

Koroner Bypass Yapılan Hastalarda Trimetazidin'in İskemi-Reperfüzyon Sırasında Miyokardiyal Kontraktıl Protein Troponin T Üzerine Etkisi

Y. Doç. Dr. Bülent TÜNERİR, Y. Doç. Dr. Sadettin DERNEK, Dr. Yavuz BEŞOĞUL, Doç. Dr. Ömer ÇOLAK**, Doç. Dr. Özkan ALATAŞ**, Prof. Dr. Tuğrul KURAL, Prof. Dr. Recep ASLAN

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, **Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Bu çalışmada anti-iskemik bir ajan olan trimetazidinin (TMZ) koroner bypass yapılan olgularda, iskemik reperfüzyon sırasında miyokardiyal kontraktıl protein, Troponin T üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Koroner bypass yapılacak toplam 30 olgu çalışmaya alındı. Olguların 15'ine operasyondan önce 60 mg/gün oral yolla trimetazidin, diğer 15 olguya plasebo verildi. Olguların tümü NYHA III. ve IV. fonksiyonel sınıftaydı. TMZ grubunun 13'ü erkek, 2'si kadın ve yaş ortalaması 57,1±2,2 idi. Kontrol grubunun 10'u erkek, 5'i kadın olup yaş ortalaması 58,4±1,2 idi. Her iki grubun klinik özellikleri arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($P>0,05$). Olguların tümünden kardiyopulmoner bypass öncesi ve sonrası elde edilen serum örneklerinde kardiyak Troponin T (TnT) ve kreatin kinaz-MB (CK-MB) değerleri ölçüldü. Kardiyopulmoner bypass (CPB) öncesi her iki grupta kardiyak TnT düzeyleri 0-0,04 ng/ml arasında ölçüldü. TMZ grubunda reperfüzyondan 5 dk. sonra 1,5±0,3 ng/ml cerrahiden 12 saat sonra 1,4±0,1 ng/ml ve 24 saat sonra 0,9±0,1 ng/ml ve 48 saat sonra 0,1±0,1 ng/ml olarak ölçüldü. Kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 4,4±0,4 ng/ml, 4,8±0,7 ng/ml, 2,8±0,4 ng/ml, 2,8±0,4 ng/ml ve 0,7±0,1 ng/ml bulundu. Miyokardın iskemik durumu, aynı süreler içinde kreatin kinaz-MB (CK-MB) düzeyleri bakılarak izlendi ve TnT ölçümleriyle karşılaştırıldı. TMZ grubunda TnT değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p\pm 0,001$). Her iki grup arasında perioperatif hemodinamik ölçümlerde anlamlı fark yoktu. Sonuç olarak, koroner bypass öncesi trimetazidin ile yapılan tedavinin, iskemik-reperfüzyon sırasında kontraktıl protein yıkımını ve miyokardiyal iskemik hasarı azalttığı görülmektedir. Bu nedenle, olgularda koroner bypass öncesi trimetazidin kullanılmasının yararlı olacağı kamsındayız.

Anahtar kelimeler: Kardiyak troponin T, miyokardiyal koruma, reperfüzyon hasarı, trimetazidin.

Kardiyak cerrahide, miyokardiyal reperfüzyon hasarı, henüz tam anlamıyla çözülmemiş konulardan birisidir. Reperfüzyon hasarı postoperatif dönemde ciddi aritmiler, miyovasküler hasar, yeni nekrozlar, mekanik stanning ve düşük kardiyak debi sendromu gibi klinik durumlara neden olur. Son yıllarda, hücre biyolojisi alanında ve miyokardiyal koruma yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, hala miyokardiyal reperfüzyon hasarından tam olarak kaçınmak mümkün olmamaktadır (1).

Miyokardiyal koruma için çeşitli kardiyoplejik yöntemlerin yanısıra anti-iskemik ilaçlardan da yararlanılmaktadır. Piperazin dihidroklorid tuzu olan trimetazidine ($C_{14}H_{22}O_3N_2, 2HCl$), önemli hemodinamik değişikliklere neden olmaksızın, kardiyoprotektif etkiye sahiptir (1,2). Anti-iskemik bir madde olduğu deneysel ve klinik çalışma modellerinde gösterilmiştir (3-5).

Kardiyak troponin T miyokardiyal kontraktıl proteinlerden biridir. Miyokardiyal hücre hasarı olduğunda yıkılarak, değişen oranlarda dolaşıma salgılanır (6,7).

Bu çalışmada, preoperatif verilen trimetazidin'in iskemik-reperfüzyon sırasında miyokardiyal kontraktıl aparatüs üzerine bir etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

MATERYEL ve METOD

Açık kalp cerrahisi sırasında iskemik arrest uygulanan kalp en iyi miyokardiyal iskemik-reperfüzyon modellerinden birisidir. Bu nedenle çalışmamızı koroner bypass yapılacak olgularda yapmayı planladık. Toplam 30, iki veya üç damar hastalığı bulunan ve elektif koroner bypass yapılacak olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların tümü NYHA III. ve IV. fonksiyonel sınıfında bulunmaktaydı.

Alındığı tarih: 20 Nisan, revizyon 1 Haziran 1999
Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Bülent Tünerir, Hasan Polatkan Bulvarı No:122/A D.19 26120, Eskişehir
Tlf - Faks: (0 222) 225 0606 Email: utunerir1@akbank.com.tr
*11'inci Mediteranean Association of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Montpellier, France, Ekim, 1998 kongresinde sunulmuştur.

15 olguya kesin tanısal çalışmalar aşamasında ve operasyona hazırlama aşamasında üç hafta süreyle günde 60 mg trimetazidin oral yolla 3 eşit doza bölünerek verildi. Geri kalan 15 olguya aynı süre içinde plasebo verildi. TMZ grubunda 13 erkek, 2 kadın olup yaş ortalaması 57,1±2 yıl ve ortalama kros klemp süresi 44±1,8 dk idi. Kontrol grubunda 10 erkek, 5 kadın olgu vardı, yaş ortalaması 58,4±1,2 yıldır ve ortalama kros klemp süresi 42±2,4 dk idi. Olguların klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir, her iki grup arasında klinik özellikler açısından anlamlı farklılık yoktu (P>0,05). Her iki grupta hastahane mortalitesi görülmedi.

Operasyon Yöntemi: Tüm olgulara intratrakeal entübasyon ve fentanyl anestezisi uygulandı. Median sternotomi yoluyla ön mediastene ulaşılarak standart kardiyopulmoner bypass (CPB) tekniği ve orta derecede hipotermi (25-28°C) kullanıldı. Kardiyoplejik arrest ve miyokardiyal koruma için St. Thomas II soğuk kardiyopleji kullanıldı. Miyokardiyal revaskülarizasyon internal meme arteri (IMA) ve safena magna veni greftleri kullanılarak yapıldı. Distal anastomozlar kardiyak stand-still durumunda yapılırken, proksimal anastomozlar parsiyel kardiyopulmoner bypass altında kalp çalışırken tamamlandı.

Hemodinamik Ölçümler: Olguların tümüne standart kardiyak monitorizasyon teknikleri kullanılarak radial arterden ortalama kan basıncı, internal juguler ven yoluyla konan Schwan Ganz kateterinden santral ven basıncı, kalp debisi, kalp indeksi ve pulmoner kapiller basınçlar CPB öncesi ve sonrası 48. saate kadar kaydedildi. Kalp indeksi ölçümü için Hemopro 1 (Spectramed Inc, Oxnard, CA, USA) termodilüsyon cihazı kullanıldı.

Metabolik Ölçümler: Olgulardan CPB öncesinde ve CPB'den ayrıldıktan sonra ilk 5 dk'da (sağ atriümden) ve 12,24,48. saatlerde santral venöz yoldan kan örnekleri alındı. Bu örneklerden elde edilen serumlarda kardiyak Troponin T seviyeleri ölçüldü. Ölçümler için ELISA kit (Enzymum Test System ES 22, Boehringer Mannheim, Germany) kullanıldı. Enzim aktiviteleri devamlı monitorizasyon UV metod ve Hitachi 911 analizör kullanılarak yapıldı. Elde edilen serum örneklerinde, aynı sürelerde Kreatin kinaz- MB aktiviteleri ölçüldü. Tüm verilerin ortalama standart hataları (± SEM) hesaplandı. Her iki grubun sonuçları unpaired Student t testi ve varians analizi kullanılarak değerlendirildi. P değeri < 0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grup arasında yaş, cins, vücut yüzeyi ve ortalama kros klemp zamanı, ejeksiyon fraksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0,05), (Tablo 1).

Her iki grupta, CPB sonrası kardiyak TnT ölçümleri, CPB öncesine göre daha yüksekti (P<0,001). Preoperatif serum TnT değerleri 0-0,04 ng/ml arasında bulundu; bu da CPB öncesi olguların miyokardında taze iskemik yıkım bulunmadığını göstermekteydi.

Tablo 1. TMZ ve Kontrol grubunun klinik özellikleri. Her iki grup arasında klinik özellikler bakımından anlamlı fark yoktu p>0.05

Klinik özellikler	TMZ Grup (n=15)	Kontrol Grup (n=15)
Ortalama yaş (yıl)	57.1±2.2	58.4±1.2
Kadın/ Erkek	2/ 13	5/ 10
İki damar hastalığı	4	5
Üç damar hastalığı	11	10
Unstable anjina	3	1
Geçirilmiş MI (Q dalgalı)	4	3
Ortalama EF	0.4±2.4	0.39±3.1
EF <%35	3	2
Ameliyat öncesi LI L/dk/m ²	2.38±0.12	2.41±0.02
Greft sayısı / Hasta	2.7	2.6
Perioperatif MI (Q dalgalı)	-	-
Ortalama kros klemp zamanı (Dk)	44±1.8	42±2.4
Ortalama radial arter invaziv kan basıncı ölçümü (mmHg)	86±4	90±2

EF= Ejeksiyon fraksiyonu, CI= Kardiyak index, MI= Miyokard infarktüsü

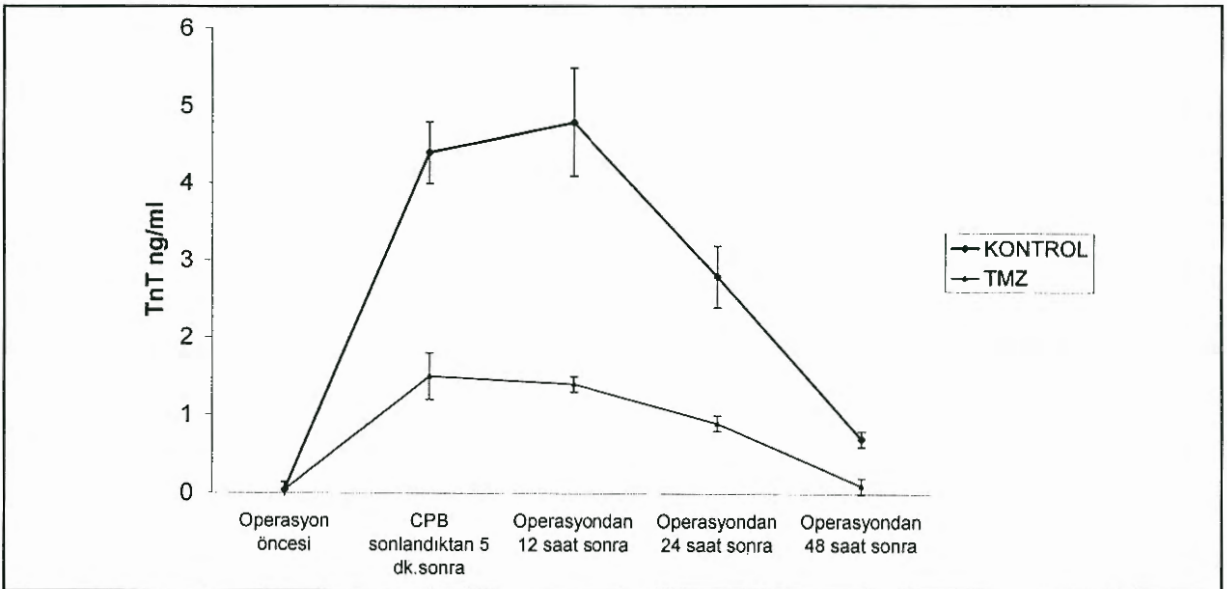
Kontrol grubunda CPB sonrası 5. dakikada ortalama serum TnT değeri; 4,4±0,4ng/ml, 12. saatte 4,8±0,7, 24. saatte 2,8±0,4 ve 48 saat sonra; 0,7±0,1 ng/ml olarak ölçüldü. Bu değerler TMZ grubunda sırasıyla; 1,5±0,3 ng/ml, 1,4±0,1 ng/ml, 0,9±0,1 ng/ml, 0,1±0,1 ng/ml olarak ölçüldü. Buna göre TMZ grubunda CPB sonrası 5. dk, 12 ve 24. saatlerde kontrol grubuna göre serum TnT değerleri anlamlı oranda düşük bulundu (P<0,001). Kontrol grubunda serum TnT değerleri CPB sonrası 12. saatte pik değere ulaşarak 24.saatte düşmeye başlarken, TMZ grubunda bu değerler CPB sonrası 5.dk'da pik değere ulaşarak kontrol grubuna göre daha erken; 12.saatte düşmeye başladı (Grafik 1).

Her iki grubun miyokardiyal iskemi-reperfüzyon durumu serum CK-MB düzeyleri ölçülerek monitörize edildi. Her iki grubun CPB öncesi ölçülen CK-MB değerleri arasında anlamlı fark yoktu (P>0,05). Kontrol grubunda CPB'den 5 dk. sonraki ortalama CK-MB değeri; 118,8±6,5 IU/L, 12 saat sonra; 111±8,3 IU/L, 24 saat sonra 84±8,5 IU/L, 48 saat sonra 37,5±2,9 IU/L olarak bulundu. TMZ grubunda bu değerler sırasıyla; 59,1±5,7 IU/L, 49,4±5,3 IU/L, 41,3±4,5 IU/L, 30,5±2,5 IU/L olarak ölçüldü (Tablo

Tablo 2. Her iki grubun ortalama serum TnT ve CK-MB ölçüm sonuçları

	Ortalama Serum konsantrasyonları			
	TMZ Grup		Kontrol Grup	
	TnT±SEM (ng/ml)	CK-MB ±SEM (ünite/L)	TnT±SEM (ng/ml)	CK-MB ±SEM (ünite/L)
Operasyon öncesi	0.03±0.1	24.7±3.1	0.04±0.1	23.9±1.5
CPB sonlandıktan 5 dk. sonra	1.5±0.3	59.1±5.7	4.4±0.4	118.8±6.5
Operasyondan 12 saat sonra	1.4±0.1	49.4±5.3	4.8±0.7	111±8.3
Operasyondan 24 saat sonra	0.9±0.1	41.3±4.5	2.8±0.4	84±8.5
Operasyondan 48 saat sonra	0.1±0.1	30±2.5	0.7±0.1	37.5±2.9

TnT= Kardiyak Troponin T CK-MB= Kreatin kinaz- MB CPB= Kardiyopulmoner bypass SEM= Ortalama standart hata



Grafik 1.

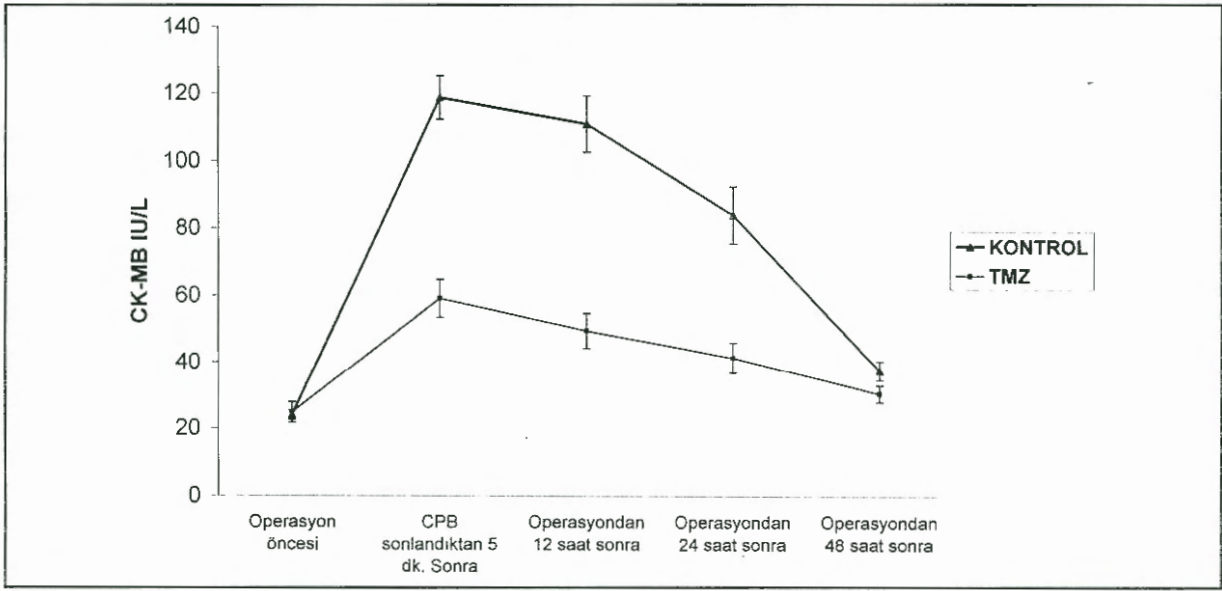
2). Buna göre TMZ grubunda CPB sonrası 5.dk, 12-24. saatlerde CK-MB düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu ($P<0,001$), (Şekil 2).

Tedavi grubunda, ortalama kalp indeksi (CI), CPB öncesi $2,38\pm0,12$ L/dk/m², CPB sonrası; $2,4\pm0,02$ L/dk/m² ölçüldü. Kontrol grubunda bu değerler sırasıyla; $2,27\pm0,07$ L/dk/m² ve $2,3\pm0,1$ L/dk/m² olarak ölçüldü. Her iki grup arasındaki CI ve ortalama arteriyel basınç değerleri (86 ± 4 mmHg- 90 ± 2 mm Hg) arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0,05$).

TARTIŞMA

Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere ve miyokardiyal koruma yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, kar-

diopulmoner bypass sırasında oluşan miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı hala açık kalp cerrahisinde en önemli problemdir (8). Reperfüzyon hasarı genellikle kendini, CBP'den dakikalar ya da saatler sonra ortaya çıkan miyokardiyal kontraktıl disfonksiyon (miyokardiyal stunning) olarak gösterir (8). Mekanizması tam açık olmamakla birlikte, reperfüzyon sendromu sırasında miyokard hücrelerinde yüksek enerjili fosfat üretimi azalır, aşırı serbest oksijen radikali ortaya çıkar, hücre membranında ve mitokondriumda kalsiyum birikmesi ve asidozis görülür (2,4). Yukarıda sayılan hücre biyokimyasındaki tüm bu olumsuzluklar sonucunda iskemik hasarın derecesiyle orantılı olarak kontraktıl aparatusta yıkım meydana gelir. Triggiani ve arkadaşları insan miyokardiyal hücrelerinde koroner cerrahi sırasında oluşan iske-



Grafik 2.

mik hasara bağlı olarak kardiyak Troponin T'nin değişen oranlarda kontraktıl aparatustan ayrılarak dolaşıma katıldığını göstermiştir (6).

Troponin T kontraktıl aparatusta bulunan bir miyofibriller proteindir. Kontraktıl aparatustan ayrılarak dolaşıma katılır. TnT miyokardiyal iskemi sonrası miyokardiyal hasardan dakikalar veya saatler sonra dolaşıma salgılanır, birkaç gün süreyle kanda ölçülebilir ve daha sonra kan seviyesi düşerek sıfır seviyesine iner. Miyokardiyal hasar olmayan kişilerin kanında kardiyak TnT bulunmamaktadır (9). Kardiyak troponin T, iskelet kaslarından farklı olarak sadece kalp kasında bulunur ve immunolojik metodlarla düz kas izoformundan ayırtdılır. Günümüzde kardiyak TnT değerlerini hazır spesifik enzim immunoessay kitler yardımıyla kolayca ölçme olanağı vardır (10). Kardiyak TnT ölçümleri miyokardiyal hasarı oldukça doğru olarak göstermede, hatta küçük miktarlardaki miyokardiyal nekrozu bile göstermede oldukça duyarlı ve spesifiktir (11).

Bir çok deneysel ve klinik çalışmada trimetazidin'in reperfüzyon sırasında anti-iskemik etkisi gösterilmiştir (12). Onun bu etkisinin metabolik yolu tam açıklanamamasına karşın çoğu raporda mitokondrielerde oksidatif strese karşı yararlı etkisi olduğu vurgulanmaktadır (13). Lavancy ve arkadaşları TMZ ile tedavi edilen kalplerde iskemi reperfüzyon sırasında ATP ve fosfokreatin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gösterdi. Buna göre TMZ yüksek enerjili fosfatların tüketimini ve asidozu azaltarak mitokondrilerdeki fosforilasyon aktivitesini desteklemektedir (14). Maridonneau TMZ'nin hücre zarını serbest oksijen radikallerinin hasarından koruduğunu gösterdi (15). Guarnieri ve arkadaşları TMZ'nin mitokondrielerde süperoksit üretimini azalttığını (16), Ruiz Meana miyokardiyal iskemik rigor ve kontraktürden koruduğunu bildirmişlerdir (17).

Bu çalışmada biz, TMZ'nin miyokardiyal kontraksiyon mekanizmasını oluşturan kontraktıl aparatustan ayrılarak dolaşıma katılır. TnT miyokardiyal iskemi sonrası miyokardiyal hasardan dakikalar veya saatler sonra dolaşıma salgılanır, birkaç gün süreyle kanda ölçülebilir ve daha sonra kan seviyesi düşerek sıfır seviyesine iner. Miyokardiyal hasar olmayan kişilerin kanında kardiyak TnT bulunmamaktadır (9). Kardiyak troponin T, iskelet kaslarından farklı olarak sadece kalp kasında bulunur ve immunolojik metodlarla düz kas izoformundan ayırtdılır. Günümüzde kardiyak TnT değerlerini hazır spesifik enzim immunoessay kitler yardımıyla kolayca ölçme olanağı vardır (10). Kardiyak TnT ölçümleri miyokardiyal hasarı oldukça doğru olarak göstermede, hatta küçük miktarlardaki miyokardiyal nekrozu bile göstermede oldukça duyarlı ve spesifiktir (11).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; her ne kadar etki mekanizması tam olarak açıklanmış değilse de, TMZ'nin perioperatif hemodinamikleri etkilemeksizin, insan miyokardiyasında iskemi-reperfüzyon sırasın-

da kontraktıl protein yıkımını azaltarak kontraktıl aparatı korumada yararlı etkiye sahip olduğu görüldü. Bu nedenle trimetazidin'inin açık kalp cerrahisi öncesi kullanılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Harpey C, Clauser P, Labrid C, Freyria J L, Poirier JP: Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. Cardiovascular Drug Reviews 1988;6:292-312
2. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al: Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina comparison with propranolol in patients with stable angina. Br J Clin Pharmacol 1994;37: 279-88
3. Lavanchy N, Martin J, Rossi A: Anti-ischemic effects of trimetazidine; ³¹P-NM5 spectroscopy in isolated rat heart. Arch Intern Pharmacodyn Ther 1987;286:97-110
4. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbrancht C, Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. Eur Heart J 1992; 13:1109-15
5. Bricaud H, Brottier L, Barat J L, Combe C, Bousens B, Bonnet J: Cardioprotective effect of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. Cardiac Drugs and Therapy 1990; 4 (Suppl.4) : 861-5
6. Triggiani M, Simeone F, Gallorini C, et al: Measurement of cardiac troponin T and myosin to detect perioperative myocardial damage during coronary surgery. Cardiovasc Surg 1994;2: 441-5
7. Tokgözođlu L, Oram E, Aytemir K, et al: Akut miyokard infarktüsü tanısında Troponin T. Türk Kardiyol Dern Arş. 1994;22: 12-5
8. Aslan R, Tünerir B, Dernek S, et al: The factors ef-

fecting complement activation in open heart surgery. J Cardiovasc Surg 1992;33: 754-60

9. Mair P, Mair J, Seibt I, et al: Cardiac troponin T : a new marker of myocardial tissue damage in bypass surgery. J Cardiothorac. Vasc Anesth 1993; 7: 674-8

10. Katus H A, Loser S, Hallermayer K, et al: Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T Clin Chem 1992;38:386-93

11. Mair J, Dienstl F, Puschendorf B: Cardiac troponin T in diagnosis of myocardial injury. Crit Rev Clin Lab Sci 1992; 29; 31-57

12. Fabiani J N, Ponzio O, Emerie I, et al: Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. J Cardiovasc Surg 1992; 33: 486-91

13. Veitch K, Maisin L, Hue L: Trimetazidine effects on the damage to mitochondrial functions caused by ischemia and reperfusion Am J Cardiol 1995; 76: 25-30

14. Lavanchy N, Martine J, Rossi A: Trimetazidine preservation of the energy potential of the myocardium during ischemia and reperfusion. Phosphorus NMR spectroscopy study of the isolated heart. Presse Med 1986; 15: 1758-61

15. Maridonneau-Parini I, Harpey C: Trimetazidine protects the human red blood cell against oxygen free radical damage. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 818-9

16. Guarnieri C, Finelli C, Zini M, Muscari C: Effects of trimetazidine on the calcium transport and oxidative phosphorylation of isolated rat heart mitochondria. Basic Res Cardiol 1997; 92: 90-5

17. Ruiz -Meana R M, Garcia-Dorado G D, Julia M, Gonzales MA, Inserte J, Soler-Soler J: Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes. Cardiovasc Res 1996; 32: 587-92.