6	<0.05

Diltiazem grubunda kros klempin kaldırılmasını takiben 1 olguda, kontrol grubunda ise 3 olguda ventriküler fibrilasyon nedeniyle defibrilasyon uygulandı. Diğer olguların hepsinde sinüs ritminde düzenli miyokard kontraksiyonları spontan olarak başladı. Diltiazem grubunda bir olguda ileri sinüs bradikardisi nedeniyle operasyon ertesi 2 saat süreyle pacemaker gereksinimi oldu. Diltiazem grubunda 2, kontrol grubunda 1 olgu dışında olgularda postoperatif dönemde inotrop ilaç kullanılmadı. Her iki grupta perfüzyon sonrası dönemde defibrilasyon uygulanması, pacemaker kullanımı ve inotrop ilaç gereksinimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Teknik olarak başarılı bir kalp operasyonunu takiben ameliyat sonrası dönemde izlenen mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi operasyon sırasında miyokard dokusunun yeterli derecede korunamamış olmasıdır (5). Potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi miyokard korunmasında halen yaygın olarak kabul edilen ve uygulanan bir yöntemdir. Potasyum klorid, hızlı kanallardan hücre içine sodyum girişini önler ve membran depolarizasyonunu durdurarak etkin bir kardiyopleji ve miyokard korunması sağlar. Bununla birlikte iskemik arrestin uzaması durumunda hücre membran geçirgenliğindeki değişimler ve hücre içine aşırı kalsiyum girişi sonucunda miyokard hasarı ortaya çıkabilmektedir (4,6).

Miyokarda ortaya çıkan iskemi ve reperfüzyon hasarında, kalsiyum regülasyonunun bozulması sonucu hücre içi ve mitokondrilerde kalsiyum birikmesinin rolü büyüktür. Miyokardiyal iskemi, membran geçirgenliğinin artması ve hücre içine kalsiyum girişi ile sonuçlanır. Miyokard hücresinde sarkoplazmik reti-

Tablo 3. Diltiazem ve kontrol gruplarında operasyon öncesi, sonu ve ve sonrasında saptanan hemodinamik değerler

	Preop	Postop 1. sa.	Postop 6. sa.	Postop 18. sa.
Diltiazem				
CI	2.9±0.5	3.1±0.3	3.2±0.2	3.2±0.2
SVRI	1896±362	1554±236	1690±255	1757±117
PVRI	132±45	1017±26	105±29	113±23
LVSVI	52.8±8.3	48.5±9.3	53.1±8.2	56.3±9.4
Kontrol				
CI	3.0±1.0	2.8±0.6	3.1±0.5	3.2±0.4
SVRI	1939±334	1765±200	1605±227	1661±155
PVRI	135±65	141±61	118±49	98±29
LVSVI	56.1±9.1	53.9±8.2	57.9±9.1	59.7±11.1

CI=kardiyak indeks (L.dak/m²), SVRI=sistemik vasküler rezistans indeksi (dyn. cm⁻⁵.sn/m²), PVRI=pulmoner vasküler rezistans indeksi (dyn.cm⁻⁵.sn/m²), LVSVI=sol ventrikül atmhacmi indeksi (mL/m²).

kulum iskelet kasındaki kadar geniş değildir. Bu yüzden hücre dışından hücre içine kalsiyum iyonu girişi miyokard hücresi için çok daha büyük önem taşır (2). Kalsiyum hücre içinde aktin-miyozin-ATPaz enzim sistemini aktive ederek ATP hidrolizine yol açar. ATP kritik bir seviyenin altına inince, enerji gerektiren kalsiyum ve sodyum değişimi de sağlanamaz ve kalsiyum hücre içinde birikir. Bunun sonucunda kalsiyum ve fosfat iyonları erimeyen kompleksler oluşturup mitokondri içerisinde çöker ve hücre enerji sentez etme yeteneğini kaybeder. Reperfüzyon sırasında, hücre içi kalsiyum düzeyindeki artışın sürmesi ilave miyokardiyal hasara sebep olur. Sonuçta miyokard dokusunda kas hücresinin ince ve kalın flamanları arasında bağlanmalar ve geri dönüşü olmayan doku kontraktürü (stone heart) gelişebilir. Kardiyopleji solüsyonlarının en önemli iyonu olan potasyum, kalsiyuma bağlı gelişen bu zararlı etkinin önlenmesinde yetersiz kalmaktadır (7).

Miyokard korunmasında iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde hücre içine kalsiyum girişinin önlenmesine yönelik olarak üzerinde en çok çalışılan kalsiyum kanal blokerleri diltiazem (1,3,4,8,11), nifedipin (12-14) ve verapamildir (2,6,15). Bu konuda diltiazem diğer kalsiyum kanal blokerlerine nazaran bir takım avantajlara sahiptir: 1) En az negatif inotropik ve en fazla negatif dromotropik etkiye sahip ajandır (8), 2) koroner arterler üzerine olan vazodilatasyon etkisi periferik arterler üzerine olan etkisinden daha fazladır, 3) diltiazem kullanımıyla ortaya çıkan ileti bozukluklarının verapamil ve nifedipine nazaran daha kolay gerilediği gösterilmiştir (2,8). Bu çalışmada da diltiazem kullanılan olgularda belirgin bir negatif inotropik etkiye rastlanmamış, preoperatif ve postoperatif dönemde yapılan hemodinamik ölçümlerde

(sistemik ve pulmoner arter basınçları, CI, PVRI, SVRI, LVSVI), iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Birtakım deneysel ve klinik çalışmalarda diltiazemin iskemik metabolizmayı azalttığı, enerji rezervlerinin korunmasında etkili olduğu ve sonuçta miyokarda iskemi ve reperfüzyon hasarını önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (1,8,10,16). Bu çalışmada da potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisine indüksiyon fazında diltiazem eklenmesinin miyokard korunması üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. Olgularda kros klempin hemen sonrasında alınan kan örneklerinden hesaplanan laktat ekstraksiyonu diltiazem grubunda anlamlı olarak daha az negatif bulunmuştur ($p<0.05$). Koroner sinus laktat miktarının arteriel kandan daha yüksek olması laktat ekstraksiyonunun negatif değerde bulunmasına yol açmaktadır ve negatif laktat ekstraksiyonu laktat üretimi anlamına gelmektedir. Reperfüzyonun bu erken döneminde diltiazem grubunda sistemik dolaşıma daha az laktat çıkması bu grupta daha etkin bir metabolik arrest sağlanmış olmasının iyi bir göstergesidir. Reperfüzyonun 30. dakikasında alınan kan örneklerinde ise aerobik metabolizmasının yerleşmesi sonucunda her iki grupta da benzer pozitif laktat ekstraksiyonu seviyeleri izlenmiştir. Postoperatif dönemde 6. ve 18. saatlerde alınan kan örneklerinde CK-MB düzeyleri diltiazem grubunda daha düşük bulunmuştur. Bu durum miyokarda daha az doku hasarı olduğu anlamına gelir (8,9).

Miyokard korunmasında en önemli adım, kardiyopleji ile miyokarda elektriksel ve metabolik arrestin tam olarak sağlanmasıdır. Sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümde uyarı oluşumu membrandaki sodyum iyonu hareketinden çok kalsiyum iyonu geçişine bağlıdır ve hiperkaleminin bu bölgelerde uyarı oluşmasını önleyici etkisi yoktur (1). Bu nedenle potasyum kardiyoplejisinde mikrofibril aktivitesi tam olarak engellenemez (8). Sağ atriumda arrestin tam olarak gerçekleştirilememiş olması perioperatif iskemik hasarın artmasına yol açan bir faktördür. Kalsiyum kanal blokerleri kullanıldığında operasyon sırasında atriyal aktivasyonunun baskılanması ile etkin bir arrest sağlandığı ve böylece daha etkili bir miyokard korunması elde edildiği savunulmaktadır (9).

Miyokard korunmasında kardiyoplejik sıvıya diltiazem eklenmesinin bir başka olumlu yanı da ortaya çıkan koroner dilatatör etkidir. Koroner arterlerde

ortaya çıkan dilatasyon, kardiyoplejik solüsyonun diffüz ve homojen olarak miyokarda dağılmasını sağlamakta, özellikle koroner arter hastalığında bu etki önem kazanmaktadır (3).

Ultrastrüktürel olarak yapılan bazı çalışmalarda diltiazemin iskemi sırasında ATP düzeylerini koruduğu ve hücre içinde kalsiyum birikmesini önlediği belirtilirken (4-16), iskemi-reperfüzyon döneminde, diltiazemin kalsiyum yüklenmesini yeterince önleyemediğini gösteren çalışmalar da vardır (15,17).

Miyokard korunmasında kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımını sınırlayan en önemli faktörler bu grup ilaçların negatif inotrop etkili olmaları ve kalp bloğuna yol açma riskleridir (1). Nukariya ve arkadaşları (18) yaptıkları bir çalışmada diltiazem kardiyoplejisinden sonra aort kros klempinin alınmasını takiben birinci saatte %21.7 atriyoventriküler tam blok gözlemişlerdir. Okada ve arkadaşları (19) diltiazem kardiyoplejisinden sonra zaman zaman kardiyopulmoner bypass'ın sonlandırılmasında bazı güçlüklerle karşılaştığını bildirmişler ve bunu ilacın yüksek dozda kullanılmasına bağlamışlardır. Christakis ve arkadaşları (8) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, kardiyoplejik sıvı içine konan en etkin ve güvenli diltiazem miktarının 150 mikrogram/kg olduğu ve bu dozun artırılmasıyla pacemaker gereksiniminin doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada 150 mikrogram/kg diltiazem, potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi içerisinde sadece kardiyoplejinin indüksiyon fazında uygulanmış, kardiyopleji idamelerinde ve reperfüzyon öncesinde kullanılmamıştır. Hipotermi sırasında hücre membranı lipidlerinin faz değişimine uğradığı ve kalsiyum antagonistlerinin membrana bağlanması, dolayısıyla da farmakolojik etkinliğinin azaldığı bildirilmektedir. Bu yüzden kardiyopleji idamelerinde kalsiyum kanal blokeri verilmemelidir. Kanımızca olgularımızda negatif inotropi ve kalp bloğu gibi istenmeyen etkilere rastlanılmamış olması, diğer çalışmalardan farklı olarak diltiazemin reperfüzyon periyodu öncesinde kullanılmamış olmasına ve olgu seçimine bağlıdır.

Sonuç olarak, miyokard korunmasında potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisine indüksiyon fazında diltiazem eklenmesi, iskemik metabolizmanın azaltılması, hücre enerji rezervlerinin korunması ve perioperatif iskemik hasarın azaltılmasında etkili bir yöntemdir. Sol ventrikül fonksiyonları iyi olan koroner arter hastalarında güvenle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Standeven JW, Jellinek M, Menz LJ, Kolata RJ, Barner HB: Cold blood potassium diltiazem cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:201-212
2. Balderman SC, Chan AK, Gage AA: Verapamil cardioplegia: Improved myocardial preservation during global ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:57-66
3. Vouhé PR, Helias J, Robert P, Grondin CM: Myocardial protection through cold cardioplegia with potassium or diltiazem. Experimental evidence that diltiazem provides better protection even when coronary blood flow is impaired by critical stenosis. *Circulation* 1982;65:1078-1085
4. Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG, et al: Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia: Prevention with diltiazem or trace calcium levels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:475-483
5. Buckberg GD: Myocardial protection during adult cardiac operations. A.E. Baue et al (eds). *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. London. Appleton & Lange, 1991. p.1417
6. Bolling SF, Schirmer WJ, Gott VL, Flaherty JT, Bulkley BH, Gardner TJ: Enhanced myocardial protection with verapamil prior to postischemic reflow. *Surgery* 1983;94:283-290
7. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: *Cardiac Surgery*. New York, Churchill Livingstone Inc., 1993. p.130
8. Christakis GT, Fremes SE, Weisel RD, et al: Diltiazem cardioplegia: a balance of risk and benefit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:647-661
9. Mullen JC, Khan N, Weisel RD, et al: Atrial activity during cardioplegia and postoperative arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:558-565
10. Melendez FJ, Gharagozloo F, Sun SC, et al: Effects of diltiazem cardioplegia on global function, segmental contractility, and the area of necrosis after acute coronary artery occlusion and surgical reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:613-617
11. Turgut M, Kural O, Onaran İ, et al: The effect of diltiazem on myocardial ischemia/reperfusion and erythrocyte antioxidant system. 5th International Congress of Cardiac, Thoracic and Vascular Anesthesia. Eylül 12-16, İstanbul
12. Magovern GJ, Dixon CM, Burkholder JA: Improved myocardial protection with nifedipine and potassium based cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:239-244
13. Boe SL, Dixon CM, Sakert TA, Magovern GJ: The control of myocardial calcium sequestration with nifedipine cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:678-684
14. Clark RE, Chrislieb IY, Spratt JA, et al: Myocardial preservation with nifedipine. A comparative study at normothermia. *Ann Thorac Surg* 1981;31:3-19
15. Balderman SC, Schwartz K, Aldrich J, Chan AK: Cardioplegic arrest of the myocardium with calcium blocking agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:1-9
16. Meno H, Kanaide H, Okada M, Nakamura SO: Total adenine nucleotide stores and sarcoplasmic reticular Ca transport in ischemic rat heart. *Am J Physiol* 1984;247(3 Pt 2): H380-6
17. Sultan I, Sunamori M, Suzuki A: Heart preservation: analysis of cardioprotective infusate characteristics. Membrane stabilization, calcium antagonism, and protease inhibition on myocardial viability: a biochemical, ultrastructural, functional study. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:607-618
18. Nukariya M, Hosoda Y, Kudou H, et al: Effect of nicardipine cardioplegia on AV conduction system in coronary bypass surgery. *Kyobu Geka*. 1994;47:997-1000
19. Okada K, Higami T, Ogawa K, et al: Efficacy of nicorandil on myocardial protection during coronary artery bypass grafting. A comparison with diltiazem. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1992;40:1225-1232