

“Diltiazem” Eklenmiş Soğuk Kan ve Ilık Kan Kardiyoplejisinin Miyokard Korunmasına Etkileri (Klinik Çalışma)

Dr. Hafize YALINIZ¹, Dr. Acar TOKCAN¹, Dr. Handan ZEREN², Dr. Tümer ULUS¹, Dr. Bülent KISACIKOĞLU¹, Dr. M. Şah TOPÇUOĞLU¹, Dr. Hakan POYRAZOĞLU¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ADANA

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ADANA

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada soğuk kan kardiyoplejisinin indüksiyon dozuna eklenen “diltiazem”in ve (indüksiyon dozuna diltiazem eklenmiş) ılık kan kardiyoplejisinin açık kalp ameliyatı yapılan hastalarda miyokardiyal reperfüzyon hasarına etkilerinin olup olmadığı biyokimyasal ve morfolojik olarak araştırılmıştır.

YÖNTEM : Koroner bypass ameliyatı uygulanan 30 hasta, uygulanan kardiyopleji metoduna göre, üç grupta incelendi: Grup I: soğuk kan kardiyoplejisi uygulanan 10 hastadan, Grup II: soğuk kan kardiyoplejisinin indüksiyon dozuna 150 µg/kg diltiazem eklenmiş 10 hastadan ve Grup III: indüksiyon dozuna 150 µg/kg diltiazem eklenmiş ılık kan kardiyoplejisi uygulanan 10 hastadan oluşmaktadır. Miyokardiyal hücre hasarının araştırılmasında postoperatif 3-96. saatlerde serum CK-MB seviyeleri ve “cross clamp”ın 20.dakikasında ve reperfüzyonun 30.dakikasında sol ventrikül ön yüzünden alınan miyokard örneklerinde ultrastrüktürel değişiklikler kullanılmıştır.

SONUÇLAR: Grup I'e göre Grup II ve Grup II'de serum CK-MB değerleri normal seviyelere daha erken dönmüş ultrastrüktürel değişiklikler daha hafif olmuştur.

YORUM: Serum CK-MB seviyeleri ve ultrastrüktürel bulgulara dayanarak; soğuk kan kardiyoplejisinin indüksiyon dozuna eklenen diltiazem’in ve (indüksiyon dozuna diltiazem eklenmiş) ılık kan kardiyoplejisinin açık kalp cerrahisinin global iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde miyokard hasarının oluşumunun önlenmesinde etkili oldukları sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Diltiazem, Kardiyopleji, Reperfüzyon hasarı.

GİRİŞ

Açık kalp cerrahisinde miyokard hasarına yol açan iki faktör “cross clamp” (kros klemp) süresince anaerobik metabolizma sonucu oluşan *iskemik hasar* ve kros klempin kaldırılmasını takiben oluşan *reperfüzyon hasarıdır*.

Global iskemi süresince iyi korunmamış miyokardda reperfüzyon sırasında yapısal, biyokimyasal, elektriksel ve mekanik patolojiler gelişmekte, buna bağlı olarak reversibl sistolik ve diastolik disfonksiyon ile karakterize “stunning”

den “stone heart”a kadar değişen bozukluklar ortaya çıkabilmektedir¹⁻⁹

Kros klemp süresince miyokardı iskemik hasardan korumak (oksijen gereksinimini minimuma indirebilmek) için uygulanan üç ana prensip; kardiyopleji uygulaması ile sağlanan diastolik arrest, dekompresyon ve hipotermi uygulamalarıdır¹⁰. Soğuk kristaloid kardiyopleji metabolik ihtiyacı azaltmakla beraber yeterli koruma sağlamamaktadır. Buna karşılık diastolik

arrest sırasında aerobik metabolizmayı koruyan kan kardiyoplejisinin kristaloid kardiyoplejiye üstünlüğü tespit edilmiş ve intermittent *soğuk kan kardiyoplejisi* miyokardın iskemik hasardan korunması için köşe taşı olmuş ise de¹¹⁻¹⁵, kan kardiyoplejisinin ısıya bağımlı olduğu ve etkisinin en iyi 37°C'de görüldüğü, daha düşük derecelerde koruyucu etkinin azaldığı¹³, soğuk kan kardiyoplejisi sonrası miyokardın toparlanmasının geciktiği bildirilmiştir¹².

Diğer taraftan normotermik şartlarda (37 °C) uygulanan *sıcak kan kardiyoplejisi* ile sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi olduğu bildirilmiş ise de¹⁶ miyokard metabolizmasının hızlı, oksijen ihtiyacının yüksek oluşu, serebral ve renal komplikasyon riski ve kardiyopleji perfüzyonunun sürekli olma zorunluluğu gibi dezavantajları söz konusudur¹⁰. İntermittant 28-30°C'da *ılık kan kardiyoplejisi* hipoterminin avantajları yanında miyokarda aerobik metabolizmanın devamını sağlayan bir metod olarak öne sürülmüş ve kabul görmüştür^{10,17-19}.

Reperfüzyon fenomeninde, ise, subendokardiyumda en belirgin olmak üzere, reversibl ve irreversibl subsellüler (ultrastrüktüel) değişiklikler rol oynamaktadır^{5,20,21}. Reperfüzyon hasarının oluşmasında lipit peroksidasyonu yolu ile hücre membranında bozukluklara sebep olan *serbest oksijen radikalleri* yanında²²⁻²⁴ *kalsiyum iyonunun da (Ca⁺⁺)* anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Artan zar permeabilitesi nedeni ile iskemi süresince miyosit içerisine giderek artan miktarda giren Ca⁺⁺ miktarı reperfüzyonla birlikte hızlanmakta ve hücre içerisine massif Ca⁺⁺ geçişine ve birikimine ve ultrastrüktüel değişikliklere yol açmaktadır^{2,5,7,22,25-29}. Buradan hareketle miyokardı reperfüzyon hasarından korumak amacı ile uygulanan çeşitli yöntemler arasında hücre içerisine kontrolsüz Ca⁺⁺ akımını önlemeye yönelik çeşitli yöntemler uygulanmıştır³¹⁻³³. Bu çerçevede içerisinde *kalsiyum kanal blokerleri* ile 1970'li yılların sonlarından itibaren yapılan deneysel çalışmalar³⁴⁻³⁷ ve klinik uygulamalar³⁸⁻⁴¹

reperfüzyon hasarının önlenmesi konusunda ümit verici olmuştur.

Bu çalışmada soğuk kan kardiyoplejisi referans alınarak kardiyoplejinin indüksiyon dozuna eklenen *diltiazemin* ve *ılık kan kardiyoplejinin* miyokard korunmasındaki etkinlikleri biyokimyasal ve ultrastrüktürel olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Aralık 1997-Mart 1998 ve Mart 1998-Haziran 2000 tarihlerinde elektif aorto-koroner bypass cerrahisi uygulanan 30 hastada yapılmıştır. Çalışma için hastalar bilgilendirilmiş ve Ç.Ü.Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 1997/Toplantı 5, Karar No 12 sayılı onayı alınmıştır.

Çalışmaya alınan 30 hastada kronik stabil anjina mevcut olup, Canadian Sınıflandırması'nda 1. ve 2. grupta yer almaktaydılar. Ameliyattan önceki son 3 ay içinde miyokard infarktusü geçirmiş olanlar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, serebro vasküler hastalık v.b. gibi yandaş hastalığı bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

30 hasta rastgele üç eşit gruba ayrılmıştır:

Grup I: sadece soğuk kan kardiyoplejisi (8-15°C) uygulanan 10 hasta,

Grup II: soğuk kan kardiyoplejisinin indüksiyon dozuna 150 µgr/kg diltiazem eklenen 10 hastadan oluşmaktadır.

Grup III: ılık kan kardiyoplejisi (28-30 °C) uygulanan ve indüksiyon dozuna 150 µgr/kg diltiazem eklenen 10 hasta.

Kardiyopleji protokolü

Soğuk Kan kardiyoplejisi: Hastalar 28°C'a kadar soğutuldu. Kross klemp takiben içerisnde 25-30mEq/L KCl bulunan 8-10 °C hasta kanı aort kökünden 5 dakika süre ile 300 ml/dakika hızla verildi. (İndüksiyon dozu)Kardiyak arrest süresince 20 dakika ara ile aort kökünden içerisinde 10-15 mEq/L KCl bulunan 8-10 °C hasta kanı 150 ml/dak. Hızla 3 dakika süre ile verildi (İdame dozu).

Kross klemp kaldırılmadan hemen önce içerisinde 8-10 mEq/L bulunan izotermik ısıda

hasta kanı 3 dakika süre ile 200 ml/dak. hızla verildi (Terminal doz).

Ilık kan kardiyoplejisi: Hastalar 28 °C'a kadar soğutuldu. Soğuk kan kardiyoplejisi protokolünde belirtilen konsantrasyonlarda KCl ihtiva eden hasta kanı induksiyon ve idame dozlarında 28-30 °C'ta (iliak kan kardiyoplejisi), terminal dozda izotermik ısıda verildi.

Grup II'de soğuk kan kardiyoplejisinin, grup III'de ılık kan kardiyoplejisinin induksiyon dozlarına 150 µgr/kg "diltiazem" eklenmiştir. (Diltiazem: Diltiazem, liyofilize, enjektabl-Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, Mecideyköy-İstanbul)

Kreatinin fosfokinaz-Maskel Brayn (CK-MB) enzim ölçümü: Enzim ölçümü için her üç gruptan aşağıdaki periyotlarda alınmıştır (Ölçüm spektrofotometre ile yapılmış olup normal değerler 0-15 IU/L'dir).

Preoperatif (Anestezi induksiyonundan hemen önce)

	; T ₁
Postoperatif 3.saat	; T ₂
Postoperatif 6.saat	; T ₃
Postoperatif 18.saat	; T ₄
Postoperatif 24.saat	; T ₅
Postoperatif 48.saat	; T ₆
Postoperatif 96.saat	; T ₇

Miyokard biyopsileri; her üç grupta sol ventrikülün anterior yüzünden Tru-Cut biyopsi iğnesiyle ;

A) Kardiyopulmoner bypass öncesi,

B) Aortik kros klempin 20.dakikasında,

C) Reperfüzyonun 30.dakikasında olmak üzere üç evrede alınmış olup Grup I'e ait biyopsiler A₁, B₁, C₁, Grup II'ye ait biyopsiler A₂, B₂, C₂, Grup III'e ait biyopsiler A₃, B₃, C₃ olarak değerlendirilmiştir.

Elektron Mikroskopisi İncelenmesi:

Elektron mikroskopi için alınan örnekler Karnovsky fiksatifinde en az 1 saat tespit edildi. 0.1 M Cacodylate buffer ile yıkandıktan sonra bufferli osmium tetroksid solusyonunda postfiksasyon uygulandı. Etanol ile dehidrate edilen dokular epona gömüldü. Önce 1 mikronkalınlığında kesitler alınarak *Toulidine -blue* (T-B) ile boyandı. Işık mikroskopunda incelendi. İşaretlenen örneklerden

EM incelem için *Reichert OMU 3 ultra mikrotom*yla 500 A° kalınlığında kesitler 200-300 gözenekli bakır gridlerde toplandı ve % 70 lik etil alkolde doymuş uranil asetat ve Reynolds'un kurşun sitrat (lead citrate) solusyonlarıyla boyandı. Boyanan kesitler ZEISS E.M.900 elektron mikroskopuyla incelendi ve fotoğraflandı.

Sonuçların değerlendirilmesi: İstatiksel analizde değerler aritmetik ortalama "± standart sapma" olarak verildi. Grup içi karşılaştırmalarda "paired student t testi" grupları arası karşılaştırmalarda "unpaired student t testi" kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak seçilmiştir.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri: Grup I 9 erkek, 1 kadın hastadan oluşurken Grup II 8 erkek, 2 kadın; Grup III 7 erkek, 3 kadından oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları Grup I'de 56.4±10, Grup II'de 54.4±9.2, Grup III'de 58.6±71 olup gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel fark yoktu (p>0.05) (Tablo I). Preoperatif dönemde hastaların tümü uzun etkili oral nitrat preparatları kullanmaktaydılar. Hastaların koroner anjiyografileri retrospektif olarak incelendiğinde koroner arter lezyonunun; Grup I'de ortalama 2,8, Grup II'de 2,7, Grup III'de 2,8 olduğu saptandı. İstatiksel olarak gruplar arasında hasta koroner arter sayısı itibarıyla anlamlı fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo 1).

Operatif Bulgular: Aortik kross klemp süresi; Grup I'de 53,7±13,6 dakika. İken Grup II'de 58,5±9,3, Grup III'de 65,1±4,0 dakika olup fark istatistiksel olarak anlamsız idi (p>0,05). Total perfüzyon süresi Grup I'de 88,7±21,2 dakika, Grup II'de 105,2±14,9 dakika Grup II'de 100.1±12.0 dakika olup fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p>0.05). (Tablo 2). Distal anastomoz sayıları Grup I'de 3.2±0.3, Grup II'de 3.3±0.5, Grup III'de 3.1±0.3 idi (p>0.05). Defibrilasyona ihtiyaç gösteren hasta sayısı Grup I'de 7, Grup II ve Grup III'de 6 idi. Pacemaker ihtiyacı olan hasta sayısı; Grup I'de ve Grup II'de 1 Grup III'de 2 dir.

Tablo 1. Üç Gruba Ait Preoperatif Özellikler.

	Grup I (n: 10)	Grup II (n: 10)	Grup III (n: 10)	P
Cinsiyet (E/K)	9/1	8/2	7/3	>0.05
Yaş	56.4 ±10.0	54.4±7.2	58.6±7.1	>0.05
Geçirilmiş MI	2	3	2	>0.05
Koroner arter lezyonu	2/8 (2.8)	3/7 (2.7)	2/8 (2.8)	>0.05
Kullanılan ilaç (Nitrat)	10	10	10	>0.05

Tablo 2. Üç Gruba Ait Operatif Bulgular.

	Grup I (n:10)	Grup II (n:10)	Grup III (n:10)	P
Aortik kross klemp süresi(dak.)	53.7 ± 13.6	58.5 ± 9.3	65.1±4.0	>0.05
Total perfüzyon süresi (dak.)	88.7±21.2	105.2±14.9	100.1±12.0	>0.05
Distal anastomoz sayısı	3.2±0.3	3.3±0.5	3.1±0.3	> 0.05
Defibrilasyon	7	6	6	>0.05

Kreatin fosfokinaz (CK-MB) değerleri: Her üç gruba ait preoperatif (T₁) ve postoperatif 3-96.saatlerde ölçülen serum CK-MB değerleri (T₂-T₇) Tablo III'de görülmektedir. Grup I'de postoperatif (3-96. saatlerde yapılan) CK-MB değerleri bütün ölçümlerde (T₂-T₇) preoperatif değerlere göre (T₁) anlamlı olarak yüksektir

(p<0.05). Grup II'de de benzer şekilde T₂-T₇ ölçümleri T₁'den anlamlı olarak yüksek olmakla beraber, 96. saatte ölçülen (T₇)CK-MB seviyesi T₁ düzeyine yakın olarak bulunmuştur. (p=0.03). Grup III de ise CK-MB seviyesi 96.saatte (T₇) preoperatif (T₁) seviyesine dönmüş olup aradaki fark anlamsızdır. (P>0.05). (Tablo 3).

Tablo 3. Her Üç Gruba Ait Preoperatif (T₁) ve Postoperatif 3.-96.Saatlerde Ölçülen (T₂ - T₇) Serum CK-MB Değerleri.

	Grup I (n:10) CK-MB (IU/L)	Grup II (n:10) CK-MB (IU/L)	Grup III (n:10) CK-MB (IU/L)
T ₁	11.8±1.5	11.9±1.1	11.8
T ₂	57.3±5.5 (T ₁ -T ₂ ;p<0.05)	51.2±2.2 (T ₁ -T ₂ ;p<0.05)	36.4±7.6 (T ₁ -T ₂ ;p<0.05)
T ₃	67.8±4.1 (T ₁ -T ₃ ;p<0.05)	57±3.2 (T ₁ -T ₃ ;p<0.05)	49.4±2.5 (T ₁ -T ₃ ;p<0.05)
T ₄	64.2±1 (T ₁ -T ₄ ;p<0.05)	48.7±2.3 (T ₁ -T ₄ ;p<0.05)	41.9±1.6 (T ₁ -T ₄ ;p<0.05)
T ₅	55.3±3.0 (T ₁ -T ₅ ;p<0.05)	44.9±2.5 (T ₁ -T ₅ ;p<0.05)	31.4±3.7 (T ₁ -T ₅ ;p<0.05)
T ₆	35.2±2.3 (T ₁ -T ₆ ;p<0.05)	30.1±1.6 (T ₁ -T ₆ ;p<0.05)	21.9±2.1 (T ₁ -T ₆ ;p<0.05)
T ₇	20.3±1.7 (T ₁ -T ₇ ;p<0.05)	14.2±2.3 (T ₁ -T ₇ ;p = 0.03)*	11.6±1.5 (T ₁ -T ₇ ;p = 0.07)**

[T₁ preoperatif ,T₂-T₇ sırası ile postoperatif 3.,6.,18.,24.,48. ve 96. saatlerde serum CK-MB değerlerini göstermektedir]

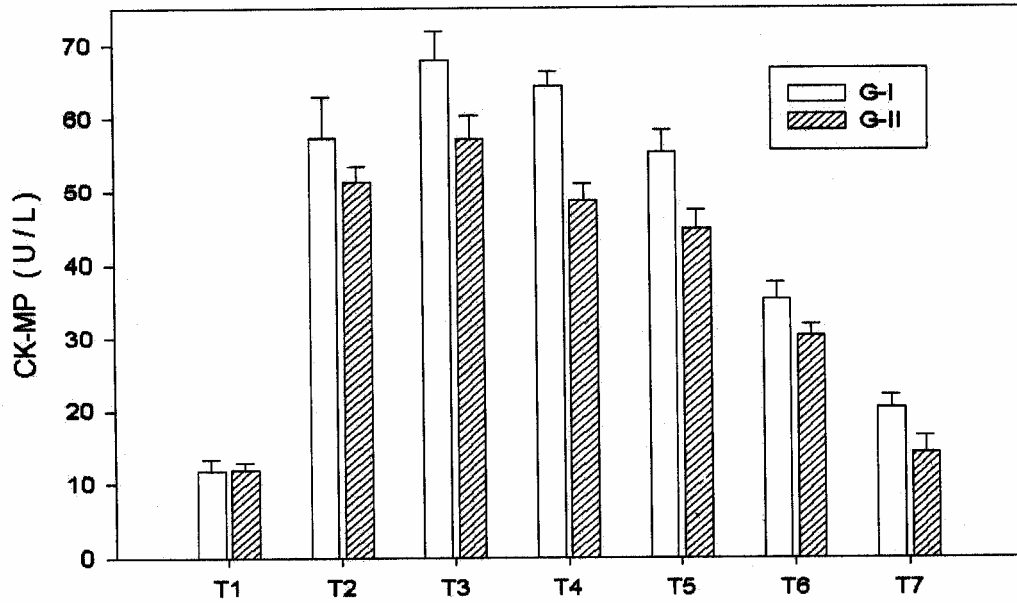
(*) Grup II'de serum CK-MB seviyesi 96. saatte (T₇),preoperatif (T₁) değerine yakın olmakla beraber aradaki fark anlamlıdır(p<0.05).

(**))Grup III'de serum CK-MB seviyesi 96. saatte (T₇),preoperatif (T₁) düzeyine dönmüştür(p>0.05).

Tablo 4. Grup I ve Grup II'ye ait preoperatif (T₁) ve postoperatif 3.-96. saatlerde serum CK-MB değerlerinin (T₂-T₇) karşılaştırması.

	Grup I (n:10) CK-MB (IU/L)	Grup II (n:10) CK-MB (IU/L)	P
T ₁	11.8±1.5	11.9±1.1	>0.05
T ₂	57.3±5.5	51.2±2.2	<0.05
T ₃	67.8±4.1	57±3.2	<0.05
T ₄	64.2±1	48.7±2.3	<0.05
T ₅	55.3±3.0	44.9±2.5	<0.05
T ₆	35.2±2.3	30.1±1.6	<0.05
T ₇	20.3±1.7	14.2±2.3	<0.05
T ₂ -T ₇ (ort.)	50.0±3.1	41.0±1.8	<0.05

[T₁ preoperatif, T₂-T₇ sırası ile postoperatif 3.,6.,18.,24., 48. ve 96. saatlerde serum Ck-MB değerlerini göstermektedir.]

**Grafik 1. Grup I ve Grup II'ye ait preoperatif (T₁) ve postoperatif (T₂ -T₇) serum CK-MB değerleri [T₁ preoperatif,T₂-T₇ sırası ile postoperatif 3., 6.,18., 24., 48. ve 96. saatlerde serum CK-MB değerlerini göstermektedir.]**

Grup I ve Grup II preoperatif serum CK-MB değerleri (T₁) karşılaştırıldığında gruplar arasında belirgin farklılık olmadığı (P>0,05) ancak postoperatif 3-96. saatlerdeki CK-MB seviyelerinin iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği (P<0,05) ortalama T₂-T₇ değerleri Grup I'de 50.0±3.1 iken Grup II de 41.0±1.8 IU/L olduğu tespit edilmiştir (Tablo IV, Grafik 1).

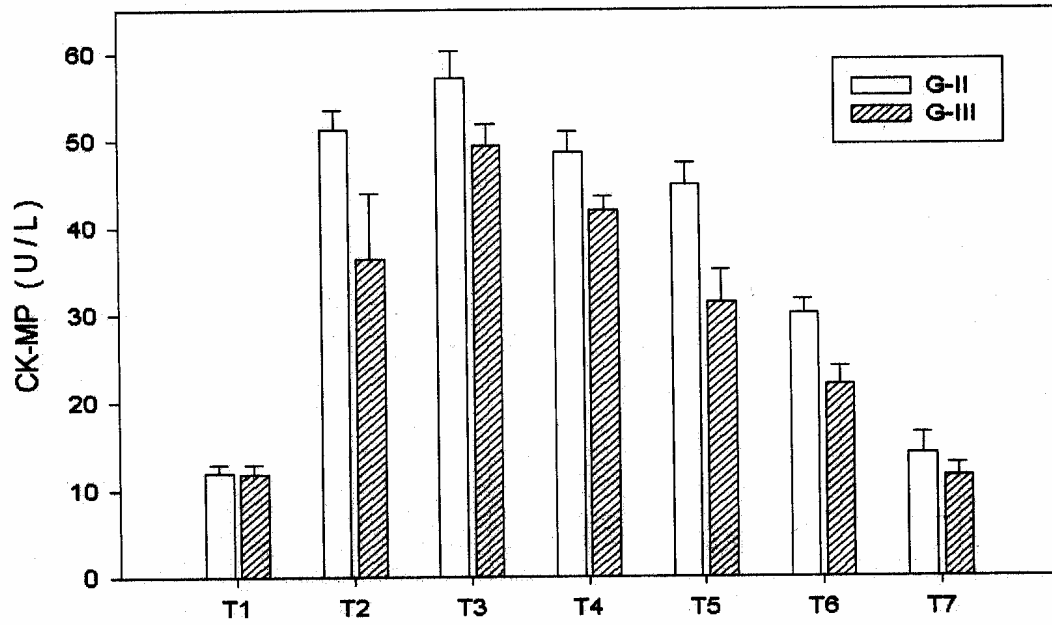
Benzer şekilde Grup II ve Grup III'e ait

preoperatif (T₁) ve postoperatif (T₂-T₇) serum CK-MB değerleri karşılaştırıldığında T₁ değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0.05) buna karşılıklı T₂-T₇ değerlerinde iki grup arasında önemli farklılık olduğu görülmüştür (p<0.05). T₂-T₇ değerlerinin ortalaması Grup II de 41.0±1,8 IU/L ile bu değer Grup III de 32.1±3,1 IU/L'dir. (Tablo 5, Grafik 2).

Tablo 5. Grup II ve Grup III'e ait preoperatif (T₁) ve postoperatif 3.-96. saatlerde serum CK-MB değerlerinin (T₂-T₇) karşılaştırılması.

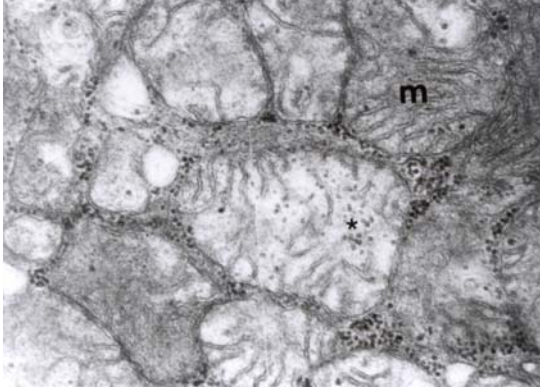
	Grup II (n:10) CK-MB (IU/L)	Grup III (n:10) CK-MB (IU/L)	P
T ₁	11.9±1.1	11.8±1.1	>0.05
T ₂	51.2±2.2	36.4±7.6	<0.05
T ₃	57±3.2	49.4±2.5	<0.05
T ₄	48.7±2.3	41.9±1.6	<0.05
T ₅	44.9±2.5	31.4± 3.7	<0.05
T ₆	30.1±1.6	21.9±2.1	<0.05
T ₇	14.2±2.3	11.6±1.5	<0.05
T ₂ -T ₇ (ort.)	41.0±1.8	32.1±3.1	<0.05

[T₁ preoperatif T₂-T₇ sırası ile postoperatif 3.,6.,18.,24.,48., ve 96. saatlerde serum CK-MB değerlerini göstermektedir.]

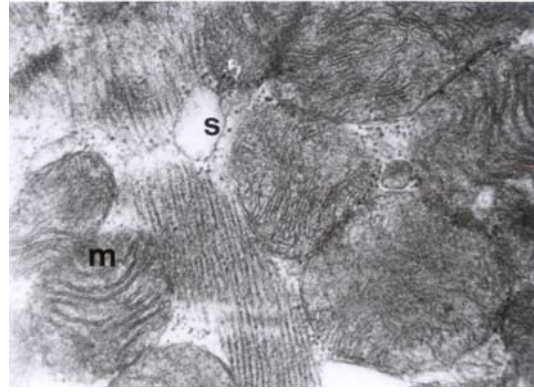
**Grafik 2. Grup II ve Grup III'e ait preoperatif (T₁) ve postoperatif (T₂-T₇) serum CK-MB değerleri [T₁ preoperatif, T₂-T₇ sırası ile postoperatif 3., 6.,18., 24., 48. ve 96. saatlerde serum CK-MB değerlerini göstermektedir.]**

Ultrastrüktürel Değişiklikler (Elektron Mikroskopi Bulguları): Her üç gruba ait kardiyopulmoner bypass öncesi alınan miyokard biyopsilerinin (A₁,A₂,A₃) incelenmesi sonucu, mitokodriyumlar, çekirdek ve sarkoplasmik retikulumun ve myofibriler yapıların normal görünümde olduğu gözlenmiştir. Mitokondrilerde matrisiyal granüller yanında elektrodensitenin

korunmuş olduğu, kristaların bazılarında çok hafif düzensizleşme olduğu tespit edilmiştir. Sarkoplasmik retikulumun bazı liflerde normal, bazılarında ise hafif dilate olduğu, kas liflerinde normal miktarda glikojen partikülleri lipofuksin pigmenti bulunduğu dikkat çekmiştir (Şekil 1a ve Şekil 1b).



(a)

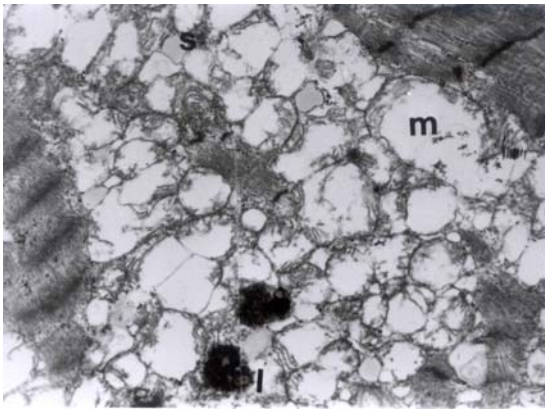


(b)

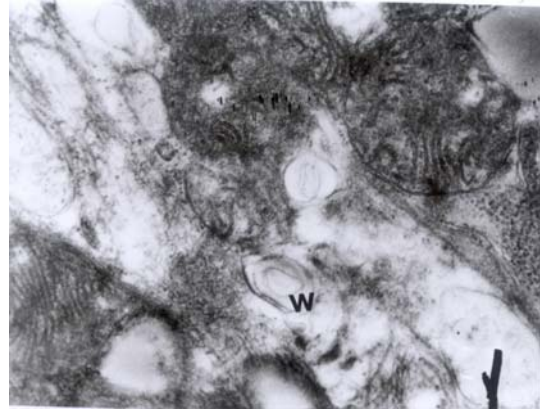
Şekil 1. Kardiyopulmoner bypass öncesi ultrastrüktürel miyokardial bulgular (A₁ ve A₂): Elektrodansitesi korunmuş düzenli kristallar içeren normal yapıda mitokondriler(m), sarkoplasmik retikulumda hafif dilatasyon (s) ve düzenli miyofibriller görülmektedir. 60.000 büyütmede matrisiyal granüllerde artış dikkati çekmektedir(*)
[Uranyl asetat –kurşun sitrat; (a) x30.000, (b) x 60.000]

Kross klempin 20 dakikasında Grup I den alınan biyopsilerde(B₁) ultrastrüktürel olarak; mitokondrilerde şişme ve parçalanma, düzensizleşme ve elektrodansitede azalma, matrisiyal granüllerde kaybolma, mitokondriler arasında lipofuskin pigmenti myofibrillerde düzensizlik, sarkoplasmik retikulumda belirgin dilatasyon aşırı dejenerasyonu sonucu oluşan membranöz whorl yapılar gözlenmiştir (Şekil 2a ve

Şekil 2 b). Kross klempin 20.dakikasında Grup II ve Grup III den alınan biyopsilerde ise (B₂ ve B₃) birbirine benzer bulgular tespit edilmiş; ultrastrüktürel olarak mitokondrilerde şişme, kristallerde yer yer korunma,/ yer yer düzensizlik, matrisiyal granüllerde azalma ve lipofuksin pigment birikimi gözlenmiş sarkoplasmik retikulumda şişme ve myofibrillerde düzensizleşme saptanmıştır (Şekil 3).



(a)

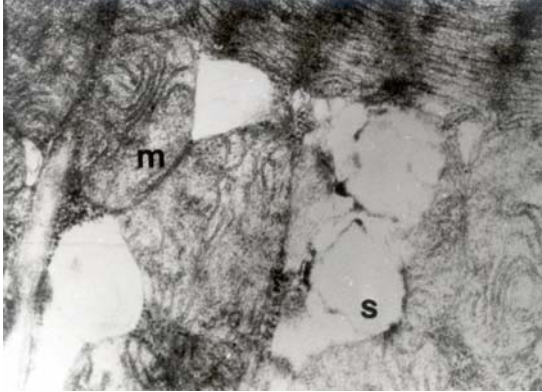


(b)

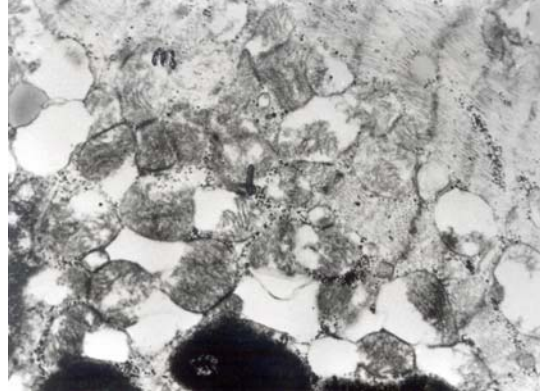
Şekil 2. Grup I'de aortik kross klempin 20.dakikasında alınan biyopsi örnekleri (B₁): Elektrodansitesi azalmış ,yer yer parçalanmış ve kristalları düzensiz mitokondriyal akümülyasyon (m). Matrisiyal granüllerin kaybolduğu, lipofuksin pigment birikimi(l) ve dilate sarkoplasmik retikulum (s), Sarkoplasmik retikulumda dilatasyon ve membranöz whorl yapıları (w) dikkati çekmektedir.[Uranyl asetat-kurşun sitrat (a)x 14.000, (b)x40.000.]

Reperfüzyonun 30.dakikasında Grup I'den alınan miyokardiyal biyopsilerde (C_1); mitokondrilerde şişme ve parçalanma kristallerdeki düzensizlik gibi dejeneratif değişikliklerin artmış olduğu retikulumda dilatasyon, myofibrillerde

düzensizlik ileri derecede dejenerasyon sonucu oluşan membranöz whorl yapıları görülmüş, nükleusta belirgin dejenerasyon bulgusu izlenmiştir (Şekil 4).



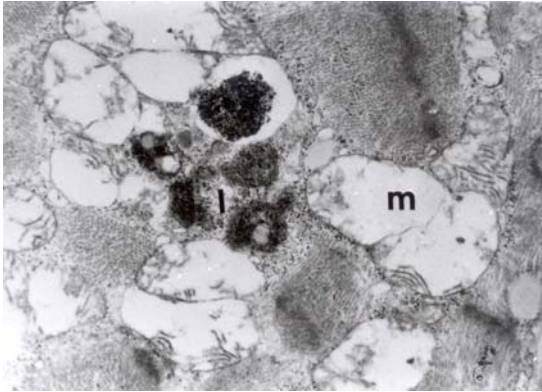
(a)



(b)

Şekil 3 . (a) Grup II'de aortik kross klempin 20.dakikasında alınan biyopsi örneği (B_2) mitokondriyumların (m) şişkin ancak kristalların korunmuş olduğu, sarkoplasmik retikulumda belirgin dilatasyon bulunduğu(s) görülmektedir.

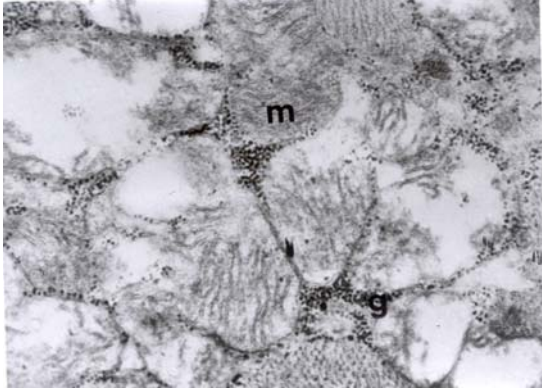
(b) Grup III'de aortik kross klempin 20.dakikasında alınan biyopsi örneği (B_3) Mitokondrilerde şişme (m), kristalarda hafif bozulma, glikojen partikül akümüülasyonu, lipofuskin pigment varlığı(l). [Uranyl asetat-kurşun sitratx 40.000.]



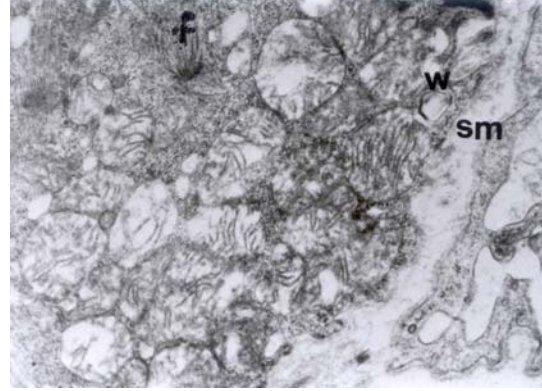
Şekil 4 . Grup I'de reperfüzyonun 30.dakikasında; miyokardiyal biyopsi örneği (C_1) mitokondriumlarda parçalanma (m), lipofuskin pigment birikimi(l) ve düzensiz myofibriller (f). [Uranyl asetat-kurşun sitrat x 24 000]

Reperfüzyonun 30.dakikasında Grup II'den alınan miyokardiyal biyopsilerde (C_2) mitokardiyal elektrodensitedeki azalmanın hafif olduğu mitokondri ve kristalların bazı alanlarda korunmuş olduğu ancak bazı alanlarda belirgin düzensizlik ve harabiyet olduğu miyofibriller yapının nispeten düzenli olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5a ve şekil 5b).

Reperfüzyonun 30.dakikasında Grup III den alınan biyopsilerde ise(C_3) mitokondriyal yapıların nispeten iyi korunduğu, elektron sistemin normale yakın olduğu, tespit edilmiştir (Şekil 6).

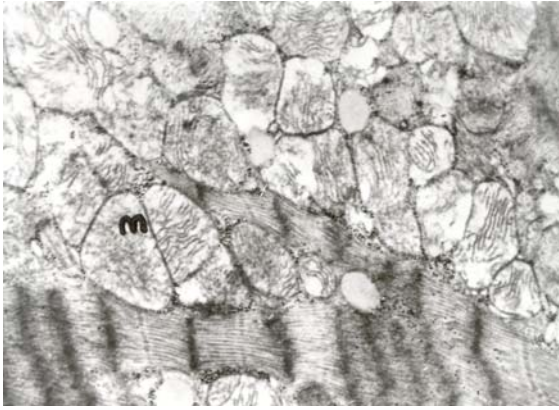


(a)



(b)

Şekil 5. Grup II'de reperfüzyonun 30.dakikasında miyokardial biyopsi örneği (C₂): mitokondriyaların(m) yer yer normale yakın olduğu, ancak genel olarak genel şişme ve kristalarda düzensizlikle karakterize nispeten hafif hasar yanında yer yer elektrodansite bozulmuş, intramyofibriler glikojen partiküllerinde artış(g), düzenli miyofibriller(f), intakt sarkoplasmik retikulum(sm) yanında yer yer membranöz "whorl" yapıları (w) dikkat çekmektedir. [Uranyl asetat- kurşun sitrat (a) x 40. 000, (b)x 40.000]



Şekil 6. Grup II'e ait reperfüzyonun 30.dakikasında miyokardial biyopsi örneği(C₃) Mitokondrial şişme(m) kristalarda hafif bozulma. [Uranyl asetat- kurşun sitrat (a) x 40. 000]

TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisi sırasında miyokardın korunması ötedenberi araştırma konusu olmuştur. Başlangıçta mümkün olduğunca soğutulmuş bir miyokardda en kısa kross klemp süresi hedeflenirken bugün iskemi süresinden çok bu süre zarfında kalbin nasıl korunduğu önem kazanmıştır. Burada hedef a) global iskemi (diyastolik arrest) sırasında yavaşlamış olmakla beraber devam etmekte olan miyokard metabolizmasının oksijen gereksinimini sağlanması, b) postperfüzyon sendromunda iki önemli faktör olan oksiradikallerin oluşmasını ve

hücre içine Ca⁺⁺ girişini en az düzeyde tutacak optimal şartların yaratılmasıdır.

Bu çalışmada bir kalsiyum kanal blokeri olan diltiazemin ve ılık kan kardiyoplejisinin miyokard korunmasındaki rolü biyokimyasal ve morfolojik açıdan incelenmiştir.

Kreatin fosfokinaz enzimi CK-MB miyokarda spesifik olup miyokard hasarın gösteren sensitiv bir parametredir. Serumda 0-15 IU/L konsantrasyonunda olan CK-MB enzim seviyesi hücre hasarı takiben 3-4 saatte yükselmeye başlar ve 48-96. saatlerde normale döner³⁸. CK-MB reperfüzyon hasarının araştırıldığı ilk çalışmalardan itibaren sensitif ve spesifik pik parametre olarak kullanılmıştır.

Açık kalp cerrahisine bağlı subsellüler morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde elektron mikroskop bulgularının hasarın değerlendirilmesi açısından sensitiv olduğu bildirilmektedir⁴⁰⁻⁴⁴. İskemiden ilk etkilenen ultrastrüktürel yapı, mitokondriyadır. Hasarın derecesine göre matrisiyal granüllerin kaybolması matris elektrodensitesinde hafif- orta- ileri derecede azalma, orta- ileri derecede şişme, kristallarda parsiyel fragmentasyon veya kristalların kaybolması ve amorf granüllerin ortaya çıkması⁴¹⁻⁴³ miyofibrillerde şişme, kontraksiyon

relaksasyon bantları, regular miyofibril düzeninde kopukluklar, nekroz oluştuğu bildirilmektedir^{42,43}.

Reperfüzyon hasarının oluşmasında hücre içerisine kontrolsüz Ca^{++} akışının önemli bir faktör olduğu gerekçesi ile miyokard korunmasında kalsiyum kanal blokerleri 1970'li yıllardan beri kullanılmaktadır^{34-36,39,45-47}. Kalsiyum kanal blokerlerinin miyokard korunmasındaki rolü sadece miyosit içerisine Ca^{++} girmesini önlemekten ibaret değildir. Bu farmakolojik ajanlar aynı zamanda sino-atriyal ve atriyo-ventriküler düğümlerde impuls oluşumunu önleyerek etkin bir elektromekanik arrest yaratmakta^{38,48-51}, koroner vazodilatasyon yolu ile kardiyoplejik solusyonunun miyokardda homojen dağılımını da sağlamaktadırlar^{24,28,52}. Kalsiyum kanal blokerleri postperfüzyon hasarın önlemek amacı ile kristaloid kardiyopleji solusyonu ile beraber^{39,45} kross klempten önce (priming solusyonu içerisinde) ve soğuk kan kardiyoplejisinin indüksiyon dozu içerisinde uygulanmıştır⁵³⁻⁵⁴.

Kalsiyum kanal blokerlerinin kimyasal yapıları ve etki yerleri birbirinden farklılık göstermesine rağmen hepsi de miyokard hücresi üzerine kalsiyum etkisini antagonize ederler. Miyokard korumada en sık kullanılan kalsiyum kanal blokerleri diltiazem^{37,40,51,54-57}, verapamil^{35,61} ve nifedipindir^{36,39,59-61}. Diltiazem diğer grup üyeleri gibi miyokard kontraktilesini azaltabilir ve kalp bloğuna sebep olabilmekte ise de diğerlerine nazaran en az negatif inotropik⁴⁵ ve en fazla negatif dromotropik etkiye sahip oluşu avantajıdır. Diltiazemin koroner arterler üzerine olan etkisi periferik arterler üzerine olan etkisinden daha fazladır. Atriyal aktivasyonun his demetine varmasına kadar geçen süreyi nifedipinden daha fazla, verapamilden daha az uzatır⁴⁵. Olası ileti bozuklukları verapamil ve nifedipine daha kolay geriler⁴⁵.

Kardiyopleji solusyonu içerisine konulan diltiazemin 150 µgr/kg gibi yüksek dozda *tutulması* ile *kardiyopleji etkisinden de faydalanılacağı bildirilmekte ise de*^{45,59,62,63}.

A-V düğüm iletisinin normale dönme süresinin doz ile orantılı olduğu ve risk / yanar dengesinin iyi hesaplanması gerektiği de belirtilmektedir^{45,51}.

Çalışmamızda soğuk kan kardiyoplejisinin indüksiyon dozu içerisine kanolan 150 µgr/kg diltiazemin miyokardı reperfüzyon hasarından korumada belirgin etkisi olduğu görüldü.

Preoperatif demografik bulgular yönünden farklılık göstermeyen ve soğuk kan kardiyoplejisi uygulanan 10 hasta ile (Grup I), soğuk kan kardiyoplejisinin indüksiyon dozuna diltiazem eklenen 10 hasta (Grup II) operatif bulgular yönünden farklılık göstermiyordu (Tablo I ve Tablo II).

Serum CK-MB düzeyleri *gruplar içerisinde* değerlendirildiğinde Grup I de postoperatif T₂-T₇ değerleri preoperatif T₁ değerine göre anlamlı olarak *yüksek bulunması* (p <0,05) *soğuk kan kardiyoplejisi* ile açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda global iskemi ve reperfüzyona bağlı belirli derecede bir hasar meydana geldiğini göstermektedir. Benzer bir durum Grup II'de preoperatif T₁ ile T₂-T₇ değerleri arasında görülmektedir. Ancak bu grupta 96.saateki T₇ değerinin, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla beraber (p=0.03) preoperatif T₁ düzeyine inmiş olduğu görülmüştür (Tablo 3). Bu bulgular diltiazem uygulanan hastalarda CK-MB değerinin kontrol grubuna göre normal değerlere daha erken döndüğünü, diğer bir deyişle diltiazem uygulanan hastalarda miyokardın daha erken toparlandığını göstermektedir.

Serum CK-MB properatif (T₁) ve postoperatif (T₂-T₇) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup I ile Grup II arasında T₁ değerlerine arasında anlamlı farklılık yok iken, Grup II'de postoperatif T₂-T₇ değerlerinin Grup I'e göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 4, Grafik 1) Grup I serum CK-MB ortalaması 50.0± 3,1 IU/L iken Grup II ortalaması 41.0±8 IU/L bulunmuştur (p<0.05). Bu bulgular diltiazemin miyokard hasarının önleminde etkili olduğunu göstermiştir.

Diltiazemin miyokardı koruyucu etkisini ultrastrüktürel bulgular da desteklenmiştir. Her *iki grupta* kross klampin 20.dakikasında alınan miyokard biyopsilerinde (B_1, B_2); mitokondrilerde ödem, deformasyon, matriks granüllerinde azalma, elektrodensitede azalma, kristalarda yer yer parçalanma şeklinde iskemik bulgular tespit edilmiş ancak Grup II'de deformitenin daha hafif olduğu ve kristaların korunduğu görülmüştür (Şekil 3, ve Şekil 4). Kros klampin 30 dakikasında alınan biyopsilerde Grup I'de (C_1) subsellüler değişikliklerin ilerlemiş olduğu yer yer aşırı dejenerasyon bulgularının bulunduğu dikkat çekmiştir (Şekil 5). Bu evrede Grup II'den alınan biyopsilerde (C_2), mitokondrilerde kross klampin 20.dakikasında tespit edilen bulgularda (B_2), en azından ilerleme olmadığı, bazı mitokondrilerde belirgin düzensizlik ve harabiyet oluşuna rağmen genel olarak ödeminin azaldığı, kristalarındaki düzensizliğin azaldığı, elektrodansitenin korunduğu tespit edilmiştir (Şekil 6).

Çalışmadan elde edilen histopatolojik çalışmalarda serum CK-MB bulgularına paralel olarak soğuk kan kardiyoplejisinin indüksiyon dozuna ilave edilen *diltiazemin* reperfüzyon hasarının önlenmesinde, sınırlı kalmasında, ilerlemesinin önlenmesinde ve erken tamirinde etkili olduğu izlenimi vermiştir.

Soğuk kan kardiyoplejisi miyokard metabolizmasını yavaşlatarak ve oksijen gereksinimini azaltarak miyokardiyal korunma sağlamakta ise de, ne kadar derin hipotermi uygulanırsa uygulansın, metabolizma hiçbir zaman sıfıra inmemektedir. Soğuk kan kardiyoplejisinin glikoz, laktat yağ asidi oksidasyonunu, sitrat asetat aktivitesini deprese ettiği, mitokondriyal evre 3 respirasyonunda defekte yol açtığı, mitokondriya ve sarkolemma membran aktivitesinde değişikliklere ve fonksiyonlarında depresyona yol açtığı⁶⁴⁻⁶⁷ ayrıca koroner arter disfonksiyonuna sebep olduğu da bildirilmiştir⁶⁸. Kardiyoplejinin sağladığı avantajın ısı ile direkt ilgili olduğu ve miyokard korunmasının en büyük kısmının 28 °C'a kadar sağlandığı gösterilmiştir⁶⁹. Kardiyak arrest

sırasında metabolik ihtiyaçların azaltacak ancak kadiyak fonksiyonların erkenden normale dönmesini sağlayacak düzeyde bir miyokard ısısı oluşturabilmek amacı ile ılık 28-30°C de *ılık kan kardiyopleji* uygulanmış^(10,17-19), *ılık kan kardiyoplejisini ile sol ventrikül* fonksiyonların soğuk kan kardiyoplejisine göre daha iyi korunduğu gösterilmiştir^{10,17-19}.

Biyokimyasal ve ultrastrüktürel bulgulara dayanan çalışma sonucunda 150 µgr/kg indüksiyon dozunda diltiazem eklenmiş ılık kan kardiyoplejisinin miyokard korunmasında soğuk kan kardiyoplejisinden daha etkili olduğu görülmüştür:

Soğuk kan kardiyoplejisi içerisinde diltiazem uygulanan Grup II ile diltiazem eklenmiş *ılık kan kardiyoplejisi* Diltiazem uygulanan Grup III arasında demografik bulgular açısından farklılık yoktu (Tablo I ve Tablo II).

Grup II ve Grup III'de postoperatif serum CK-MB değerleri incelendiğinde her iki grupta 3.-48. saatlerde preoperatif (T_1) değerine göre belirgin olarak yüksek olan serum düzeylerinin 96.saatte normal seviyeye dönmüş olduğunu ancak Grup II'de T_1 ile T_7 değerleri arasındaki farkın (11.9 ± 1.0 ve 14.2 ± 2.3) halen anlamlı olduğu ($p=0.03$) buna karşılık Grup III'de T_1 ile T_7 CK-MB değerleri arasındaki farkın (11.8 ± 1.1 ve 11.6 ± 1.5) anlamsız olduğu görülmektedir ($p>0.05$)(Tablo III). Diğer taraftan postoperatif serum CK-MB değerleri (T_2 - T_7) gruplar arasında karşılaştırıldığında postoperatif enzim düzeyinin Grup III de Grup II ye göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Postoperatif (T_2 - T_7) ortalama serum CK-MB düzeyi Grup III'de ortalama 32.1 ± 3.1 IU/L iken bu değer Grup III'de ortalama 32.1 ± 3.1 Ü/L iken bu değer Grup II'de 41.0 ± 1.8 IU/L dir ($p<0.05$) (Tablo V, Grafik 2).

Sonuç olarak *ılık kan kardiyoplejisi uygulanan Grup II' de* serum CK-MB değerlerindeki yükselme daha az ve normal seviyeye dönüş daha erken olmuştur. Bu bulgular *ılık kan kardiyoplejisinin miyokard korunmasında etkili bir yöntem olduğunu ve reperfüzyonu takiben miyokard toparlanmasının*

daha erken olduğunu göstermektedir. Ultrastrüktürel inceleme ile de benzer sonuca varılmıştır; Grup III'de kros klempin 20. dakikasında (B₃) ve reperfüzyonun 30.dakikasında (C₃) alınan miyokard biyopsilerinde (Şekil 3b, Şekil 6) mitokondrilerinde ve miyofibrillerde oluşan iskemik hasarın aynı evrelerde Grup II'de oluşan dejeneratif değişikliklere göre (B₂,B₃) belirgin olarak daha hafif olduğu görülmüştür (Şekil 3a, Şekil 5).

Sonuç olarak; Kardiyopleji solusyonunun indüksiyon dozuna eklenen Ca⁺⁺ kanal blokerleri (diltiazem) ve ılık kan kardiyoplejisinin miyokard postperfüzyon hasarından korumada etkili oldukları kanısına varılmıştır.

Teşekkür: İstatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İsmail Günay'a teşekkürlerimizi sunarız .

SUMMARY

The Effect of Cold and Tepid Blood Cardioplegia With Supplementation of "Diltiazem" On Myocardial Protection: Clinical Study

PURPOSE: The effects of diltiazem in the cold blood cardioplegia and tepid blood cardioplegia with diltiazem are biochemically and morfologically evaluated.

METHOD: 30 patient undergoing coronary bypass surgery were randomly divided into three groups. Group I was consisted of 10 patients with cold blood cardioplegia applied. Group II was consisted of 10 patients whom added 150microgr/kg diltiazem to induction of cold blood cardioplegia, and group III was consisted of 10 patients whom added diltiazem (150microgr/kg) to induction of tepid blood cardioplegia. The CK-MB blood leves in 3rd 96rd hours postoperatively and ultrastructural variations in myocard speciements taken from the anterior surface of left ventricle at 20th minute following " cross clamp" and 30th minute following reperfusion were used to assess the myocardial cell injury.

RESULTS : In Groop II and Groop III serum CK-MB levels and ultrastructural findings are better ther Groop I.

CONCLUSION: We concluded that cold and tepid blood cardioplegia with diltiazem added to induction, are effective methods in preventing from myocardial injury occurred during glkobal ischemia and reperfusion periods in open heart surgery, due to CK-MB blood levels and ultrastructural findings.

Key Words: Diltiazem, Cardioplegia, Reperfusion injury.

KAYNAKLAR

1. Baue AA, Geha AS, Hammond GL, et al: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, Connecticut-Appleton-Lange; 1991:p 1417.
2. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium; prolonged postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66:1146.
3. Byersdof F, Okamoto F, Buekberg GD, et al: Studies on prolonged acute regional ischemia. II. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98:224.
4. Chitwood WR, Hill RC, Sink JD et al: diastolic ventricular properites in patients during coronary revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 85:595-602.
5. Digerness SB, Tracy WG, Andrews NF, et al: Reversal of myocardial ischemic contracture and the relationship to functional recovery and tissue calcium. Circulation 1983; 68:11-34.
6. Hearse DJ, Humphrey SM, Nayler WG, et al: Ultrastructural damage associated with oxygenation of the anoxic myocardium. J Moll Cell Cardiol 1975; 7:815-820.
7. Ledingham SJM: İntraoperative myocardial protection in KayPH (ed) Butterworth Heinemann, Techniques in extracorporeal circulation 3 rd Ed .Oxford, 1992; 144-156.
8. Patel B, Kloner RA, Przyklenk K, Braunwald E: Postischemic myocardial "stunning" A clinical reluetant fenamenon. Ann Int Med 1988; 108-626.
9. Sabiston DC, Spencer FC: Surgery of The Chest. WB Sauhders Comp. Philedelphia, 1990, 1635.
10. Dişçigil B, Gürcün U, Badak İ, Boğa M ve ark. Miyokard korunmasında tepid kan kardiyoplejisi kullanımı ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi. TGKDÇD 1999; 7:426-9.

11. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD: The safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. II. Glutamate enrichment in energy depleted heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:402-10.
12. Fremes SE, Cristakis GT, Weisel RD, Michle DAG, et al: A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia. *J Throac Cardivasc Surg* 1984; 88: 726-741.
13. Barner HB: Blood cardioplegia, a review and comparison with cryskloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1354-67.
14. Pichon H, Chocron S, Alwan K, Tukin G, et al: Cristaloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin release. *Circulation* 1997; 96: 316-20.
15. Fiore AC, Chwartz MT, Nevtt R, Vieth PJ, et al: Intermittent antegrade tepid versus cold blood cardioplegia in elective myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1559-64.
16. Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, et al: Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:269-74.
17. Deviri E, Borman JB, Mein G, et al: Lukewarm blood cardioplegia. *Heart Surgery* 1995; 95:321-30.
18. Hayashida N, Weisel RD, Shirai T, et al: Tepid antegrad and retrograd cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:723-9.
19. Chorcron S, Kailli D, Yan Y, et al: Intermediate lukewarm (20 degress C) antegrade intermittent blood cardioplegia compared with cold and warm blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(3):610-16.
20. Ferrari R, Ceconi C, Curella S, et al: Myocardial damage during ischemia and reperfusion. *European Heart Journal* 1993; 14(Suppl):25-30.
21. Schaper J: Morphological changes in the human heart caused by global ischemia during open heart surgery. In Roberts AJ (ed), *Myocardial protection in cardiac surgery*. Basel NewYork 1976;53-69.
22. Guarnieri C, Flamigni F, Calderera CM: Role of oxygen in the cellular damage induced by reoxygenation of hypoxic heart. *J Mol Cell Cardiol* 1980; 12:797-808.
23. Hammond B, Hess ML: The oxygen free radical system: Potential mediator of myocardial injury. *Am Coll Cardiol* 1985; 6:215.
24. Mc Cord JM: Superoxide radical : A likely link between reperfusion injury and inflammation. *Ad Free Radical Biol Med* 1986; 2:325.
25. Ganote CE, Nayler WG: Contracture and the calcium paradox. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17:733-45.
26. Ganotte CE, Seabre-Gomes R: Nayler WG, Jennings RB: Irreversible myocardial injury in anoxic perfused rat hearts. *Am J Pathol* 1975; 80:419-450.
27. Hazer CD: Calcium and stunned myocardium. *J Cardiac Surgery* 1993; 8:329.
28. Sato H, Hori M, Kitakeze M, et al: Calcium overload during reperfusion disrupts network structure microtubule in the canine stunned myocardium. *Heart and Vessels* 1982; 8:52.
29. Shen AC, Jennings RB: Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am J Pathol* 1972; 67:417.
30. Folette DM, Fey K, Bucberg GD: Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, PH and osmolarity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:221.
31. Follette DM, Fey K, Livesay J, et al: Reducing reperfusion injury with hypocalcemic, hypercalemic, alkalotic blood during reoxygenation. *Surg Forum* 1978; 29: 284.
32. Hearse DJ, Garlick PB, Humprey SM: Ischemic contracture of the myocardium: Mechanisms and preventions. *Am J Cardiol* 1977; 39:986.
33. Hearse DJ, O'Brian K and Brainbridge MV: Protection of myocardium during ischemic arrest: Dose response curves for procaine and lidocaine in cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81:873.
34. Lowe JE, Kleinman LA, Reimer KA. Effects of cardioplegia produced by calcium flux inhibition. *Surg Forum* 1977; 28: 279.
35. Robb-Nicholson C, Currie WD, Wachster AS. Effects of verapamil on myocardial tolerance to ischemic arrest, comparison to potassium arrest circulation 1978; 58: Supl 1:119.
36. Magee PG, Flaherty JT, Bixter TJ, et al. Effects of myocardial protection with nifedipine and potassium. *Circulation* 1979; 60. Suppl 1, 151.
37. Yörükoğlu Y, Akkoç Ö, Çiçek S, ve ark: Kalp cerrahisinde diltiazemin reperfüzyon hasarına etkisi (Deneysel araştırma). *GATA Bülteni* 1994; 36: 15-20.
38. Lathrop AD, Pnd Valle-Aguilera JR MD, Pnd et al: Comparative electrophysiologic and coronary hemodynamic effects of Diltiazem, Nisoldipine and Verapamil on myocardial tissue. *Cardiol* 1982; 49:613-620.
39. Clark RE, Christlieb IY, Ferguson TB et al: The first American clinical trial of Nifedipine in cardioplegia. A report of the first 12 month experience. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1981; 82:848-859.

40. Shaper J, Hehrlein F, Schlepper M, Thiedemann KU: Ultrastructural alterations during ischemia and reperfusion in human hearts during cardiac surgery. *J Med Cell Cardiol* 1977; 9:175.
41. Ferrans VJ: Morfological methods for evaluation of myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1975; 20:11.
42. Martin AM Jr, Hackel DB: An electron microscopic study of the progression of myocardial ischemia in the dog after hemorrhagic shock 1996; *L al Invest* 15; 243.
43. Flameng W, Borgers M, Deenen W, Stalpaert G: Ultrastructural and crystalloid correlates of myocardial protection by cardiac hypothermia in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:413-424.
44. Çatalyürek H, Oto Ö, Hazan E, Medir K, ve ark. Soğuk kan kardiyoplejisi tekniğinde hot shot sıcak uygulaması: Her zaman gerekli mi? *GKDC Der* 1998; 6: 457-464.
45. Christakis GT, Fremes SE, Weisel RD et al: Diltiazem cardioplegia a balance of risk and benefit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:647-661.
46. Weintin GS, Rao PS, Tyras D. Reduction of myocardial injury with verapamil before aortic cross-clamping. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 419.
47. Aral A, Eren T, Özberak H: Aortik kross klemp öncesi uygulanan diltiazem ile miyokardial hasarlanmanın azaltılması. *Medical Network Kardiyoloji*. 1995; 1:32-35.
48. Vouhe PR, Helias J, Robert P: 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.
49. Opie LH, Toit EF: Postischemic stunning : The two-phase model for the role of calcium as pathogen. *J Cardiovascular Pharmacology* 1992; 20 (Supp 1.5):1.
50. Mullen JC, Khan N, Weisel RD: Atrial activity during cardioplegia and postoperative arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:558-565.
51. Barner HB, Swartz MT, Devine JE, Williams GA, Janosik D: Diltiazem as an adjunct to cold blood potassium cardioplegia. A clinical assesment of dose and postoperative randomization. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 191-197.
52. Guyton RA, Dosey LM, Colgan TK, Hatcher CR. Calcium channel blocage as an adjunct to heterogenous delivery of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 626.
53. Borner HB, Jellinek U, Standeven JW, Menz LJ, Hahn JW. Cold-blood-diltiazem cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1982; 33:55-63.
54. Şaban M, Özbek C, Andaç H, Kestelli M, ve ark: Miyokard korumada diltiazemli soğuk kan kardiyoplejisinin hemodinamik ve metabolik etkileri. Türkiye'nin Çeşitli Merkezlerinde Diltiazem ile Yapılan Çalışmalar (Mustafa Nevzat İlaç Sanayi AŞ) 1995, 107-130.
55. Baltarlı A, Türköz R, Şirin H ve ark. Potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisine diltiazem eklenmesinin miyokard korunması üzerine etkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1996;24:102-6
56. Ashraf M, Masahiko Onda PhD, Benedict John B, MD, et al: Prevention of Calcium paradox-related myocardial cell injury with diltiazem, a calcium channel blocking agent. *Am Cardiol* 1982; 49:1675-1681.
57. Standeven JW, Jellinek M, Menz LJ, et al: Cold blood potassium diltiazem cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:201-202.
58. Balderman SC, Chan AK, Gage AA: Verapamil cardioplegia; Improved myocardial preservation during global ischemia. *Thoracic Cardiovasc Surg* 1984; 88:57-66.
59. Clark RE, Chrislieb IY, Spratt JA: Myocardial preservation with nifedipine. A comparative study at normothermic. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 31: 3-19.
60. Magovern GJ, Dixon CM, Burkholder JA: Improved myocardial protection with nifedipine and potassium based cardioplegia. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1981; 82: 239-244.
61. Boe JL, Dixon CM, Sahert TA, Magovern GJ. The control of myocardial Ca++ sequestration with nifedipine cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:152.
62. Standeven JW, Jellinek M, Menz LJ, et al: Cold blood potassium diltiazem cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:201-212.
63. Yamamoto F, Monning AS, Crome R, et al: Calcium antagonists and myocardial protection: a comparative study of the functional , metabolic and electrical consequences of verapamil and nifedipine as additives to the St. Thomas cardioplegic solution. *Thorac Cardiovas Surgeon* 1985; 33:354-359.
64. Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD, et al: Improving myocardial metabolic and functional recovery after cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988; 95: 788-98.
65. Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD, et al: Decreased postoperative myocardial fatty acid oxidation. *J Surg Res* 1988; 44: 36-44.
66. See YP, Weisel RD, Mickle DAG, et al: Prolonged hypothermic cardiac storage for transplantation: the effect on myocardial metabolism and mitochondrial

- function. J Thorac Cardiovase Surg 1992; 104: 817-24.
67. McMurchie EJ, Raison JK, Cairncross KD: Temperature induced phase changes in membranes of heart: a contrast between the thermal response of poikilotherms and homeotherms. Comp Biochem Physiol 1973; 44:1017-26.
68. Aoki M, Kawata H, Mayer JE: Coronary endothelial injury by cold crystalloid cardioplegic solution in neonatal lambs. Circulation 1992; 86: 346-51.
69. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV, et al: Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation 1976; 54:193-202.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.Hafize YALINIZ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Balcalı-ADANA