

# Reperfüzyon Sırasında Kullanılan Allopurinolün Miyokard Fonksiyonlarına Etkisi

Y. Doç. Dr. Halim SONCUL, Doç. Dr. Levent GÖKGÖZ, Dr. Sedat KALAYCIOĞLU, Dr. Volkan SİNCİ, Dr. Melih KAPTANOĞLU, Doç. Dr. Ali YENER, Prof. Dr. Ali ERSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

Bu çalışmada reperfüzyon solüsyonuna eklenen allopurinolün, global iskemi sonrası miyokard fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırıldı. Çalışma karşılaştırılmalı olarak izole kobay kalplerinde yapıldı. 20 adet izole kalp rastgele iki gruba ayrıldı. 20 dakikalık normotermik iskemiye takiben reperfüzyon için 2 tip solüsyon kullanıldı. 10 kalp içeren ilk gruba Krebs solüsyonu verildi; ikinci grupta ise bu solüsyona 1mmol/L allopurinol eklendi. Postiskemik dönemde kalp hızı, ventriküler kontraktilite ve kalp işi gibi miyokardiyal fonksiyonlar ve CK-MB ve LDH gibi doku enzimleri ölçülerek preiskemik değerlerle karşılaştırıldı.

Sonuç olarak reperfüzyon sıvısına allopurinol eklenmesinin postiskemik miyokard fonksiyonları ve miyokard hasarı üzerinde olumlu etki yarattığı gözlemlendi.

**Anahtar kelimeler:** Allopurinol, reperfüzyon, miyokard hasarı

Kalp ameliyatlarında oluşan reperfüzyona bağlı miyokard hasarı birçok çalışmaya konu olmuştur. Son yıllarda oksijen kökenli serbest radikallerin bu hasarda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (1,2). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, oksiradikal ürünleri inhibe edici ajanların kardiyoplejik solüsyonlara eklenmesiyle miyokard daha iyi korunabilmektedir (3,4,5).

Bu çalışmadaki amacımız bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün reperfüzyon solüsyonuna eklenmesinin, global iskemi sonrası miyokard fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

## MATERYEL ve METOD

Kalpler, 320-400 g ağırlığındaki 20 adet erkek kobaydan alındı. Hayvanlara eter anestezisi uygulandı ve 200 Ü heparin femoral venden verildi. Kalpler hızla çıkartıldı ve aortalarından kanüle edildi. Kalplerin ağırlıkları ortalama 1.5-2.5 g idi.

## Protokol

Kalpler modifiye Langendorff perfüzyon cihazına bağlanarak, 37° C'daki oksijenlenmiş Krebs-Henselait solüsyonu ile dakikada 5 ml (ortalama perfüzyon basıncı 80 mmHg) olacak şekilde perfüze edildiler. Solüsyon NaHCO<sub>3</sub> 25mmol/L, NaCl 118 mmol/L, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mmol/L, MgSO<sub>4</sub> 1.2 mmol/L, CaCl<sub>2</sub> 1.2 mmol/L, glukoz 11.1 mmol/L içermektedir. On dakikalık bir stabilizasyon periyodunu takiben kalp hızı ile ventriküler kontraktilite kaydedildi ve sağ atriumdan doku enzim düzeyi belirlemek için perfüze örnekleri alındı.

Ardından perfüzyona son verilerek kalpler durduruldu. Normotermik şartlarda (37° C) 20 dakika süreyle iskemik kalan kalplerden 10 tanesi (kontrol grubu) Krebs solüsyonuyla, diğer 10 tanesi ise 1mmol/l allopurinol içeren Krebs solüsyonu ile yeniden perfüze edilmeye başlandı. Reperfüzyonun başlamasından 10 ve 20 dakika sonra kalp hızı ve ventriküler kontraksiyonlar yeniden kaydedildi ve sol atriumdan perfüze örnekleri alındı.

## Parametreler

Postiskemik Kalp Hızı  
Kalp Hızı (%):  $\frac{\text{Postiskemik Kalp Hızı}}{\text{Preiskemik Kalp Hızı}} \times 100$

Postiskemik Kontraksiyon  
Ventriküler Kontraktilite (%):  $\frac{\text{Postiskemik Kontraksiyon}}{\text{Preiskemik Kontraksiyon}} \times 100$

Postiskemik Kalp Hızı x Postiskemik Kasılma  
Kalp İşi (%):  $\frac{\text{Postiskemik Kalp Hızı} \times \text{Postiskemik Kasılma}}{\text{Preiskemik Kalp Hızı} \times \text{Preiskemik Kasılma}} \times 100$

$$\text{Doku Enzimleri (\%)} = \frac{\text{Postiskemik Enzim Düzeyi}}{\text{Preiskemik Enzim Düzeyi}} \times 100$$

## VERİLER ve İSTATİSTİK

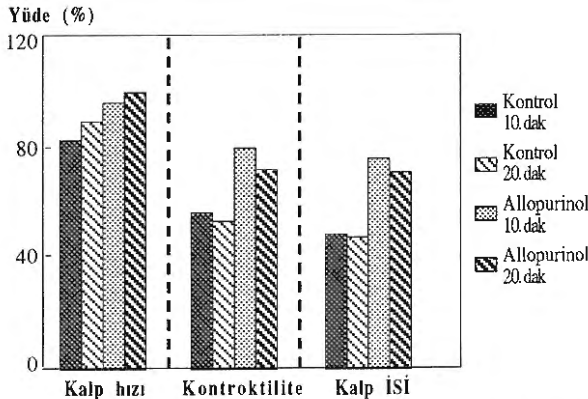
Ventriküler kontraktilite (gram) ve kalp hızı (atım sayısı/dk) isometrik güç transdüseri (UGO BASILE 7004) bir dinamometreye bağlanarak (UGO BASILE 7050) kaydedildi. İstirahat halinde 5 g'lık bir ağırlık kullanıldı. Doku enzim düzeyleri (LDH, CK-MB) Chromatest kitleri ile Technicon RA-1000 otoanalayzer kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ortalama ve standart hata kullanılarak verildi. Gruplar arasındaki fark önemliliği t-test ile saptandı. Bu işlemler için Microstat PC programı kullanıldı.

## BULGULAR

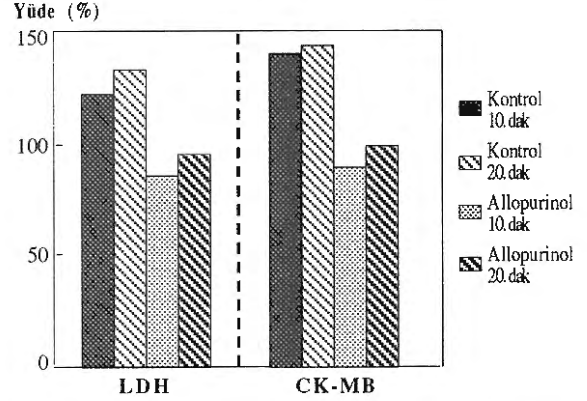
### Postiskemik Miyokard Fonksiyonları

Kontrol grubunda postiskemik dönemde 10'uncu dakikada kalp hızı preiskemik dönemin % 84.8±26.8'i, 20'inci dakikada ise % 92.1±4.2'si kadardı. Bu değerler allopurinol grubunda sırası ile % 100.2± 4.0 ve % 103.2±3.8 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1). Postiskemik ventriküler kontraktilite (grxmm) allopurinol grubunda önemli ölçüde arttı. Kontrol grubunda 10'uncu ve 20'inci dakikada bu değerler preiskemik döneme göre sırasıyla % 55.9±6.2 ve % 54.1±6.54 iken, allopurinol grubunda % 83.8±6.3 ve % 76.0±4.8 idi (p<0.05) (Şekil 1).

Postiskemik kalp işinin preiskemik döneme göre yüzde değişimi de kontrol grubuna oranla allopurinol grubunda daha yüksekti. Bu değerler 10'uncu dakikada % 78.1±5.5, 20'inci dakikada % 75.0±3.8 iken, kontrol grubunda sırasıyla % 48.9±5.8 ve



Şekil 1. İskemi sonrası miyokard fonksiyonlarındaki düzelme. Kalp işi ve ventrikül kasılması için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05).



Şekil 2. LDH ve CPK-MB konsantrasyonlarının her iki gruptaki iskemisi öncesi ve sonrası sonuçları görülmektedir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

% 48.9±5.0 idi (p<0.05) (Şekil 1, Tablo 1).

### Postiskemik Miyokard Hasarı

Postiskemik LDH konsantrasyonu preiskemik değerlere göre allopurinol grubunda önemli derecede azaldı. Bu değerler 10'uncu ve 20'inci dakikalarda preiskemik değerlerin % 86.7±10.1 ve % 94.5±9.0'u oranındaydı. Kontrol grubunda ise bunlar % 122.4±7 ve 130.7±9.2 olarak bulundu (p<0.05) (Şekil 2).

CK-MB'nin postiskemik konsantrasyon değişimleri de yine allopurinol grubunda daha düşük bulundu. Bu değerler 10. ve 20. dakikalarda sırasıyla % 89.2±10.2 ve % 96.2±11.3, kontrol grubunda ise 10. dakikada % 138.0±12.0 ve 20. dakikada % 140.9±11.7 olarak bulundu (p<0.05) (Şekil 2).

## TARTIŞMA

Süperoksit anyonu ve hidroksil radikali (OH) gibi serbest radikaller, miyokardiyal iskemisi ve diğer değişik tip hücre hasarlarından sorumlu tutulmaktadır (6,7). İskemi süresince serbest radikal oluşmasının birçok metabolik yolu vardır (8,9). Bunlardan biri ksantin oksidaz reaksiyonudur ki, burada hipoksantin ksantine, ksantin de ürik asite oksitlenir (10). Reperfüzyon başlatıldığında ortamdaki çok miktarda substrat, oksijenle oluşan ksantin oksidaz reaksiyonu sonucunda aşırı miktarda süperoksit anyonu oluşturur.

Allopurinol ksantin oksidazın kompetitif inhibitörüdür ve aldehit oksidazı ile oksipürinole çev-

Tablo 1. Deneklerin Pre ve Post iskemik dönemdeki miyokardiyal fonksiyonları

	Pre-iskemik			Post-iskemik 10. dak.				Post-iskemik 20. dak.			
	Denek no	Kalp hızı	Kasılma	Kalp hızı	%	Kasılma	%	Kalp hızı	%	Kasılma	%
K o n t r o l g r u b u	1	110	14	80	72	10	71	110	100	7	50
	2	130	20	120	92	8	40	120	92	15	75
	3	80	25	65	81	10	40	90	112	10	40
	4	120	18	100	83	12	66	100	83	10	55
	5	90	30	60	66	15	50	90	100	12	40
	6	70	23	70	100	10	43	80	114	10	43
	7	110	35	95	86	20	57	90	81	15	42
	8	100	15	110	110	10	66	100	100	10	66
	9	110	30	75	68	20	66	80	72	15	50
	10	120	20	100	83	12	66	80	67	16	80
Ort	104	23	87	84	12.7	56	94	92	12	54	
A l l o p. g r u b u	1	90	15	100	111	10	66	100	111	13	86
	2	110	20	110	100	15	75	110	100	15	75
	3	120	18	100	83	15	83	110	91	15	83
	4	90	35	120	133	30	86	110	122	25	71
	5	125	25	120	96	25	100	125	100	20	80
	6	130	15	110	84	15	100	120	92	15	100
	7	115	22	120	104	20	91	100	86	20	90
	8	85	28	100	117	20	71	100	117	20	68
	9	110	20	90	82	10	50	120	109	10	50
	10	120	30	110	92	35	116	125	104	17	57
Ort	109	22.8	108	100	19.5	83.8	112	103	17	76	

\* Kalp hızı: atım/dakika, Kasılma: grxmm, Yüzde değişim: Postiskemik değerlerin preiskemik değerlere göre yüzde değişimi.

rilir. Oksipürinol ksantin oksidazın nonkompetitif inhibitörüdür. Bu dönüşüm çok hızlı gerçekleşir. Allopürinölün yarı ömrü 1 saat, oksipürinölün yaklaşık 28 saattir (11).

Allopürinölün özellikle kardiyopleji solüsyonlarına eklenmesinin kardiyoprotektif etkisi bildirilmektedir. Myers ve ark. izole tavşan kalpleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada (12) potasyumlu soğuk kardiyopleji solüsyonuna allopürinöl eklenmesinin postiskemik miyokard fonksiyonları üze-

rinde belirgin olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir (13). Gene Tabayashi ve ark. 1991 yılında yayımladıkları çalışmalarında (14) allopürinölün preiskemik dönemde kullanılmasının iskemiye bağlı miyokardiyal hasarı azalttığı ve postiskemik miyokard fonksiyonlarında iyileşmeye neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (15).

Bizim çalışmamızda ise allopürinölün reperfüzyon periyodunda kullanılmasıyla serbest oksijen radikallerinin sadece reperfüzyon hasarı üzerindeki et-

kisinin ortaya çıkartılması amaçlanmış ve postiske-  
mik miyokard fonksiyonları üzerinde benzer bir ya-  
rarlı etki gösterip gösteremeyeceği araştırılmıştır.

İzole kalpler üzerinde yapılan bir çalışmada ksantin  
oksidaz reaksiyonuna neden olacak kadar substrat  
bulunmayacağı düşünülebilir; ancak çalışmamızın  
bulgularına göre allopürinolin iskemisi sonrası  
dönemde kullanılmasının miyokard fonksiyonları  
üzerine belirgin olumlu etkisi olduğu sonucuna  
varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Otani H, Tanaka H, Inoue T, et al: In vitro study on contribution of oxidative metabolism of isolated rabbit heart mitochondria to myocardial reperfusion injury. *Circ Res* 55:168, 1984
2. Otani H, Omoto K, Tanaka H, et al: Reperfusion injury induced by augmented oxygen uptake in the initial reperfusion period. Possible efficacy of extreme hemodilution. *J Moll Cell Cardiol* 17:457, 1985
3. Johansen J, Chiantella V, Faust K, et al: Myocardial protection with blood cardioplegia in ischemically injured hearts. Reduction of reoxygenation injury with allopurinol. *Ann Thorac Surg* 45:319, 1988
4. Stewart JR, Crute SL, Loughlin V, et al: Prevention of free radical-induced myocardial reperfusion injury with allopurinol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:68, 1985
5. Menasche P, Grusset C, Gauduel Y, et al: Enhancement of cardioplegic protection with the free-radical scavenger peroxidase. *Circulation* 74(Suppl 3): 138, 1986
6. McCord JM, Fridovich I: The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* 89:122, 1978
7. Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, Abrams GD, Lucchesi BR: Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ Res* 54:277, 1984
8. Maerson FZ, Kagan VE, Kozlov YP, Belkina LM, Arkhipenko YV: The role of lipid preoxidation in pathogenesis of ischemic damage and antioxidant protection of the heart. *Bas Res Cardiol* 77:465, 1982
9. Rao PS, Mueller HS: Lipid peroxidation and acute myocardial ischemia. In: Spitzer JJ (ed). *Myocardial injury*. Plenum Press, Newyork, 1983 pp. 341
10. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312:159, 1985
11. Elion GB, Konvesky A, Hitchings GH: Metabolic studies of allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. *Biochem Pharmacol* 15:863, 1966
12. Myers CL, Weiss SJ, Kirsh MM, Shepard BH, Schlafer M: Effects of supplementing hypothermic crystalloid cardioplegic solution with catalase, superoxide dismutase, allopurinol or deferoxamine on functional recovery of globally ischemic and reperfused isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:281, 1986
13. Chambers DJ, Braimbridge MV, Hearse DJ: Free radicals and cardioplegia: allopurinol and oxypurinol reduce myocardial injury following ischemic arrest. *Ann Thorac Surg* 44:291, 1987
14. Tabayashi K, Suzuki Y, Nagamine S, Ito Y, Sekin Y, Mohri H: A clinical trial of allopurinol (zyloric) for myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:713, 1991
15. Otani H, Engelman RM, Rousou JA, Breyer RH, Lemeshow S, Das DK: Cardiac performance during reperfusion improved by pretreatment with oxygen free-radical scavengers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:290, 1986