

# Koroner Baypas Hastalarına, E ve C Vitamini Verilmesinin, Ameliyat Sonrası Erken Dönemdeki Etkileri

Y. Doç. Dr. Ahmet BALTALARLI\*, Uz. Dr İbrahim GÖKŞİN\*, Uz. Dr. Gökhan ÖNEM\*, Uz. Dr. Ercan GÜRSES\*\*, Dr. Bahadır SAVAŞ\*\*, Dr. Oya RENDECI\*, Dr. Mustafa SAÇAR\* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp Damar Cerrahi ABD, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Denizli

## ÖZET

Serbest radikallere bağlı lipid peroksidasyonu, kalp operasyonları sonrasında görülen metabolik ve ventriküler fonksiyon bozukluklarının sebeplerindedir. Antioksidanlarla bir miktar metabolik ve fonksiyonel düzelmeye sağlanabilir. E ve C vitamininin etkilerini belirleyebilmek amacıyla elektif koroner baypas olması planlanan 20 hasta iki eşit gruba ayrılarak prospektif, randomize bir çalışma yürütüldü. Operasyon sonrasında miyokardiyal enzim düzeyleri ve ventrikül fonksiyonları ölçüldü; inotrop ve antiaritmik ilaç gereksinimleri değerlendirildi. Operasyon sonrası 6. saatte, E ve C vitamini alan grupta kardiyak indeksler daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Ameliyat sonrası kreatin kinaz MB düzeyleri E ve C vitamini alanlarda daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Ameliyat öncesi E ve C vitamini alanlarda inotrop ve antiaritmik ilaç kullanımı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Açık kalp cerrahisi öncesi dönemde E ve C vitamini kullanılmasının koroner baypas hastalarında faydalı olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** E vitamini, C vitamini, koroner baypas

Kardiyopulmoner baypasın olumsuz etkilerine bağlı olarak miyokardta ve diğer bütün vücut dokularında iskemi-reperfüzyon hasarı görülebilir. Miyokardiyal reperfüzyon hasarı ile ilgili değişik görüşler olmakla birlikte bu olayda en çok suçlanan oksijen serbest radikalleridir (1). Serbest radikal hipotezine göre bunun sebebi vücudun kendi savunma sisteminin etkisizleştirilebileceğinden daha fazla miktarda zararlı maddenin oluşmasıdır (1).

Dışardan antioksidan madde verilerek ameliyat sırasındaki lipid peroksidasyonu azaltılabilir. E vitaminin malondialdehid üretimini ve miyokardiyal enzimlerinin kan düzeylerini azalttığı dolayısıyla da lipid peroksidasyonu ve miyokard hücre hasarını en-

gellediği gösterilmiştir (2,3). Ayrıca kardiyopulmoner baypas sırasında hemodilüzyon ile birlikte C vitaminin kan konsantrasyonları süratle düşer. Hematokrit değeri normale döndükten sonra bile bu düşüklüğün devam ettiği bildirilmektedir (4).

Bu çalışmada, koroner baypas hastalarında, preoperatif E ve C vitamini verilmesinin ameliyat sonrası erken dönemdeki hemodinamik ve biyokimyasal etkileri prospektif olarak değerlendirilmiştir.

## MATERYEL METOD

Elektif olarak koroner baypas operasyonu planlanan 20 hastanın hastaneye önce başvuran ilk 10 tanesine operasyon öncesi, 14 gün süreyle E vitamini (Ephynal 300 mg kapsül, Roche) ve C vitamini (Redoxon 1g eff tablet, Roche) oral olarak verildi (Grup 1). Kalan 10 hasta kontrol grubu olarak ayrıldı (Grup 2). Grupların preoperatif özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grup perioperatif olarak kros klemp süresi, pompada kalış süresi, ameliyat sonrası spontan sinüs ritmi, inotrop gereksinimi, aritmi, perioperatif miyokard infarktüsü, komplikasyon ve mortalite açısından değerlendirildi. Hastalara, sağ juguler ven yoluyla, pulmoner artere termodilüzyon kateteri (Abbott Laboratories, USA) yerleştirilerek kardiyak indeks değerleri tespit edildi. Ölçümler, anestezi öncesinde, kardiyopulmoner baypas sonrası 6. saatte ve 18. saatte yapıldı. Aynı aralıklarla plazma kreatin kinaz MB izoenzim düzeyleri (CK-MB) ölçüldü. Ameliyat öncesinde, yoğun bakımdaki 2. saatte, ameliyat sonrası 1. 3. ve 7. günlerde elektrokardiyografi kayıtları yapıldı.

Tüm olgulara standart median sternotomi yapıldı, çıkan aortadan arter, sağ atriyum apendiksinden tek venöz kanül kondu. Devamlı akım sağlayan roller pompa ile debi 2.4 L/m<sup>2</sup>.dk'nın, perfüzyon basıncı 50 mmHg'nın üzerinde tutuldu. 30 °C'ye kadar sistemik hipotermi, +4 °C'de serum fizyolojik ile yüzeysel soğutma uygulandı. İndüksiyonda soğuk kristaloid (Plegisol, Abbott, IL), idamede aralıklı potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi aort kökünden verildi. Kros klemp öncesinde sıcak kan kardiyoplejisi ile terminal kardiyopleji uygulandı.

## İstatistik yöntem

Kantitatif veriler Mann Whitney U testi, nonparametrik değerler Ki kare testi ile analiz edildi. Sonuçlar ortala-

Alındığı tarih: 22 Nisan, revizyon 17 Ekim 2000  
Yazışma adresi: Dr. Ahmet Baltalarlı, PK.283, 20100, Denizli  
Tlf: 0 (532) 612 6050 Faks: 0 (258) 213 2016  
e-mail: ahmetbaltalarli@superonline.com

ma±standart sapma olarak verildi, p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Her iki grup arasında yaş cinsiyet, vücut alanı, fonksiyonel kapasite, ejeksiyon fraksiyonu, ortalama aortik kros klemp, kardiyopulmoner baypas süresi, hastalıklı damar sayısı, yapılan baypas sayısı bakımından farklılık saptanmadı (Tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların preoperatif ve perioperatif özellikleri**

Değişken	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	P değeri
Yaş	62±7	60±8	NS
Erkek/Kadın	6/4	7/3	NS
Vücut alanı	1.6±0.2	1.7±0.1	NS
Fonksiyonel kapasite (NYHA )			NS
Klas II	8	9	
Klas III	2	1	
Ejeksiyon fraksiyonu	47.2±5	49.3±5	NS
Total baypas süresi (dakika)	117±17	125±19	NS
Aortik kros klemp süresi (dakika)	52.6±9	57.3±8	NS
Hastalıklı damar sayısı	2.9±0.7	2.8±0.8	NS
Baypas sayısı	2.4±0.7	2.2±0.6	NS

NYHA: New York Hearth Association NS: istatistiksel olarak anlamlı değil

**Hemodinamik sonuçlar:** Hastaların kardiyak indeks değerleri tablo 2'de özetlenmiştir. E ve C vitamini alan grupta almayanlara nazaran kardiyak indeks değerleri daha yüksek ölçülmüş ve bu değerler ameliyat sonrası 6. saatte istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastaların kreatin kinaz MB (CK-MB) düzeyleri tablo 3'te izlenmektedir. Enzim düzeyleri E ve C vitamini alan grupta hafifçe daha düşük olmasına rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 2. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemdeki kardiyak indeks değerleri**

	Preop CI	Postop 6. Saat	Postop 18. saat
Grup 1	3.03±0.2	3.02±0.1	3.05±0.2
Grup 2	2.88±0.3	2.71±0.3	2.84±0.3
P değeri	NS	P<0.05*	NS

preop CI: anestezi indüsyonu öncesi kardiyak indeks, postop 6.saat: yoğun bakımda 6. Saatte, postop 18.saat: yoğun bakımda 18. saatteki kardiyak indeks değerleri, NS: istatistiksel olarak anlamlı değil, \*: istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 3. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemdeki kreatin kinaz MB (CK-MB) değerleri**

	Preop	Postop 6. Saat	Postop 18. saat
Grup 1	9±2	26±7	19±2
Grup 2	11±3	29±5	17±4
P değeri	NS	NS	NS

preop: ameliyat sabahı CK-MB değeri, postop 6.saat: yoğun bakımda 6. Saatte, postop 18.saat: yoğun bakımda 18. saatteki kardiyak indeks değerleri, NS: istatistiksel olarak anlamlı değil

Grup 1'deki 1 hastada ve grup 2'deki 4 hastada ekstrakorporeal dolaşımdan çıkış sırasında inotrop destek ihtiyacı oldu. Bütün hastaların inotrop ihtiyacı postop 1. günde kesildi. Grup 1 deki hastaların 9 tanesinde, grup 2'deki hastaların ise 6 tanesinde kros klemp alındıktan sonra kalp spontan olarak çalıştı. Grup 1 deki bir hastada atriyal fibrilasyon grup 2 deki bir hastada ventriküler taşikardi, bir hastada ventriküler erken vuru ve bir hastada atriyal fibrilasyon gözlemlendi. Bu ritim bozuklukları uygun medikal tedavi ile düzeldi. E ve C vitamini alan grubun lehine olan bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Her iki grupta perioperatif miyokard infarktüsü, nörolojik komplikasyon ve erken mortalite gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Oksijen serbest radikalleri, sarkoplazmik redikulum fonksiyonlarını bozarak ya da kalp kası ultrasütrükürüne zarar vererek kalp çalışmasını bozabilir (5). Membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı iyon dengesizliği ve elektriksel kararsızlık ortaya çıkabilir. Bunun klinikteki yansımaları reperfüzyon aritmileridir (6,7).

E vitamini ya da α-tokoferol yağda eriyen, tek antioksidan maddedir. E ve C vitamini oksijen serbest radikallerinin yol açtığı iskemi-reperfüzyon hasarının etkilerini azalttığı, deneysel olarak gösterilmiştir. İzole perfüze hayvan kalpleri ile yapılan çalışmalarda bu vitaminlerin verilmesiyle daha az fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişiklik olduğu ortaya konmuştur (8-10). Vitamin takviyesi ile, kardiyopulmoner baypas sonrasında plazma hidrojen peroksit ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehid düzeyinin azaldığı da gösterilmiştir (2,3).

Ayrıca açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda bu vitaminlerin kan düzeylerinin azaldığı da bilinmektedir. Hemodilüsyonla birlikte başlayan C vitamini düşüklüğünün hasta taburcu edilene kadar devam ettiği saptanmıştır (4). Düşük C vitamini düzeyi olanlarda ameliyat sonrası dönemde ritim bozukluğu ve kalp yetersizliği olasılığı daha yüksek bulunmuştur (11,12). Bunların yanında, angina pectorisli hastalarda C vitamini düşüklüğü, potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve koroner ya da serebrovasküler nedenlerden kaynaklanan ölümlerin oranını artırdığı düşünülmektedir (13,14). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kros klemp sonrasında kalbin spontan çalışması, inotrop gereksinimi ve antiaritmik ilaç kullanımı bakımından E ve C vitamini alan grupta genellikle daha olumlu klinik seyir gözlenmiştir.

E vitamininin gastrointestinal sistemden emilimi köttür, kan ve doku konsantrasyonlarını artırabilmek için operasyondan yaklaşık 14 gün önce kullanılmaya başlanması önerilmektedir (3,15). Ondört gün süreyle, günde 300 mg E vitamini kullanılmasıyla miyokardiyal alfa-tokoferol düzeyinin iki kat arttığı gösterilmiştir (3). Bu yüzden uyguladığımız dozun yeterli olduğu düşüncesindeyiz. C vitamini ise daha kolay absorbe olur ve alfa tokoferoksil radikalinden alfa tokoferol oluşmasına yardımcı olur; böylece E ve C vitamini birlikte kullanıldığında sinerjik bir etki doğar (16). Günde 300 mg E vitamini ve 1 gr C vitamini ile yeterli kan ve doku konsantrasyonlarının sağlandığı bildirilmektedir (3,17).

Miyokard dokusundaki yapısal hasarı ortaya koyabilmek için histopatolojik incelemeler ya da troponin T gibi daha yeni markerlar (belirleyiciler) de kullanılabilir. Ancak bu çalışmada kreatin kinaz MB izoenzimi düzeylerine hem 6. ve hem de 18. saatlerde bakarak yeterli bir güvenlik sınırına ulaşıldığını düşünmekteyiz. E ve C vitamini alan grupta bu değerler hafifçe daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yüksek riskli hastalardan oluşan serilerde, örneğin anstabil angina nedeniyle acil operasyon gerektiren koroner baypas olgularında aynı çalışma düzenlendiğinde daha belirgin sonuçların elde edilebileceği kanaatindeyiz. Acil durumlarda kısa sürede miyokardiyal konsantrasyonun artırılabilmesi için kardiyopleji ya da intravenöz mayi içerisine konulabilecek parenteral formlarının kullanılması daha uygun olacaktır.

E vitamini kullanan hastalarda daha yüksek sol ventrikül "stroke work" değerleri ve daha iyi diyastolik kompliyans değerleri bildirilmektedir (3). Biz de postop 6. saatte anlamlı derecede daha yüksek kardiyak indeks değerleri bulduk. Ancak, vitamin desteği alan grubun kardiyak indeks değerleri preoperatif dönemde de hafifçe (istatistiksel olarak anlamlı değil) daha yüksektir. Bu durum, randomizasyonun yeterli yapılamaması ya da 14 günlük vitamin tedavisinin olumlu etkisinden kaynaklanmış olabilir. Konunun aydınlatılması için cerrahi girişim düşünülmeyen iskemik kalp hastalarında, E ve C vitamini verilmesinin kardiyak performans üzerinde etkisi olup olmadığına bakılmalıdır.

Sonuç olarak, stabil angina pectoris nedeniyle koroner baypas yapılan hastalara ameliyat öncesi ve sonrası dönemde E ve C vitamini verilmesi erken dönemde ölçülen hemodinamik parametreler üzerinde olumlu bir etki göstermiş ve 6. saatte ölçülen CI değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak biyokimyasal olarak CK-MB düzeylerine bakıldığında aynı olumlu etki izlenememiştir. Daha hassas yöntemler ve daha geniş hasta serileri ile olumlu etkilerin daha belirgin ortaya konabileceği inancındayız. Antioksidan etkileri bilinen E ve C vitamininin açık kalp cerrahisi öncesinde kullanılması yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Gaudel Y, Duvelloy M: Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16:459-70
2. Cavarocchi NC, England MD, O'Brien JF, et al: Superoxide generation during cardiopulmonary bypass: Is there a role for vitamin E? *J Surg Res* 1986;40:519-27
3. Yau TM, Weisel RD, Mickle DAG, et al: Vitamin E for coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:302-10
4. Balmer PE, Reinhart WH, Jordan P, Bühler E, Moser UK, Gey KF: Depletion of plasma vitamin C but not of vitamin E in response to cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:311-20
5. Rowe GT, Manson NH, Caplan M, Hess ML: Hydrogen peroxide and hydroxyl radical mediation of activated leucocyte depression of cardiac sarcoplasmic reticulum: participation of the cyclooxygenase pathway. *Circ Res* 1983;53:584-91
6. Manning A: Reperfusion-induced arrhythmias: the major determining factor. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18(suppl 4): 49-53

7. **Shattock MJ, Matsuura H, Hearse DJ:** Functional and electrophysiological effects of oxidant stress on isolated ventricular muscles: a role for oscillatory calcium release from sarcoplasmic reticulum in arrhythmogenesis? *Cardiovasc Res* 1991;25:645-51
8. **Massey KD, Burton KP:** A Tocopherol attenuates myocardial membrane-related alterations resulting from ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1989;256:H1192-9
9. **Mickle DA, Li RK, Weisel RD, et al:** Myocardial salvage with trolox and ascorbic acid for an acute evolving infarction. *Ann Thorac Surg* 1989;47:553-7
10. **Klein HH, Pick S, Lindert S, Nebendahl K, Niedmann P, Kreuzer H:** Combined treatment with vitamins E and C in experimental myocardial infarction in pigs. *Am Heart J* 1989;118:667-73
11. **Samet S:** Cardiac disorder in scurvy. *N Engl J Med* 1970;282:282
12. **Singh D, Chan W:** Cardiomegaly and generalized oedema due to vitamin C deficiency. *Singapore Med J* 1974;15:60-3
13. **Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCA, Elton RA, Gey FK, Oliver MF:** Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *Lancet* 1991;337:1-5
14. **Gey KF, Stähelin HB, Eichholzer M:** Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemia heart disease and stroke: Basel prospective study. *Clin Invest* 1993;71:3-6
15. **Dimirov NV, Meyer C, Giluland D, Ruppenthal M, Chenoweth W, Malone W:** Plasma tocopherol concentrations in response to supplemental vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1991;53:723-9
16. **Niki E:** Lipid antioxidants: how they act in biological systems. *Br J Cancer* 1987;55(Suppl VIII):153-7
17. **Westhuyzen J, Cochrane AD, Tesar PJ, et al:** Effect of preoperative supplementation with  $\alpha$ -tocopherol and ascorbic acid on myocardial injury in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:942-8