

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KULLANILAN
KAN VE KAN-İNSÜLİN KARDİOPLEJİLERİNİN
MİYOKARD KORUMASI ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN MOLEKÜLER DÜZEYDE
ARAŞTIRILMASI**

DR. MEHMET GÜZELOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KULLANILAN
KAN VE KAN-İNSÜLİN KARDİOPLEJİLERİNİN
MİYOKARD KORUMASI ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN MOLEKÜLER DÜZEYDE
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET GÜZELOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. HÜDAİ ÇATALYÜREK

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 04.KB.SAĞ.46 sayı
ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki Uzmanlık Eğitiminin boyunca, bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini benimle paylaşan, sıcak ilgi, destek ve yakınlıklarını, her zaman yanımda hissettiğim, gerek cerrahi sanatını öğrenmemde, gerekse bilimsel açıdan yetişmemde çok değerli katkı ve destekleri ile tüm meslek yaşamım boyunca bana ışık tutacak olan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ünal Açıkel olmak üzere, saygıdeğer Hocalarıma, Prof. Dr. Öztekin Oto, Prof. Dr. Eyüp Hazan, Prof. Dr. Baran Uğurlu, Doç. Dr. Nejat Sarıosmanoğlu, Doç. Dr. Hüdayi Çatalyürek, Doç. Dr. Erdem Silistireli, Yrd. Doç. Dr. Özalp Karabay ve Yrd. Doç. Dr. Cenk Erdal'a teşekkürü borç bilirim.

Kalp ve Damar Cerrahi Uzmanlık eğitiminin sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bu süreçte birlikte çalıştığımız Anabilim Dalımızın tüm Sekreter, teknisyen ve görevli personeline, ayrıca Kalp ve Damar Cerrahisi Servis, Yoğun Bakım ve Ameliyathane hemşire, teknisyen ve personellerine yardımlarından ötürü candan teşekkürlerimi sunarım.

“Açık Kalp Cerrahisinde Kullanılan Kan ve Kan-İnsülin Kardiopejilerinin Miyokard Koruması Üzerine Olan Etkilerinin Moleküler Düzeyde Araştırılması” konusundaki Uzmanlık Tezimin konusunun belirlenmesi yanı sıra, tezin hazırlanmasında her zaman yardım ve önerilerini esirgemeyen Tez Danışmanım ve Hocam Doç. Dr. Hüdayi Çatalyürek'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezin hazırlanmasında katkılarını gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Gülgün Oktay ve Uz. Dr. Zekiye Altun'a candan teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitiminin boyunca, beni büyük özveri ve anlayışla destekleyen eşim ve aileme teşekkür ederim.

Aralık 2006 İzmir

Dr. Mehmet Güzeloğlu

İçindekiler

Sayfa no:

| | |
|-----------------------|----|
| Özet | 1 |
| İngilizce Özet | 3 |
| Giriş | 5 |
| Gereç ve yöntem | 13 |
| Bulgular | 18 |
| Sonuç-Tartışma | 30 |
| Kaynaklar | 36 |

SEKİL, TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1- Krebs siklusu

Şekil 2- İnflamasyonda adezyon moleküllerinin rolleri

Şekil 3- Çıkarılma kriterlerine göre hasta dağılımı

.....

Tablo 1-Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

Tablo 2-Gruplardaki respiratör, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri

Tablo 3-Acık kalp cerrahisinde adezyon molekülleri ile ilgi yapılan çalışmalar

.....

Grafik 1-sVCAM-1 için 3,2-100 ng/ml aralığındaki standartlar kullanılarak hazırlanan standart eğrisi.

Grafik2-sPECAM-1 için 0.48-30 ng/ml aralığındaki standartlar kullanılarak hazırlanan standart eğrisi.

Grafik 3-sICAM-1 için 6,25-100 ng/ml aralığındaki standartlar kullanılarak hazırlanan standart eğrisi.

Grafik 4-Koroner sinus kanı sICAM-1 düzeyleri

Grafik 5-Radial arter kanı sICAM-1 düzeyleri

Grafik 6-Koroner sinus kanı sVCAM-1 düzeyleri

Grafik 7-Radial arter kanı sVCAM-1 düzeyleri

Grafik 8-Koroner sinus kanı sPECAM düzeyleri

Grafik 9-Radial arter kanı sPECAM düzeyleri

Grafik 10-Koroner sinus kanı lactat düzeyinin zamana bağlı değişimi

Grafik 11-Operasyon sonrası dönemde kan troponin düzeyinin zamana bağlı değişimi

Grafik 12-Operasyon sonrası dönemde kan myogloblin düzeyinin zamana bağlı değişimi

Grafik 13-Operasyon sonrası dönemde kan CK MB düzeyinin zamana bağlı değişimi

Grafik 14-Respiratör Süresi

Grafik 15-Yoğun Bakım süresi

Grafik 16-Postoperatif süre

KISALTMALAR

| | |
|------------------|---|
| ATP | Adenozin trifosfat |
| PDH | Piruvat dehidrogenaz |
| GİK | Glukoz insulin potasyum solusyonu |
| sİCAM | Soluble intercelluler adhesion molecules |
| sVCAM | Soluble vascular adhesion molecules |
| sPECAM | Soluble platelet – endothelial cell adhesion marker |
| Mad-cam-1 | Mucosal addressin-1 |
| LFA-1 | Lymphocyte-associated antigen-1 |
| β | Beta |
| VLA-4 | Very late activation antigen- 4 |
| NO | Nitrik oksit |
| LAD | Sol inen koroner arter |
| PNL | Polimorfo nükleer lökosit |
| CPB | Kardiyo pulmoner bypass |
| AKK | Aortik kros klempaj |
| T1 | AKK konmadan önce |
| T2 | Reperfüzyonun 1. dakikasında |
| T3 | Reperfüzyonun 30. dakikasında |
| EF | Ejeksiyon fraksiyonu |
| KBY | Kronik böbrek yetmezliği |
| AVR | Aort kapak replasmanı |
| AP | Aort kapak plastisi |
| ELISA | Enzim linked immunosorbent assay |
| TMB | Tetrametilbenzidin |
| Nm | Nanometre |
| KAH | Koroner arter hastalığı |
| MS | Mitral kapak darlığı |
| CABG | Koroner arter bypass greft |
| MVR | Mitral kapak replasmanı |
| KOAH | Kronik obstruktif akciğer hastalığı |

| | |
|-----------------|--|
| SVO | Serebro vaskuler olay |
| KKÖ | Kros klemp öncesi |
| Rep. Bas | Reperfüzyon başlangıcı |
| Rep. 30 | Reperfüzyon 30. dakika |
| cELAM-1 | Solubl Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 |
| sGMP140 | Granule membrane protein 140 |
| CK-MB | Kreatinin Kinaz MB |

ÖZET

Açık Kalp Cerrahisinde Kullanılan Kan ve Kan-İnsülin Kardioplejilerinin Miyokard Koruması Üzerine Olan Etkilerinin Moleküler Düzeyde Araştırılması

Dr. Mehmet GÜZELOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,
İnciraltı - İZMİR

Amaç: Bu çalışmada miyokardın enerji metabolizmasına insülin ile bir etki yaratmanın sonucunda miyokard korunmasının ölçümünde önemli bir parametre olan moleküler düzeydeki farklılıklar araştırıldı. Bu amaçla tasarlanan prospektif, randomize çalışmamızda açık kalp cerrahisi uygulanan erişkin olgularda miyokard korunmasında kan ve kan-insülin kardioplejileri kullanılarak, iskemi/reperfüzyon dönemindeki akut infilamasyonda rol oynayan soluble adhezyon molekülleri olan PECAM-1 (soluble platelet – endothelial cell adhesion marker), ICAM-1 (soluble intercelluler adhesion molecules) ve VCAM-1 (soluble vascular adhesion molecules) düzeylerindeki değişiklikler ölçüldü.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada anabilim dalımızda Ekim 2004 ve Kasım 2005 arasında kardiopulmoner bypassla açık kalp ameliyatı yapılan toplam 186 erişkin olgu incelendi. Bunlardan çalışmaya katılmayı kabul eden ve uygun ölçütlere sahip olan toplam 36 olgu çalışmaya alındı. Bunlar grup 1: kan kardiopleji (n: 18) ve grup 2: kan – insülin kardiopleji (n: 18) olarak iki eşit gruba randomize edildi. Her olgudan kros klemp konmadan önce (T1), reperfüzyon 1. dakikasında (T2) ve reperfüzyon otuzuncu dakikasında (T3) koroner sinusten ve radial arterden kan örnekleri alındı. Alınan bu örneklerden sICAM-1, sVCAM-1, sPECAM-1 düzeyleri ayrıca kan laktat ve glukoz düzeyleri ölçüldü. Operasyon sonrası 1., 8. ve onaltıncı saatlerde serum kardiak enzim düzeyleri çalışıldı. Olguların operasyon sonrası dönemde mekanik ventilatöre bağlı kalış ile yoğun bakım ve hastanede kalış zamanları kaydedildi.

Bulgular: Her iki grupta sVCAM-1 düzeyinde radial arter bölgesinden alınan kan örneklerinde T1, T2 ve T3 zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ölçülmedi. Koroner sinüs bölgesinden alınan kan örneklerinde ise T1 ile T3 ve T2 ile T3

zaman dilimleri arasında artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi ($P=0.000$ ve $P=0.003$). Yine her iki grupta her iki bölgeden alınan kan örneklerinde sPECAM-1 değeri bakıldığında ise T2 ile T3 zaman dilimleri arasında artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,000$). Bu farklılıklar her iki grupta da benzerdi. sICAM-1 düzeyinde her iki grupta da bölgeler içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kan laktat düzeyleri, operasyon sonrası dönemde serum myoglobin ve CK-MB düzeyleri bakımından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark ölçülmedi. Fakat kan insulin kardiyoplejisi grubunda 8. saat ve 16. saatlerde troponin değerleri kan kardiyopleji grubuna göre daha yüksek olarak izlendi (sırasıyla; $P=0.003$ ve $P=0.032$). Her iki grup arasında olguların operasyon sonrası dönemde respiratöre bağlı kalış süreleri, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Bu çalışmadan iki önemli sonuç elde edilmiştir. Öncelikle şimdiye dek yapılmış olan az sayıdaki çalışmanın aksine kan kardiyoplejisi uygulanan olgularda da sVCAM-1 ve sPECAM-1 düzeylerinde iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızda, kan-insülin kardiyoplejisi ile yapılmış yalnızca klinik ve hemodinamik parametreler ile enzim ölçümlerine dayanan çalışmalardan farklı olarak, kan kardiyoplejisine insülin eklenmesiyle adhezyon moleküllerinde anlamlı bir iyileşmenin olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak kan kardiyoplejisi ile kan insulin kardiyoplejinin açık kalp cerrahisinde myokardial korumanın sağlanması açısından birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

İNGİLİZCE ÖZET

The Molecular Effects of Blood and Blood-Insuline Cardioplegia in Open Cardiac Surgery on Myocardial Protection

Mehmet GUZELOGLU, MD.

Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery,
Inciralti - IZMIR

Aim: The aim of this study was to evaluate the myocardial protective effects of insulin on myocardial energy metabolism by molecular changes. Patients who were candidates for open cardiac surgery, were randomized in to two groups, blood and blood-insulin cardioplegia for myocardial protection. Changes in soluble adhesion molecules, PECAM-1 (soluble platelet cell adhesion marker), ICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecules) and VCAM-1, which act on acute inflammation in ischemia/reperfusion were assessed.

Materials and Methods: Between Oktober 2004 and November 2005, 186 patients who were performed open cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were included in the study. 36 patients were available for further analysis after informed consent and exclusion criteria. Patients were randomized in to two groups; Group 1: blood cardioplegia (n:18) and Group 2: blood-insuline cardioplegia (n:18). Before aortic cross clamping (T1), 1st minute of reperfusion (T2) and 30th minute of reperfusion (T3) blood samples were obtained from coronary sinus and radial artery. These blood samples were analyzed for sICAM-1, sVCAM-1, sPECAM-1, lactate and glucose. Cardiac enzyme analyses were done on postoperative 1, 8 and 16th hours. Duration of postoperative mechanical ventilation, discharge time from intensive care unit and hospital were recorded.

Results: In both groups there was no statistical difference according to radial blood samples for sVCAM-1 which were obtained in T1, T2, and T3 times. Conversely, we obtained a statistically significant difference according to coronary sinus blood samples between T1 – T3 and T2 – T3 (P=0.000 and P=0.003, respectively). In both groups there were statistically significant difference according to the sPECAM-1 values between T2 and T3 times in both radial and coronary sinus blood samples (p=0,000); however, no statistical

difference was observed between groups. No significant difference for sICAM-1 values between groups and blood sample sites were observed. Values of peroperative blood lactate, postoperative serum myoglobine and CK-MB were identical between groups. Only difference was observed serum troponine values which were obtained in postoperative 8th and 16th hours; values were higher in blood-insuline cardioplegia group (P=0.003 and P=0.032, respectively). No differences were observed between groups according to the duration of postoperative mechanical ventilation, discharge time from intensive care unit and hospital were recorded.

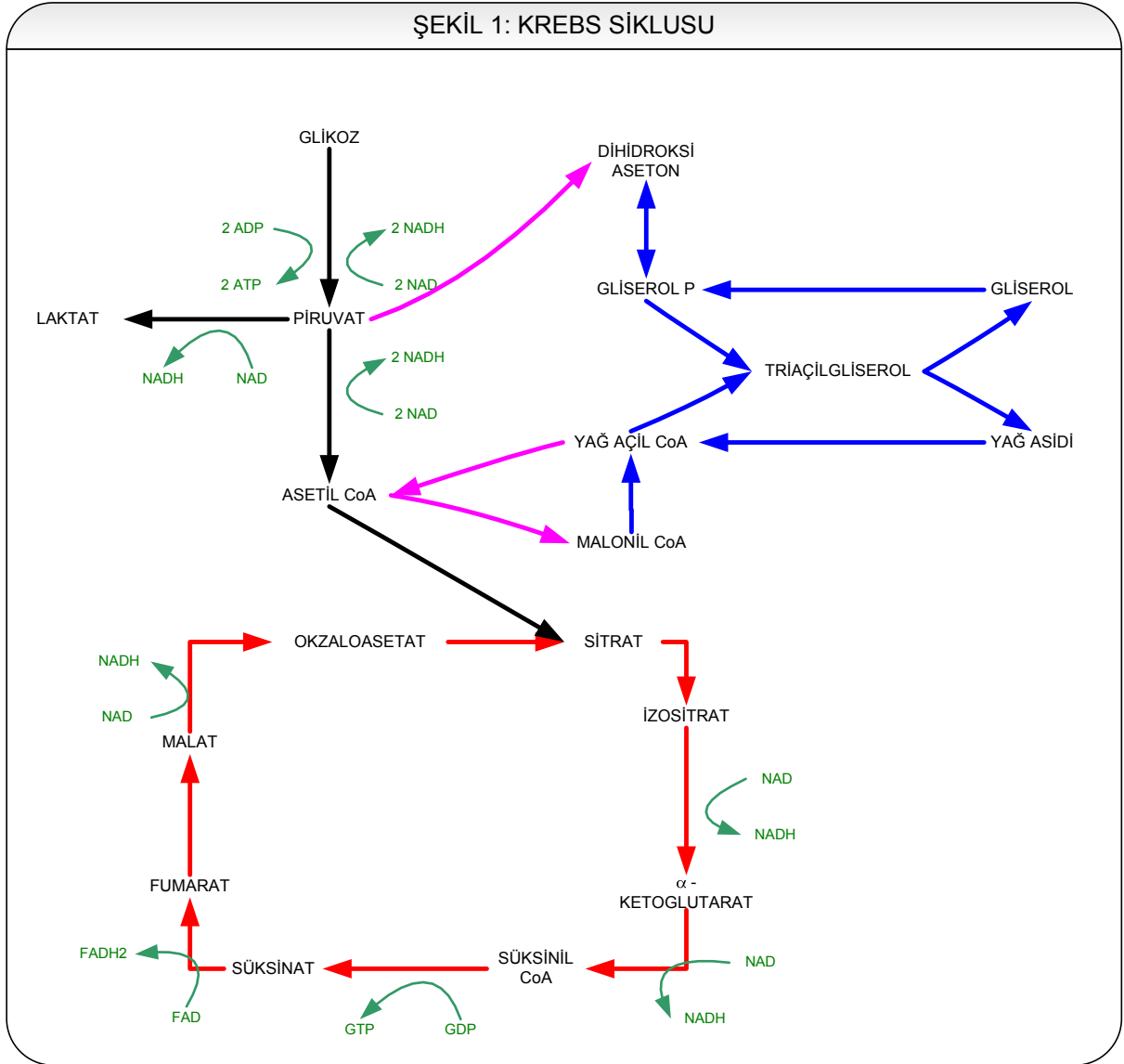
Conclusion: We obtained two important results from this study. In contrast to several few studies on this subject, we obtained statistically significant difference according to the sVCAM-1 and sPECAM-1 values in patients who received blood cardioplegia. In our study we did not demonstrate a significant difference in adhesion molecules by addition of insulin to blood cardioplegia. We demonstrate no difference between blood and blood-insuline cardioplegia according to the myocardial protection in patients having open cardiac surgery.

GİRİŞ

Açık kalp cerrahisinin yapılabilmesi için kalbin hareketsiz, ameliyat sahasının da kansız olması gerekmektedir. Kalbi hareketsiz bırakmak amacıyla kardiyopleji solüsyonları kullanılmaktadır. Ne var ki bu kardiyopleji solüsyonları miyokarda az veya çok hasar vermektedirler. Bu nedenle açık kalp ameliyatları sırasında miyokardın korunması, 21. yüzyılda Kalp Cerrahisinin en önemli konularının başında gelmektedir. Çünkü miyokard korunması kalp cerrahisinde sonuçları doğrudan etkileyen en önemli faktördür. Miyokard korunması iyi yapıldığında operasyon sonrası erken dönemde mortalite ve morbitite azalmakta, geç dönemde ise hastanın yaşam kalitesi ve sağ kalımı daha iyi olmaktadır. Kardiyopleji solüsyonları miyokard metabolizmasını etkileyerek kalbi korur ve durdururlar.

Noniskemik miyokardiyum için primer enerji kaynağı serbest yağ asitleridir. İskemi sırasında serbest yağ asitlerinin oksidasyonu inhibe olur ve glikolitik adenozin trifosfat (ATP) üretimi baskın hale gelir. Bir başka deyişle iskemik dönem boyunca tercih edilen substrat glikozdur. Glikoliz ile salınan ATP endotel, vasküler düz kas ve miyokard hücrelerinin bütünlüğü için çok önemli olan membran iyon transportunun stabilizasyonunda hayati önem taşır. Kardiyoplejik arrest sırasında koroner endotelial fonksiyonların korunmasının iskemik nekrozu azalttığı bilinmektedir (1–2) . Glikoz hücre içi serbest yağ asitlerini esterleştirir, onların toksik son ürünleri olan serbest oksijen radikallerini azaltır. Çünkü glikoz sitrik asit siklusunda malat ve okzalat substratlarına karboksile olan piruvatın direk prekürsörüdür. Glikoz tükenmiş postiskemik substratları yerine koyabilir böylece oksidatif metabolizmayı stimüle eder. Deneysel çalışmalar glikozun piruvata dönüşümünün tükenmiş sitrik asit substratlarının yerine konması yolu ile kontraktıl fonksiyonu düzeltebildiğini göstermiştir (3). Aerobik metabolizma ile Krebs siklusu yoluyla enerji sağlanması şekil 1’de gösterilmiştir.

Normal koşullar altında miyokarda kontraksiyon için tercih edilen enerji yolu yağ asitlerinin oksidatif fosforilizasyonudur (4). Oysa koroner arter bypass greft operasyonu yapılan hastalarda yağ asidi oksidasyonunun kardiyoplejik arrest sonrası 60 dakika süresince inhibe olduğu, reperfüzyon sırasında normal aerobik glikoz metabolizmasının düzelmesinin geciktiği ve bu dönemde persistan laktat salınışının arttığı gösterilmiştir (5–6).



Şekil 1: Krebs Siklusu

Bir mitokondrial enzim olan piruvat dehidrogenazın (PDH) aktivitesinin iskemi sonrası reperfüzyonun ilk 2 dakikasında inhibe olduğu ve kırkbeş dakika boyunca deprese kaldığı Kobayashi ve Neely tarafından gösterilmiştir (7).

Anaerobik laktat üretiminin miktarı ameliyat sonrası sol ventrikül fonksiyonun depresyonu ile paralellik gösterir. Reperfüzyon sırasında anaerobik laktat salınışından aerobik laktat oksidasyonuna geçişin düzelmesi sol ventrikül fonksiyonlarını artırabilir ve iskemiye toleransı iyileştirebilir. İşte bu noktada anahtar rol oynayan enzim kompleksi PDH dir. Postiskemik miyokardial fonksiyonun düzeltilmesinin PDH aktivitesinin düzeltilmesine bağlı

olduğunu gösterilmiştir (8). PDH enzim kompleksinin uyarılması ile glikozun oksidasyonu artırılıp iske mi sonrası miyokard fonksiyonlarında düzelme sağlanabilir.

PDH kompleksinin aktivitesi PDH fosfataz ve PDH kinaz tarafından düzenlenir. Bu enzim kompleksinin PDH kinaz tarafından fosforilasyonu onu inaktive ederken PDH fosfataz tarafından defosforilasyonu onu aktive eder.

Önceki çalışmalarda PDH aktivitesinin artırılması için dikloroasetat kullanılmıştır (9,10). Fakat Mazer ve ark. dikloroasetat'ın domuz kalbinde yaptıkları çalışmada glikoz oksidasyonunun arttırılmasına karşın sistolik fonksiyonun düzelmediğini göstermişlerdir (11).

Bu bilgiler ışığında kardiopulmoner bypass ile açık kalp cerrahisinde aortik kros klemp ve kardiopleji uygulaması sırasında oluşan miyokardial iske mi döneminde kalbin hem metabolizmasını hem de sistolik fonksiyonunu en iyi şekilde koruyabilmek için PDH sitimülasyonu amacıyla hangi substratı kullanabiliriz sorusuna insülin yanıtı verilebilir. Peki, niçin insülin?

İnsulinin yağ hücreleri, karaciğer hücreleri ve kardiomyozitlerdeki PDH aktivitesini özellikle sitimüle ettiği gösterilmiştir. (12–13)

Doherty ve ark sıçan kalbinde hipotermik kristoloid kardioplejisi ile aralıklı perfüzyonun sağlanması ile yüksek doz glikoz ve insülinin yararını göstermiştir (14).

Vivek Roa ve ark. yaptığı deneysel çalışmada insülin tedavisi ile iske mi ve reperfüzyon sonrası daha az hasar oluştuğunu, PDH aktivitesinin iske mi sonrası % 40 inhibe olduğunu ve reperfüzyonun 30. dakikası sonrası deprese kaldığını, insülinin miyokard hücrelerinde iske mi öncesi PDH aktivitesini % 31 kadar stimüle ettiği ve reperfüzyondan sonra PDH aktivitesinin inhibisyonunu kısmen önlediğini bulmuşlardır. Ayrıca insülin tedavisi ile hücre dışına laktat salınımının iske mi sonrası % 37 ve reperfüzyon sonrası % 40 kadar azaldığını, hücre içi adenosin trifosfat düzeyinin insülin varlığında yüksek doz glikoza maruz kalan hücrelerde % 75 kadar arttığını ve ayrıca pürin nükleotidaz havuzunun büyüklüğünün de arttığını göstermişlerdir (15).

Onorati ve ark. sol ventrikül hipertrofisi olan unstabil anjinal hastalarda uygulanan koroner arter bypass greft ameliyatında iskemik dönemde miyokardı korumak için kullanılan kan insülin kardioplejisinin kan kardioplejisine göre miyokardı daha iyi koruduğunu göstermişlerdir. Fakat aynı çalışmada veriler tüm populasyon düzeyinde değerlendirildiğinde her iki kardiopleji metodu arasında miyokardın korunması açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (16).

Billia ve ark. Kalp nakli yapılan hastalarda miyokardiyal koruma için kan insülin ve kristaloid kardioplejisini karşılaştırmışlar sonuçta kan insülin kardioplejisinin endotelial hasar boyutunun ve kardiyak allogreft vaskülopati progresyonunun azalmasına yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir (17).

Ekzojen insülin glikozun azalmış miyokardial alımından ve serbest yağ asitlerinin serum konsantrasyonunun artmasından sorumlu olan, kardiopulmoner bypass sırasındaki insülin rezistansını ters çevirmeye yardımcıdır. Kardiopulmoner bypass sonrası insülinin intravenöz infuzyonunun glikozun miyokardial alımını arttırdığı ve serbest yağ asidi düzeyini azalttığı gösterilmiştir (18). Antegrad ve retrograd ılık (29 derece) kan kardioplejisine insülin eklendiğinde reperfüzyon sırasında aerobik metabolizmayı stimule ettiği, laktat salınımını azalttığı ve sol ventrikül strok work indeks'inin düzeldiği gösterilmiştir (19). Diyabetik hastalar bozulmuş glikoz alımı ile karakterizedir ve bu hastalarda aritmilerin ve miyokard performansının depresyonunun yol açtığı iskemi sırasında serbest yağ asitlerinin plazma düzeyi artar. İnsulin miyokardial glikoz kullanımını artırır ve bu hastaların serbest yağ asidi düzeylerini azaltır. Bu nedenle insülin özellikle diyabetik ve akut koroner sendromlu hastalar için yararlıdır (1). İnsulin vasküler rezistansta azalma ile sonuçlanan ve reperfüzyonda miyokardiyal performansın düzelmesinden sorumlu olan L-arginin –nitric okside yolunu düzenler. Diabetik hastalarda koroner tromboza eğilim yaratan ve artmış platelet agregasyonu ile sonuçlanan, platelet fonksiyon bozukluğu vardır. İnsulin diyabetik hastalardaki artmış plazminojen aktivatörünün plazma aktivitesini azaltır ve platelet fonksiyonlarını düzeltir (20).

GİK(Glukoz insulin potasyum solusyonu) kullanılarak yapılan kardioplejik arrestle kardiopulmoner baypasda domuz modelinde kalbin ventrikül aritmilerinin sıklığının azalığı; daha az doku asidozu olduğu, duvar hareketlerinin daha iyi korunduğu ve miyokard nekroz alanının küçüldüğü saptanmıştır (21). Yapılan bir klinik çalışmada acil koroner arter bypass cerrahisi gerektiren hastalara anestezi indüksiyonundan itibaren postoperatif on ikinci saate kadar GİK tedavisi uygulanmış ve kontrol grubuna göre yüksek kardiak indeks, azalmış inotrop destek ihtiyacı, daha hızlı ekstübasyon, atrial fibrilasyon sıklığında önemli miktarda azalma ve daha kısa yoğun bakım ve hastanede kalış süresine sahip oldukları bulunmuştur (22). Benzer sonuçlar modifiye GİK tedavisi alan koroner bypass yapılan diyabetik hasta grubunda da gözlenmiştir (23).

Diğer yandan aktive lökositlerin ve koroner vasküler endotel hücrelerinin iskemi ve reperfüzyon sırasında kardiyak doku hasarının gelişmesinde çok önemli rol oynadığı

kanıtlanmıştır. Bu hücrelerin her ikisi arasındaki etkileşim onların yüzeyi üzerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu gerektirir.

Endotelial aktivasyonla endotelial yüzey üzerinde şekillenen adhezyon molekülleri integrinler, selektinler ve immunoglobulin süper ailesi adı altında 3 gruba ayrılır. Üç selektin (L-selektin, P-selektin ve E-selektin) iyi tanımlanmıştır. L-selektin'ler lökositler üzerinde ekspresse olur. Nötrofil – endotelial hücre adhezyonunun erken rolling fazında rol oynar (24). E selektinler endotelial hücreler üzerinde bulunur. P selektinler ise endotel hücreleri ve trombositlerin her ikisi tarafından da salgılanır ve granüllerde depolanır. P-selektinler hücre aktive olduğu zaman granüllerden salınır (25). Fakat E-selektinler granüllerde depolanmaz onlar yalnızca endotelial hücreler aktive olduğu zaman endotel yüzeyi üzerinde bulunabilir.

İntegrinler hücrelerin etkileşimini ve hücre dışı uyarıyı düzenleyen transmembran proteinleridir (26). Onlar yalnızca lökositler üzerinde ekspresedir ve hücre – hücre ve hücre-matriks adhezyonunda bir fonksiyonu vardır.

Lökosit adhezyonunda rol alan immunoglobuline süper ailesi interselüler adhezyon molekülleri (ICAM), vasküler adhezyon molekülleri (VCAM), platelet – endotelial hücre adhezyon marker (PECAM) ve mukozal adresin-1 (Mad-cam-1) dir.

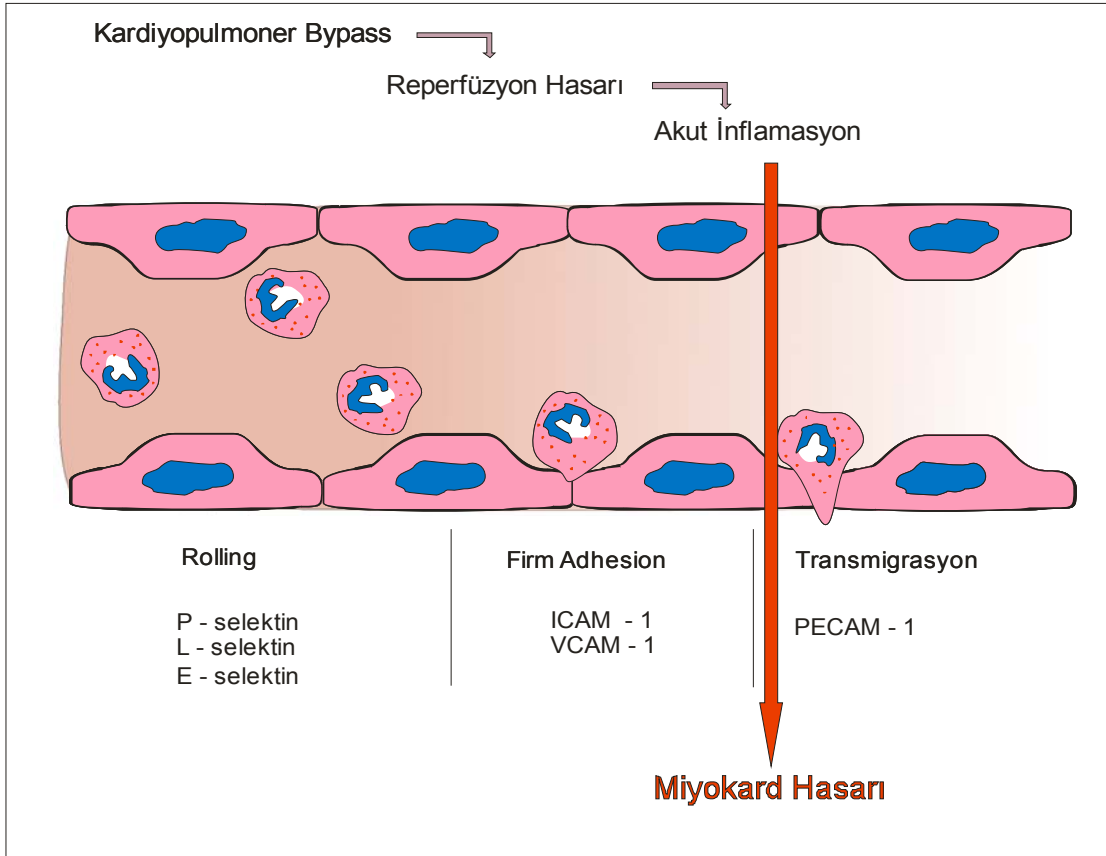
ICAM-1 yalnızca lökositler üzerinde ekspresse olan lymphocyte-associated antigen-1 (LFA-1; CD11a/CD18) diye isimlendirilen β (beta) 2 integrine bağlanır. ICAM'lar endotelial hücreler, makrofajlar ve epitelial hücreler üzerinde sürekli olarak ekspresse edilir. Hücreler sitokinler tarafından aktive olduğu zaman hücre yüzeyi üzerinde onların ekspresyonu artar.

VCAM'lar normal durumlarda ekspresse olmayan “very late activation antigen- 4” (VLA-4; CD49d/CD29) bağlanır. VCAM-1 ekspresyonu endotelial hücre aktivasyonundan 2 saat sonra gözlenir ve yetmiş ikinci saatte pik düzeyine ulaşır (27-28). VCAM'lar adhezyonun geç fazında görevlidir ve VCAM'ın oluşumundan sonra lökositlerin diapedesis'i meydana gelir (29).

PECAM-1 platelet ve lökosit gibi endothelial hücrelerin junction'ında önemli miktarda bulunur. Transendothelial migrasyon büyük ölçüde PECAM -1 tarafından düzenlenir (30).

Endotel aktive olduğu zaman, çok aşamalı bir süreç sonunda nötrofil adhezyonu oluşur. Hasarı takiben vazodilatasyon meydana gelir ve kan akımı yavaşlar. Ardından damar içinde önceleri asellüler olan periferal zonda lökositler görülmeye başlar; bu olaya marjinasyon denir. Nötrofiller adhezyon molekülleri aracılığı ile endotelial hücrelerle ilişkiye geçerek

endotelial yüzey üzerinde yuvarlanırlar (Rolling). Yuvarlanma evresinin başlangıcındaki bu adhezyon molekülleri selektinlerdir. Yuvarlanmada selektinlerin eksprese edildiği inflamasyon alanındaki endotel yüzeyinde nötrofillerin lokalize olduğu görülür. Bu etkileşim düşük afiniteli bağlanma durumu gibi tanımlanır. Yeterli sayıda nötrofil yangısal alana lokalize olduktan sonra, yüksek afiniteli bağlanma durumu (Firm Adhesion) lökositler üzerindeki integrinler ve endotelial hücreler üzerine lokalize olan immunoglobulin süper ailesi (ICAM-1,2 ve VCAM-1) arasında meydana gelir (31). Bu yüksek afiniteli bağlanmadan sonra, dokuya transendotelial lökosit migrasyonu meydana gelir. Bu transmigrasyon asıl PECAM-1 tarafından stimüle edilir (32) ve transmigre olan lökositler nonspesifik doku yıkımına neden olur (Şekil 2).



Şekil 2: İnflamasyonda adezyon moleküllerinin rolleri

Histolojik incelemelerle nötrofil aracılı reperfüzyon hasarında aktive nötrofiller tarafından salınan yüksek enerjili serbest oksijen radikallerinin hücre membranının yıkımına, hücresel disfonksiyona, ödeme ve hücre ölümüne kısmen aracılık ettiği gösterilmiştir (33). Bu sonuçlar klinik seviyede stunning ve hücresel düzeyde ise miyokardial eksitasyon –

kontraksyonda uyumsuzluk şeklinde görülür ve intraselüller kalsiyum artışına katkıda bulunur.

Reperfüzyon injurisine reperfüze miyokardium içine nötrofillerin infiltrasyonu sebep olmaktadır. Sirkulasyondaki nötrofillerin azalması ya da nötrofillerin yokluğundaki perfüzyonda reperfüzyon injurisinin derecesi belirgin olarak azalır (34–35).

Daha önce ki çalışmalar kısa süre hipoksi veya anoksinin, endotel adhezyon moleküllerinin upregulasyonu aracılığı ile vasküler endotel hücrelerine lökositlerin adhezyonunda artışa neden olduğunu göstermiştir (36–37) . Gregor zunde ve ark. insan umbilikal ven endotel hücrelerini kültüre etti ve onları lipopolisakkarit varlığında normoksiye ve hipoksiye maruz bıraktı. Hipoksik durumunda normoksiye karşılaştırıldığında endotel hücrelerinin ICAM -1 ekspresyonunun büyük miktarda arttığını ve ortama salisilat ilave edildiği zaman ICAM -1'in ekspresyonunun artışının tamamen inhibe edildiğini buldu. Bu çalışmanın sonucunda kardiopulmoner bypass öncesi salisilat verilmesinin iskemi ve reperfüzyon injurisine karşı kalbi koruyabileceğini ve tüm infiltratuar reaksiyonun azaltılabileceğini belirttiler (38).

Allan M. Lefer kedi modelinde miyokardiyal iskemi oluşturduktan sonra reperfüzyondan 10 dak önce ICAM -1 antikoru verdi. Çalışma sonunda ICAM -1 antikorumun kardiyak nekrozu belirgin olarak azalttığı fakat bu etkinin anti CD18 antikorumun etkisi kadar güçlü olmadığı belirlendi. ICAM -1 antikorumun, NO salınımının asetilkoline bağlı azalmasına karşın, LAD endotelini koruduğu bulundu. Bu bilgiler ışığında lökositlerin endotele adhezyonunun önlenmesi ile endotele bağlı NO salınımını devam ettirmesi konusunda güçlü bir kanıt oluşturduğu belirtildi. Ayrıca iskemik alan içine nötrofil infiltrasyonunu önemli miktarda azaldığı belirlendi (32).

Murohara ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada kedilerde oluşturdukları miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon modelinde reperfüzyon öncesi 10 dak PECAM–1 antikoru verdiler. Sonuçta PECAM -1 Ab ICAM -1 antikoru ile karşılaştırılabilir derecede iskemik-reperfüze kedi miyokardını korudu. PECAM–1 antikoru kedide transendotelial migrasyon yapan PNL (polimorfonükleer lökositler) sayısını dramatik olarak azalttı. (39)

Von Andrian ve ark. anti-L-selektin monoklonal antikorumun sistemik verilmesinin in vitro kedi modelinde rolling hücrelerinin sayısını azalttığını bildirmişlerdir (40) .

Kalawaski ve ark kardiyoplejinin kendisinin soluble adhezyon moleküllerinin salınığını etkileyebileceğini ve böylece endotel hücre aktivasyonunu değiştirebileceğini göstermiştir (41).

Angina pectoris atakları, akut miyokard enfarktüsü ve CABG sırasındaki reperfüzyonu içeren belirli patolojik durumlarda, plazma PNL ve endotel hücre aktivasyonu yapabilen çeşitli stimuluslar içerir (42). Bu durumlarda PNL ve endotel hücrelerinin adhezyon molekülleri onların aktivasyonu üzerine bu hücrelerin her ikisi tarafından kan sirkülasyonu içine salınır ve soluble formlarda orada belirlenir. Onlar miyokardial hasara immunolojik yanıtı içerebilir (43) ve onların plazma düzeyleri iskemik miyokardiyumun reperfüzyonu sırasında PMN ve endotellerin aktivasyon yoğunluğunu gösterebilir (44).

Yapılan çalışmalarda açık kalp ameliyatı sırasında kalbin durdurulmasında ve operasyon sonuna kadar zarar görmeden bu konumda kalmasında kullanılan kan kardiyoplejisi solüsyonunun, diğer kardiyopleji solüsyonları içinde önemli üstünlüğü olduğu gösterilmiştir. Günümüzde kardiyoplejilerin geliştirilmesi için yapılan çalışmalar daha çok kan kardiyoplejisi içerisine çeşitli enzim, ilaç veya substrat eklenmesine dayanmaktadır. Biz de çalışmamızda kontrol grubunda kan kardiyoplejisini çalışma grubunda ise yukarıdaki kanıtlara dayanarak kan insülin kardiyoplejisini kullandık. Şimdiye kadar kan insülin kardiyopleji ile yapılmış az sayıda klinik çalışma mevcuttur. Onlarda da miyokardial korumanın ne ölçüde sağlanabildiğini belirlemek için grupları karşılaştırmada kardiyak enzimler, laktat salınımı ve hemodinamik parametreler gibi geleneksel yöntemlerle çalışılmıştır.

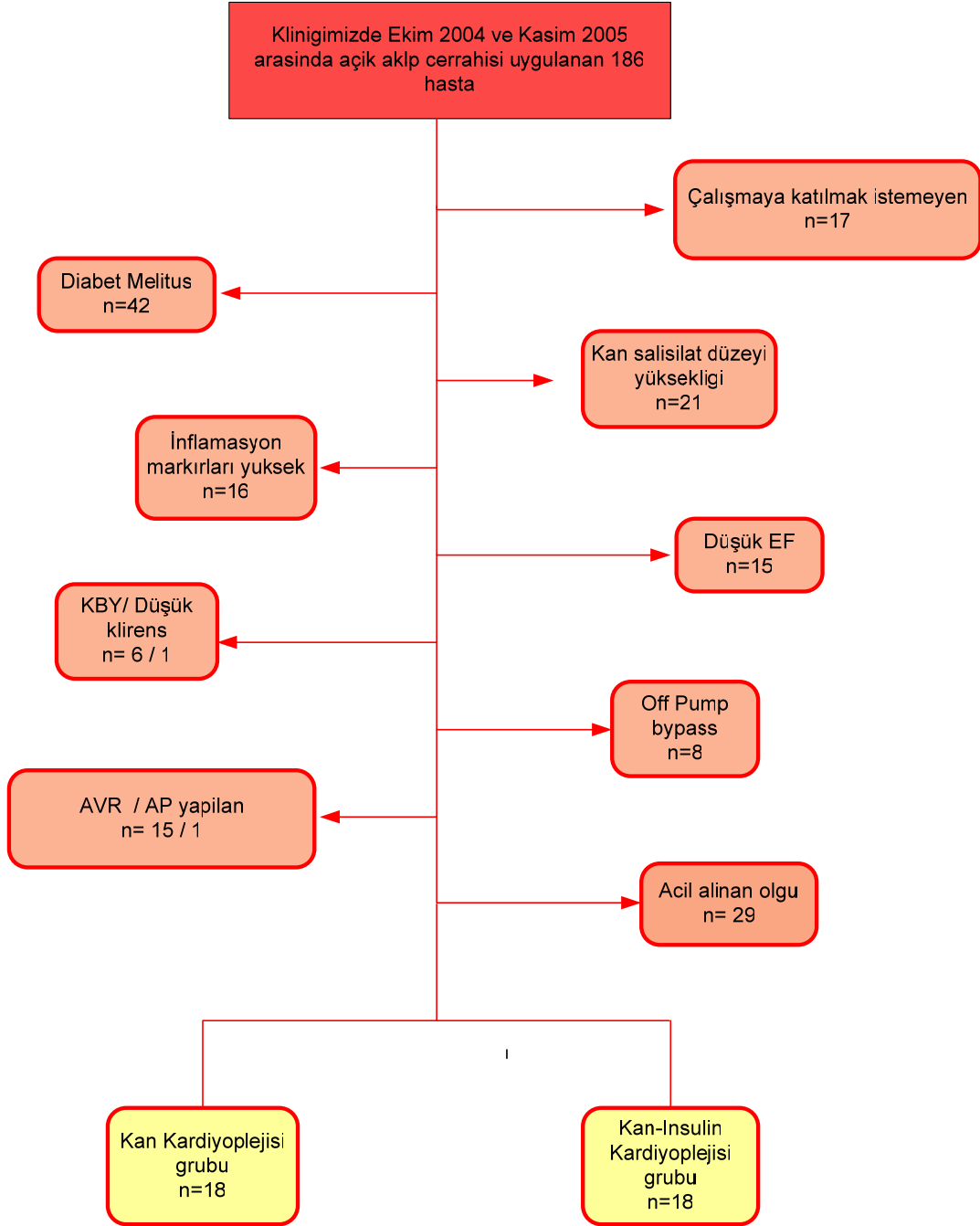
Bizim bu çalışmadaki amacımız kardiyopulmoner bypass ile açık kalp cerrahisi uygulanan yetişkin hastalarda miyokardın korunmasında kan ve kan-insülin kardiyoplejisini kullanarak, iskemi ve reperfüzyon injurisinde oluşan akut infilamasyonda rol oynayan soluble PECAM-1, ICAM-1 ve VCAM -1 gibi adhezyon moleküllerinin düzeyindeki değişiklikleri saptamak. Elde edilecek sonuçlara göre yalnızca kan ve kan insülin kardiyoplejileri arasında miyokard korunmasında farklılıklar olup olmadığını moleküler düzeyde ortaya koymaktır.

Bu çalışma planlandığında miyokard enerji metabolizması üzerine yapılmış etkilerle moleküler düzeydeki hücre hasarının ölçütlerinde değişme olup olmadığı konusunda bir araştırmaya literatürde rastlayamadık. Sonuçta böyle bir etkinin olup olmadığının saptanmasının bile önemli bir buluş olacağı kanısı ile bu çalışmayı planladık.

GEREC VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ekim 2004 ve Kasım 2005 arasında kardiopulmoner bypassla açık kalp ameliyatı yapılan toplam 186 erişkin olgu incelendi. Olgulardan çalışmaya katılmayı kabul eden, diabetik olmayan, kan salisilat düzeyi normalin altında olan, infilamatuvar bir hastalığı bulunmayan, EF'si % 20 – 25 altında olmayan, böbrek yetmezliği bulunmayan, off pump bypass'ın kullanılmadığı, aort kapak replasmanı veya onarımı yapılmayan ve elektif olarak operasyona alınan toplam 36 olgu çalışmaya alındı (Şekil 3). Olguların hepsinde operasyondan 1 hafta önce salisilat kullanımı kesildi ve preoperatif dönemde kan salisilat düzeyleri, serum BUN / kreatin, sedimantasyon ve CRP değerlerine bakıldı. Çalışmaya katılan olgular random sayılar tablosuna göre rasgele olarak 2 gruba ayrıldı. Grup 1 (n: 18) kan kardiopleji, grup 2 (n: 18) kan – insülin kardiopleji olarak adlandırıldı.

Tüm olgular peroperatif dönemde idrar sondası, radial arter katateri ve internal jugular venden santral venöz katater takılarak tam monitarize edildi. Aynı ekip tarafından benzer anestezi protokolü uygulandı. İntratrekeal genel anestezi altında median sternotomi yapıldı. Aorta bikaval kanulasyonla kardiopulmoner bypass'a (CPB) başlandı. Tüm olgularda koroner sinuse retrograd kardiopleji katateri yerleştirildi. Hafif hipotermi (32 derece) ve yirmi dakikalık aralarla verilen antegrad soğuk kardiopleji ile myokardial koruma sağlandı. Tüm olgularda AKK'ı kaldırman önce hot shot kardiopleji verildi. Grup 1'de kan kardioplejisi (¼ kan, ¾ plegisol), grup 2'de kan – insülin kardiopleji (¼ kan, ¾ plegisolden oluşan kan kardioplejisine 10 Ü kristalize insülin / 1000 cc kardiopleji ve 26 cc %30 dekstroz / 1000 cc kardiopleji ilavesi) kullanıldı. Olgularda aortik kros klemp (AKK) konmadan önce (T1), reperfüzyonun 1. dakikasında (T2) ve reperfüzyonun 30. dakikasında (T3) koroner sinusten ve radial arterden kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde soluble interselüler adhezyon molekül-1 (sICAM-1), soluble vasküler hücre adhezyon molekül-1 (sVCAM-1), soluble platelet – endotelial hücre adhezyon molekül –1 (sPECAM-1) düzeylerine bakılmak üzere kan örnekleri hemen santruje edildikten sonra serumları alındı ve elde edilen serumlar çalışılana kadar – 70 °C'de saklandı. T1, T2 ve T3 zamanlarında radial arter ve koroner sinusten alınan kanlarda laktat ve glikoz düzeyleri çalışıldı. Operasyon sonrası dönemde 1. saat, 8. saat ve onaltıncı saatlerde alınan radial arter kanından serum troponin, myoglobin ve CK-MB düzeylerine bakıldı. Her iki gruptaki hastaların operasyon sonrası dönemde respiratöre bağlı kalış süreleri, yoğun bakımda ve hastanede kalış zamanları kaydedildi.

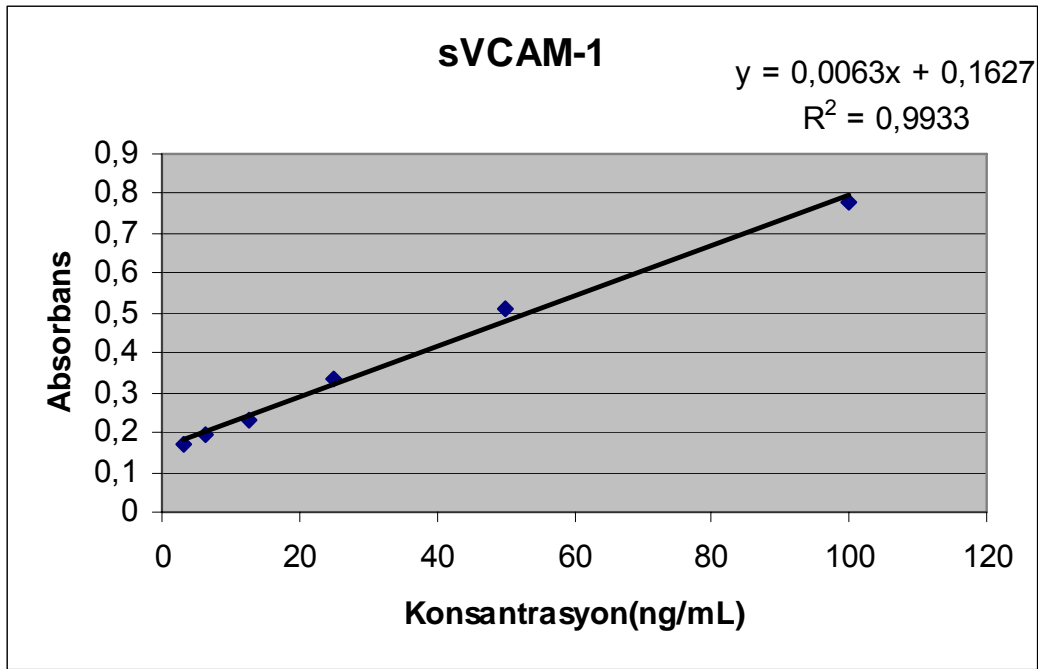


Şekil 3: Çıkarılma kriterlerine göre hasta dağılımı

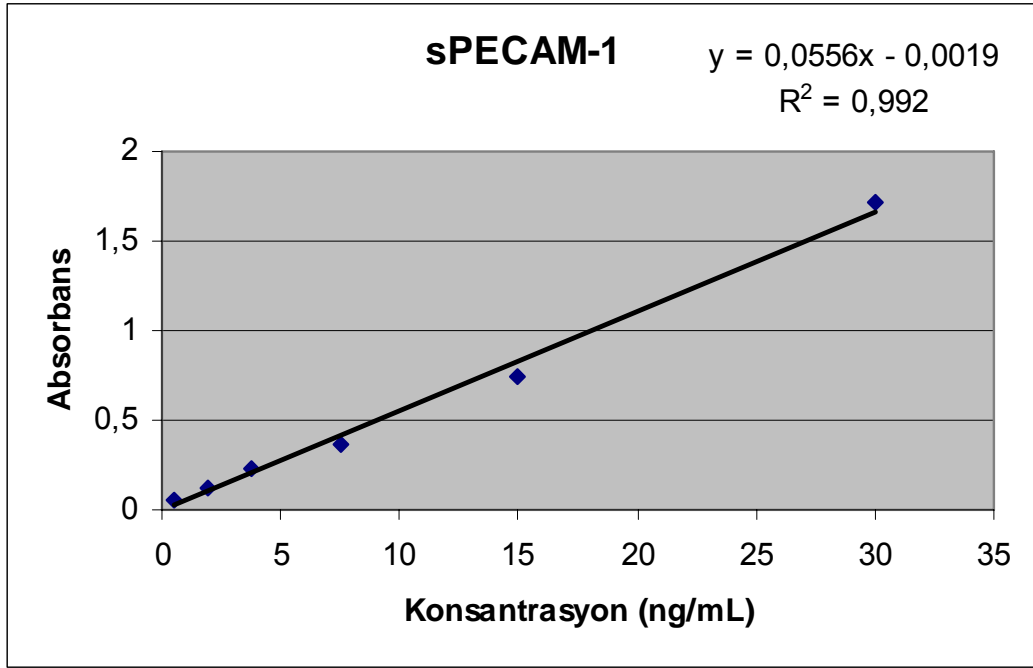
“İnsan solubl adhezyon moleküllerinin (sICAM-1, sVCAM-1 ve sPECAM-1) ELISA kiti”, serum örnekleri ve hücre kültürü süpernatantlarındaki “solubl adhezyon molekülü” düzeylerinin kantitatif ölçümü için özel olarak hazırlanmış “enzim linked immunosorbent assay”(ELISA) kitidir.

Bu ölçüm yöntemi, iki taraflı kantitatif “sandwich” enzim immünoassay tekniğine dayanır. Ölçüm materyalleri (standartlar, örnekler, kontrol), daha önceden solubl adhezyon

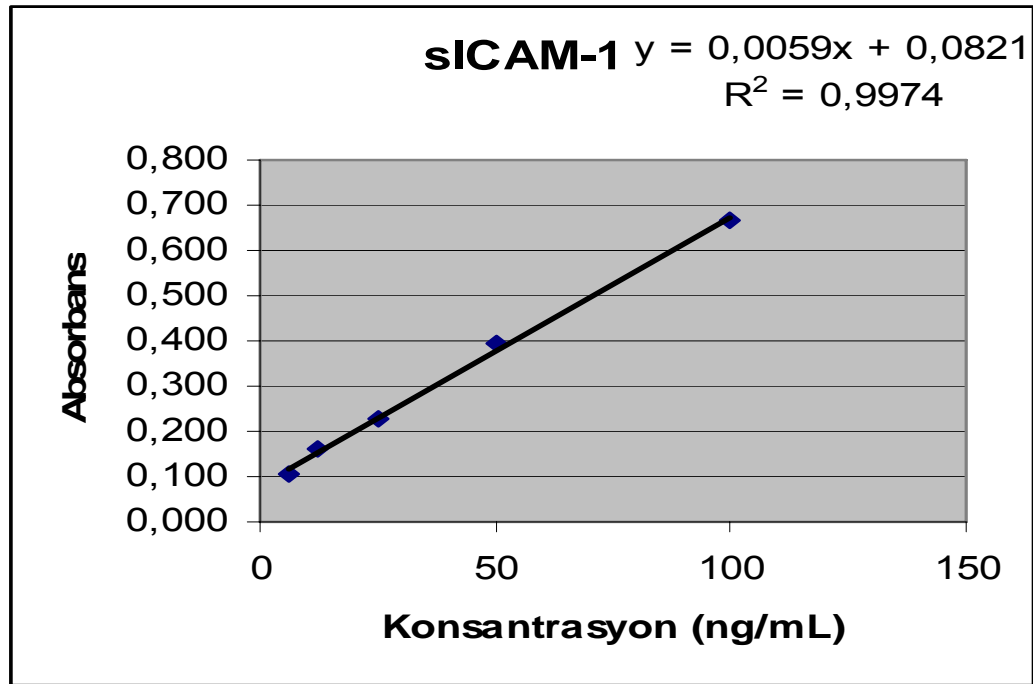
molekölü için spesifik olan anti- solubl adhezyon molekölü ile kaplanmış olan kuyucuklarda inkübe edilir. Ölçüm materyalleri içinde bulunan solubl adhezyon molekülleri bu kuyucuklara bağlanır; kuyucuklara bağlı ilk antikor tarafından tanınan solubl adhezyon molekülleri, horse-radish-peroksidazla işaretli monoklonal anti- solubl adhezyon molekölü tarafından tanınır. Kuyucuklara bağlanmayan maddeler ve/veya antikor-enzim reaktifi yıkama ve aspirasyon işlemleri ile uzaklaştırılır. Her kuyucuktaki peroksidaz miktarı, tetrametilbenzidin (TMB) substratı eklenerek belirlenir. Oluşan renkli çözeltinin absorbansı 450 nm'de okunur. sVCAM-1 için altı adet (Grafik 1), sPECAM-1 için yedi adet (Grafik 2) ve sICAM-1 için beş adet (Grafik 3) farklı solubl adhezyon molekölü standardı kullanılarak standart eğrisi hazırlanır ve bu standart eğrileri kullanılarak örneklerdeki bilinmeyen solubl adhezyon moleküllerinin yoğunlukları hesaplanır.



Grafik 1: sVCAM-1 için 3,2-100 ng/ml aralığındaki standartlar kullanılarak hazırlanan standart eğrisi.



Grafik 2: sPECAM-1 için 0.48–30 ng/ml aralığındaki standartlar kullanılarak hazırlanan standart eğrisi.



Grafik 3: sICAM-1 için 6,25–100 ng/ml aralığındaki standartlar kullanılarak hazırlanan standart eğrisi.

İstatistiksel Yöntem:

Hastalardan bir kez ölçülerek elde edilen nümerik değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student-t Testi (Normal Dağılışa uyanlar) ve Mann-Whitney U Testi (Normal Dağılışa uymayan) kullanıldı. Bölge (radial arter, koroner sinüs) ve Zaman (AKK öncesi, Reperfüzyon 1. ve 30. dk) faktörlerine bağlı olarak bir hasta üzerinde tekrarlanarak ölçülen değişkenlerin incelenmesi, Tekrarlanan Ölçümler için Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA) yöntemi ile gerçekleştirildi. Varyans analizinde üç seviyesi bulunan zaman faktöründe farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu durumlarda, zaman periyodları arasında ikili karşılaştırmalar Bonferroni Tesi ile yapıldı. Tüm istatistiksel hipotez kontrolleri $\alpha=0.05$ önem seviyesinde uygulandı, yani, $p<0.05$ çıkan sonuçlar anlamlı olarak yorumlandı.

BULGULAR

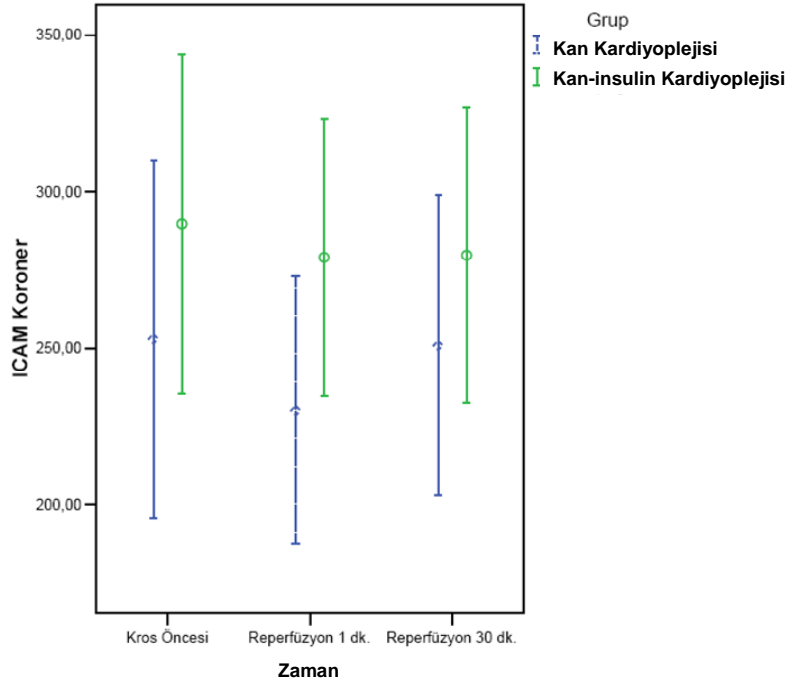
Çalışmaya kardioplulmoner bypass ile açık kalp cerrahisi uygulanan toplam 36 hasta alınmıştır. Bu hastalar grup I kan kardioplejisi (n=18) ve grup II kan-insulin kardiopleji olarak iki eşit gruba randomize edilmiştir. Bu gruplardaki hastaların genel özellikleri tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

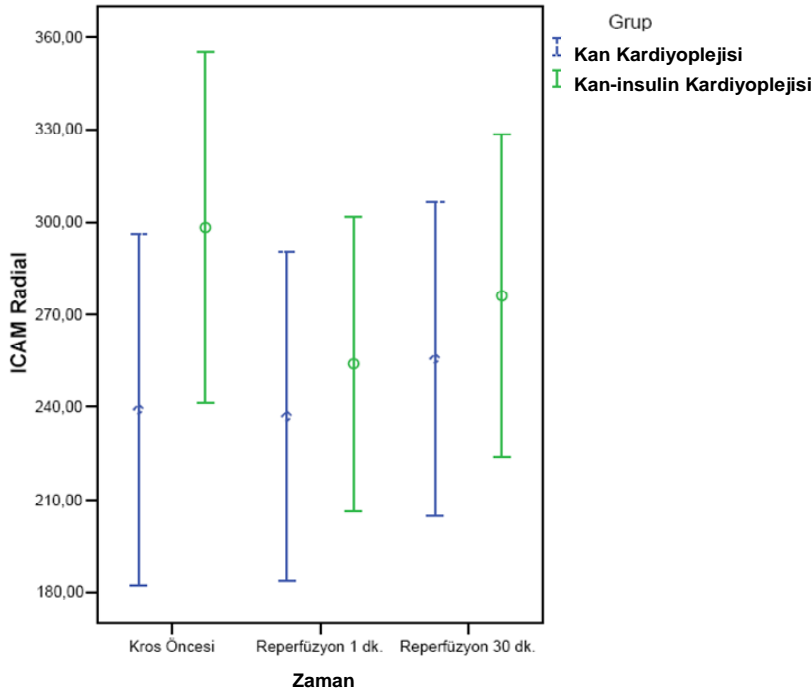
| | <i>Grup I</i> | <i>Grup II</i> | P değeri |
|-----------------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| Cinsiyet, n :♀/♂ | 3/15 | 4/14 | |
| Yaş | 61,5 ± 9,0 | 61,0 ± 9,9 | 0,89 |
| Tanı | | | |
| KAH | 17 | 17 | |
| MS | 1 | 1 | |
| Operasyon | | | |
| CABG | 17 | 17 | |
| MVR | 1 | 1 | |
| Byass yapılan damar sayısı | | | |
| 1 damar | 2 | 0 | |
| 2 damar | 4 | 5 | 0,74 |
| 3 damar | 5 | 5 | |
| 4 damar | 4 | 7 | |
| <u>5 damar</u> | <u>2</u> | <u>0</u> | |
| Toplam | 17 | 17 | |
| EF, % | 52,06 ± 10 | 52,00 ± 10,3 | 0,98 |
| Perfüzyon Süresi, dk | 85,5 ± 20,7 | 94,5 ± 28,2 | 0,28 |
| AKK Süresi, dk | 47,1 ± 11,8 | 50,1 ± 15,0 | 0,51 |

Her iki grupta toplam on sekizer hasta çalışmaya alınmıştır. Her iki grup yaş, yapılan bypass sayı, ejeksiyon fraksiyonu, perfüzyon süresi ve aort kros klemp süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yani çalışma için oluşturulan iki grup homojendir.

Çalışmaya katılan her hastadan operasyonda aortik kros klemp konmadan önce (T1), reperfüzyonun birinci dakikasında (T2) ve reperfüzyonun otuzuncu dakikasında (T3) koroner sinusten ve radial arterden kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinde sICAM-1, sVCAM-1, sPECAM-1 ve kan laktat düzeyleri ölçüldü.

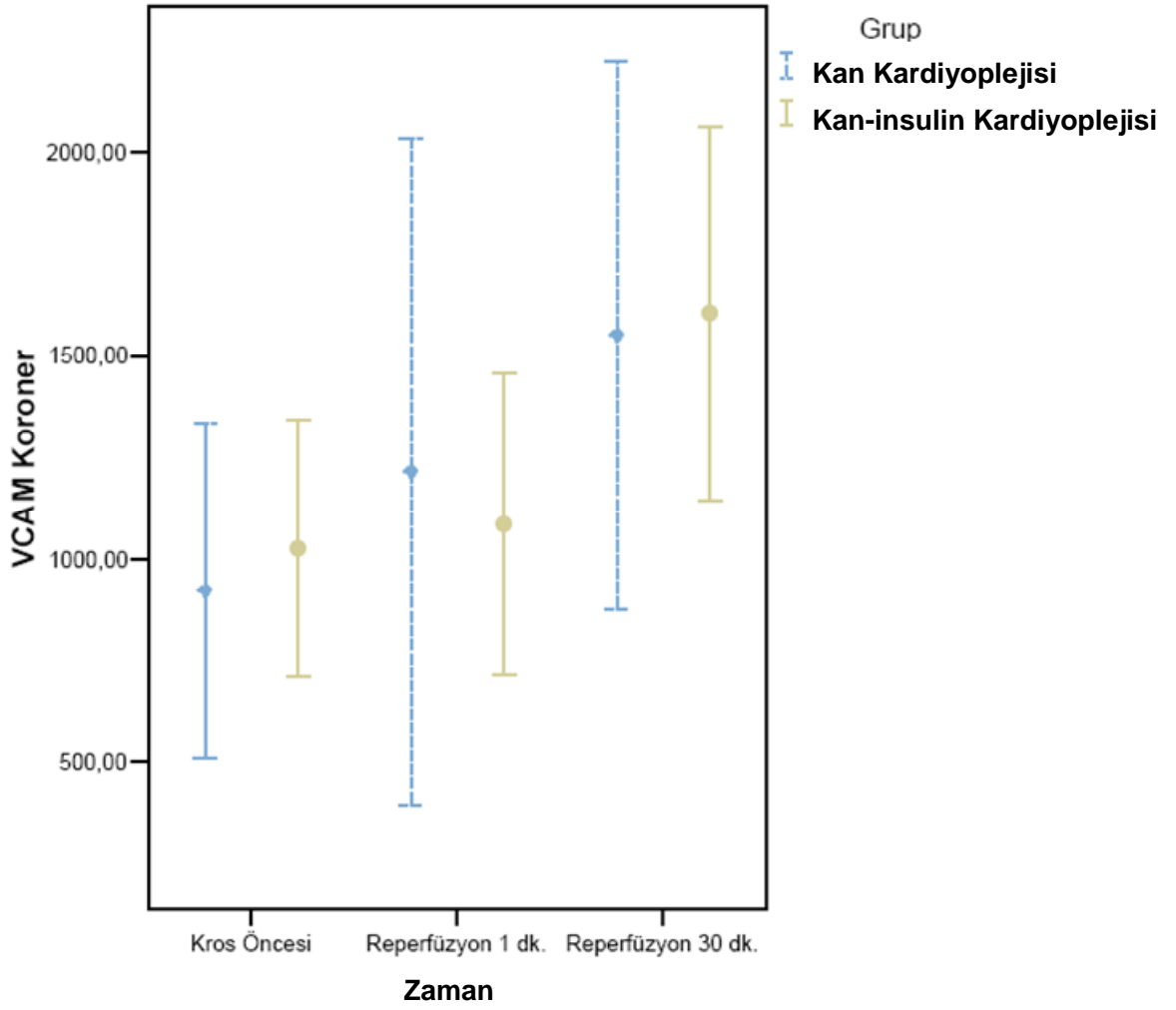


Grafik 4: Koroner sinus kanı sICAM-1 düzeyleri



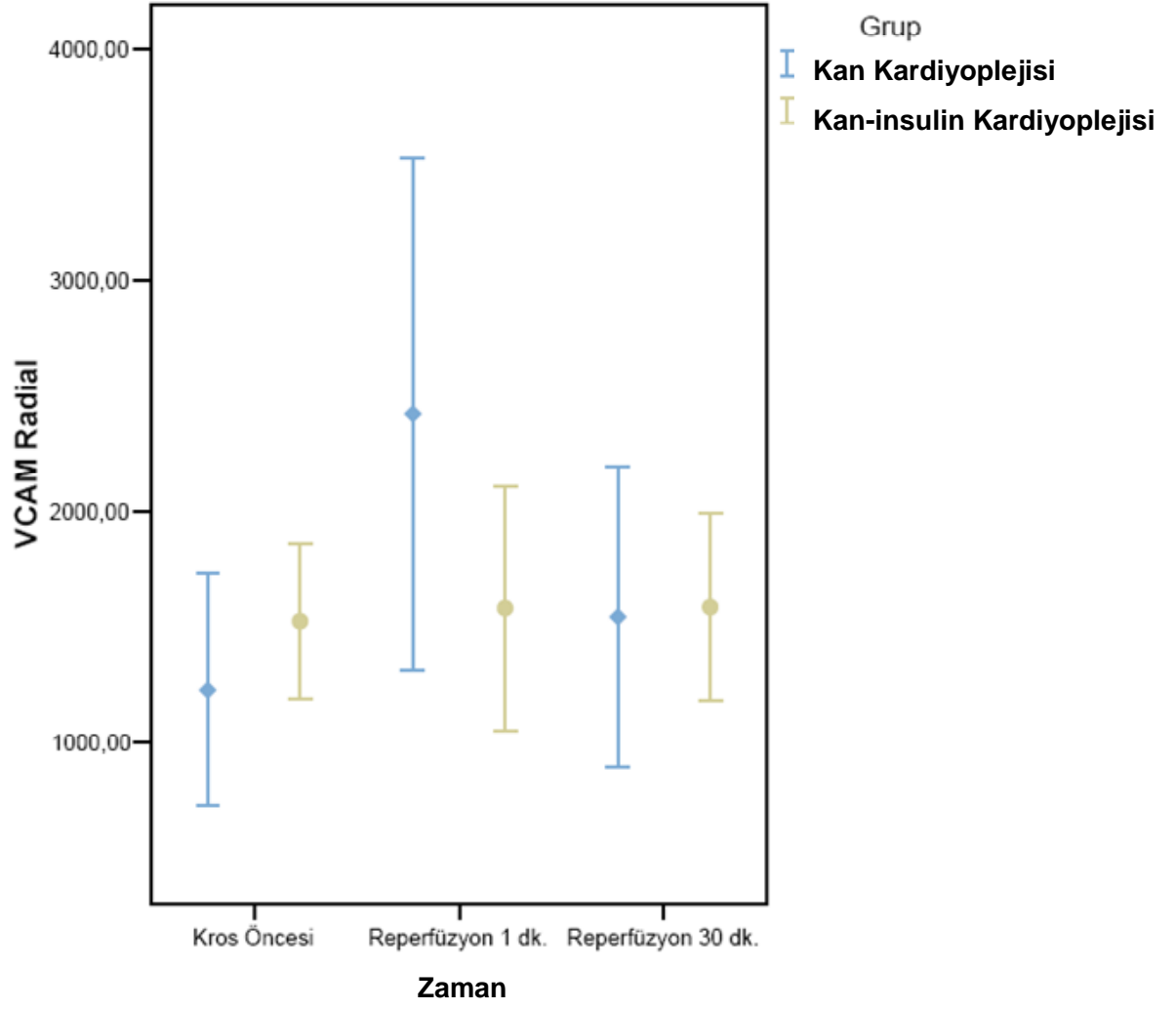
Grafik 5: Radial arter kanı sICAM-1 düzeyleri

Her iki grupta da AKK öncesi, reperfüzyonun 1. ve 30. dakikasındaki koroner sinus ve radial arterden alınan kan örneklerinde sICAM-1 değerleri arasında fark izlenmedi ($p>0.005$) (Grafik 4 ve 5).



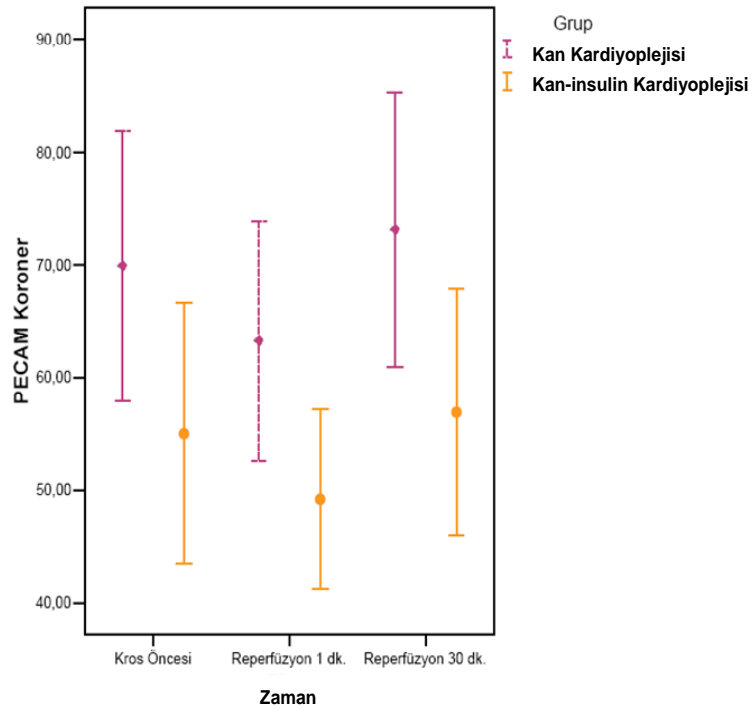
Grafik 6: Koroner sinus kanı sVCAM-1 düzeyleri

Her iki grupta da koroner sinüsten alınan kan örneklerinde AKK öncesi ile reperfüzyonun 30. dakikası ve reperfüzyonun 1. ile 30. dakikasındaki sVCAM-1 değerleri arasında artış yönünde fark izlendi; AKK öncesi ile reperfüzyonun 1. dakikası arasında fark izlenmedi (sırasıyla; $P=0.000$, $P=0.003$ ve $P=0.411$) (Grafik 6); bu farklılıklar iki grupta benzer olarak izlendi ($P=0.975$).

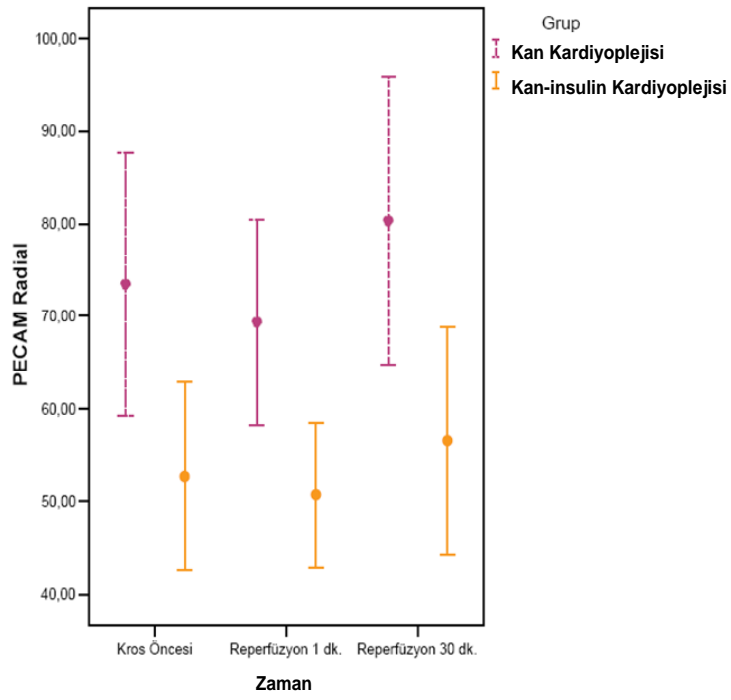


Grafik 7: Radial arter kanı sVCAM-1 düzeyleri

Her iki grupta da AKK öncesi, reperfüzyonun 1. ve 30. dakikasındaki radial arterden alınan kan örneklerinde sVCAM-1 değerleri arasında fark izlenmedi ($p>0,05$) (Grafik 7).

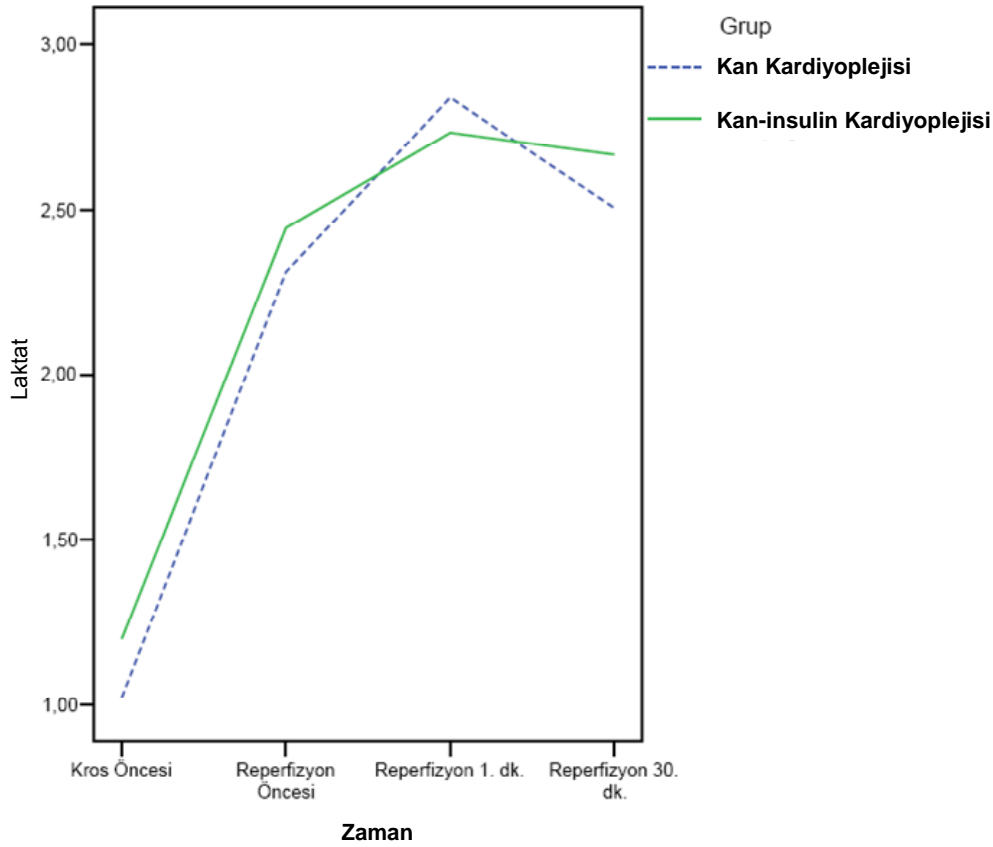


Grafik 8: Koroner sinus kanı sPECAM düzeyleri



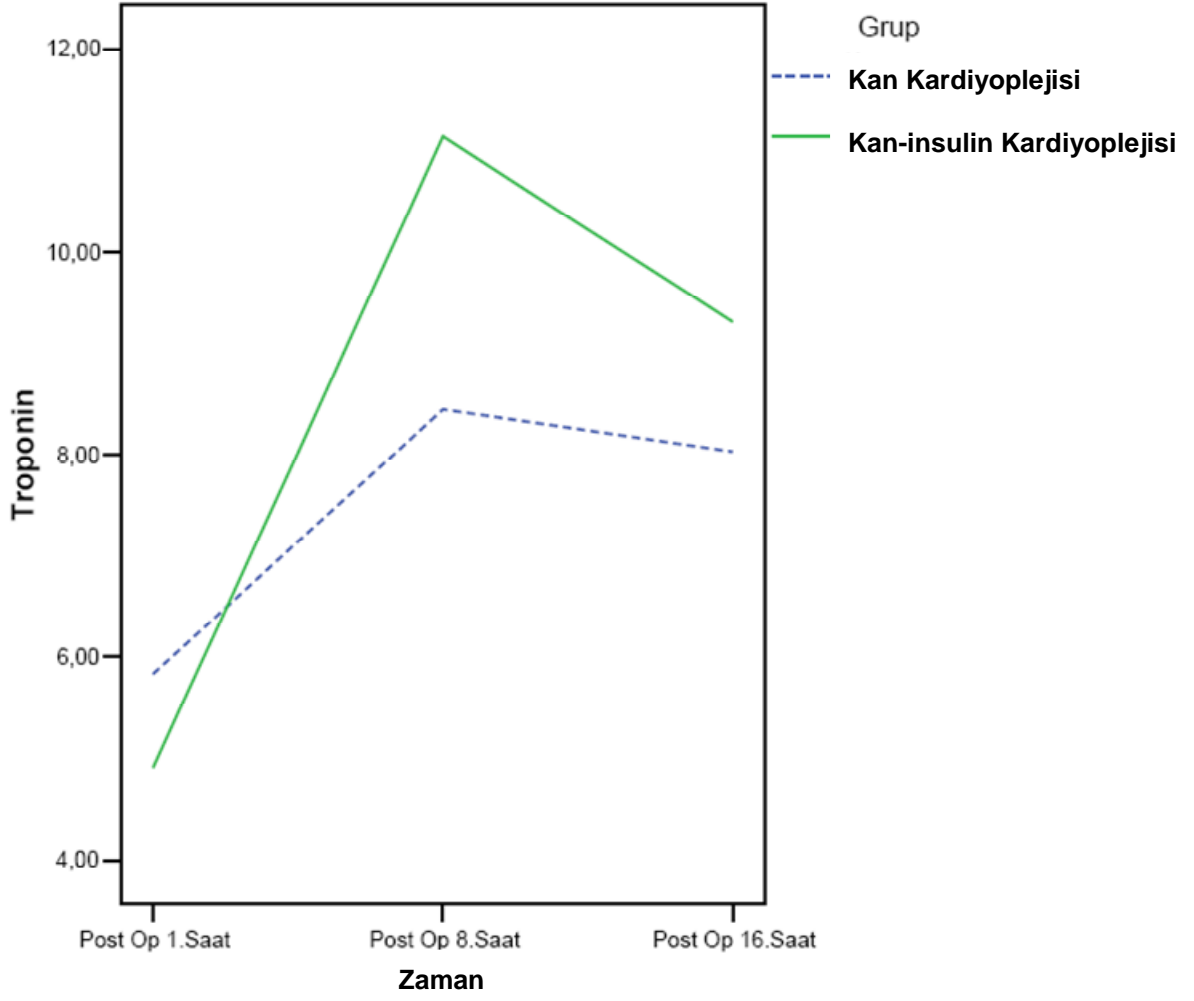
Grafik 9: Radial arter kanı sPECAM düzeyleri

Her iki grupta da AKK öncesi, reperfüzyonun 1. ve 30. dakikasındaki koroner sinusten ve radial arterden alınan kan örneklerinde sPECAM-1 düzeyi bakıldığında her iki bölgeden alınan kanlarda da reperfüzyonun 1. ve reperfüzyonun 30. dakikası arasında artış yönünde fark izlendi ($p=0,00$) (Grafik 8–9). Bu artış kontrol grubunda daha fazla olmakla beraber iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$).



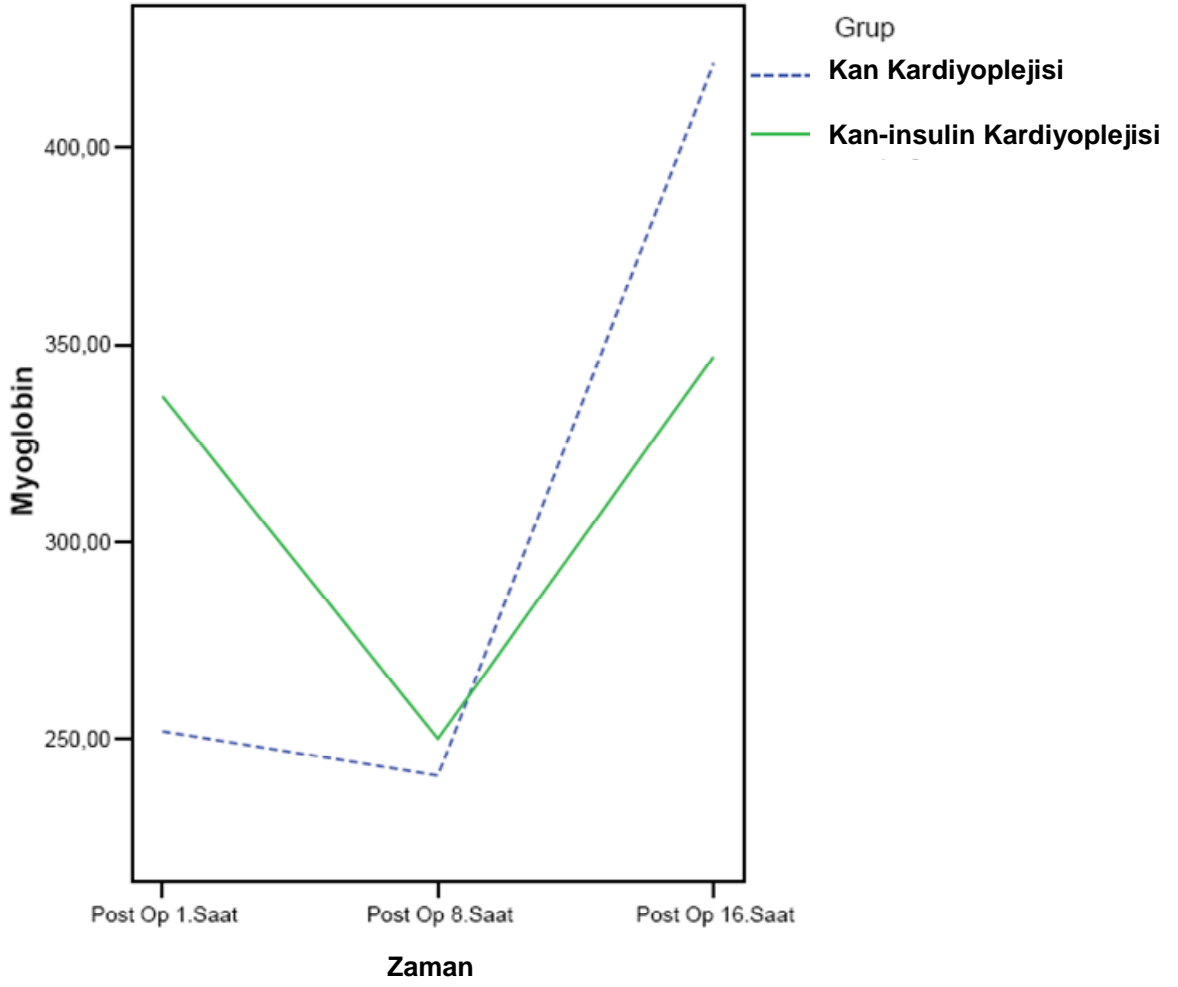
Grafik 10: Koroner sinus kanı laktat düzeyinin zamana bağlı değişimi

Her iki gruptaki hastalar arasında tüm zaman kesimlerinde laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($P:0,67$). Fakat her iki grup içinde kros öncesi-reperfüzyon öncesi, kros öncesi-reperfüzyon 1. dakika, kros öncesi-reperfüzyon 30. dakika ve reperfüzyon öncesi-reperfüzyon 1. dakika arasında laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($P:0,00$). Ama reperfüzyon öncesi-reperfüzyon 30. dakika ($P:0,71$) ve reperfüzyon 1. dakika-reperfüzyon 30. dakika ($P:0,79$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (Grafik 10)



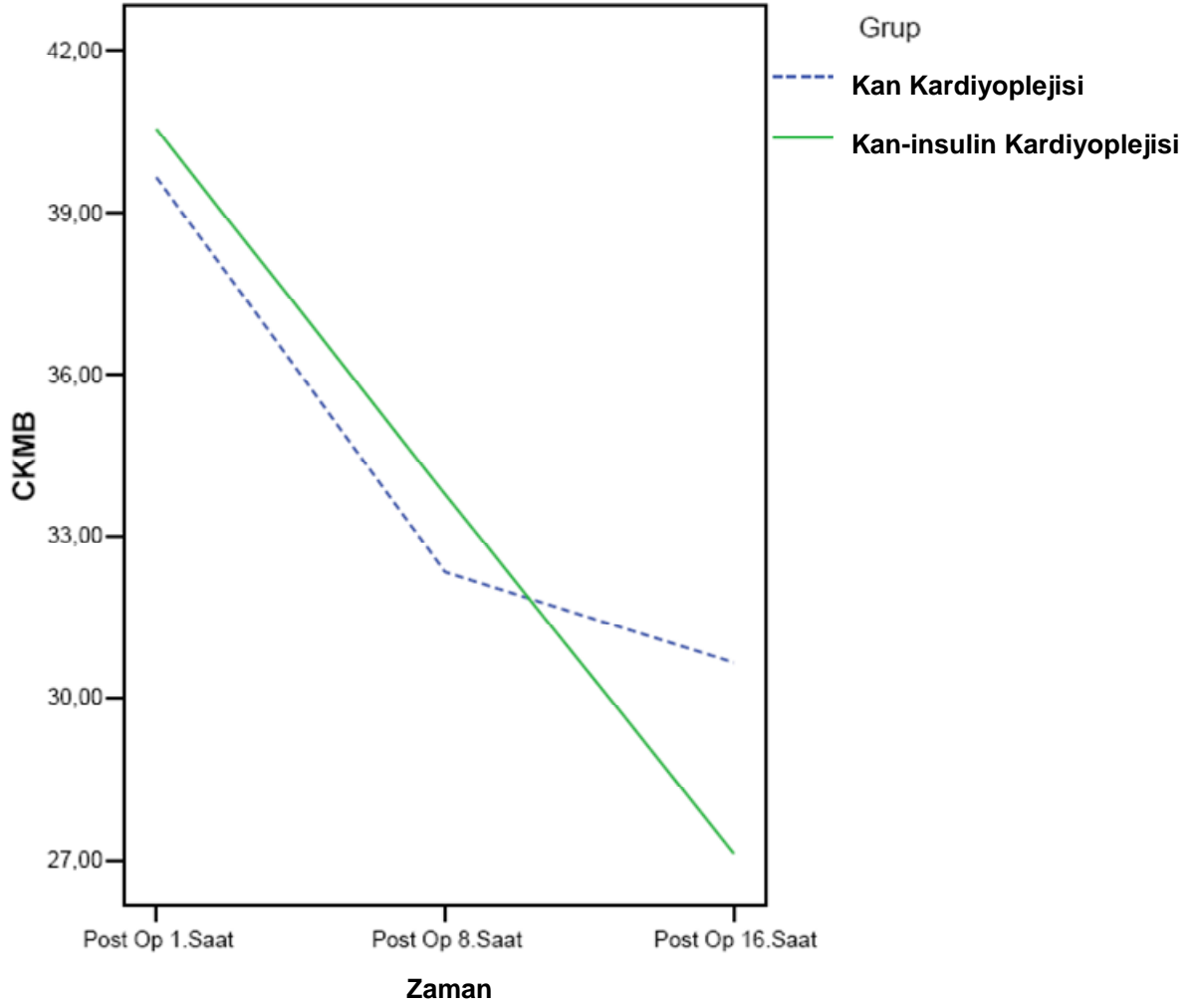
Grafik 11: Operasyon sonrası dönemde kan troponin düzeyinin zamana bağlı değişimi

Her iki grupta da ameliyat sonrası 1, 8 ve 16. saatlerde periferik kandan alınan troponin değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi ($P=0.000$); bu farklılık gruplar arasında benzer olarak izlenmedi ($P=0.035$). Her iki grupta da 1. ve 8 saatler ile 1. ve 16. saatler arasındaki troponin değerleri arasında farklılık izlenirken ($P<0,05$); 8. ile 16. saatler arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($P>0.05$). Her iki grupta da 8. ve 16. saatlerdeki troponin değerlerinde “co-variance” analiz yöntemi ile 1. saatteki troponin değerine göre düzeltme uygulandığında iki grup arasında 8. ve 16. saatlerdeki troponin değerleri arasında farklılık izlendi (sırasıyla; $P=0.003$ ve $P=0.032$); insulin kardiyoplejisi grubunda 8. saat ve 16. saat troponin değerleri kan kardiyopleji grubuna göre daha yüksek olarak izlendi (Grafik 11).



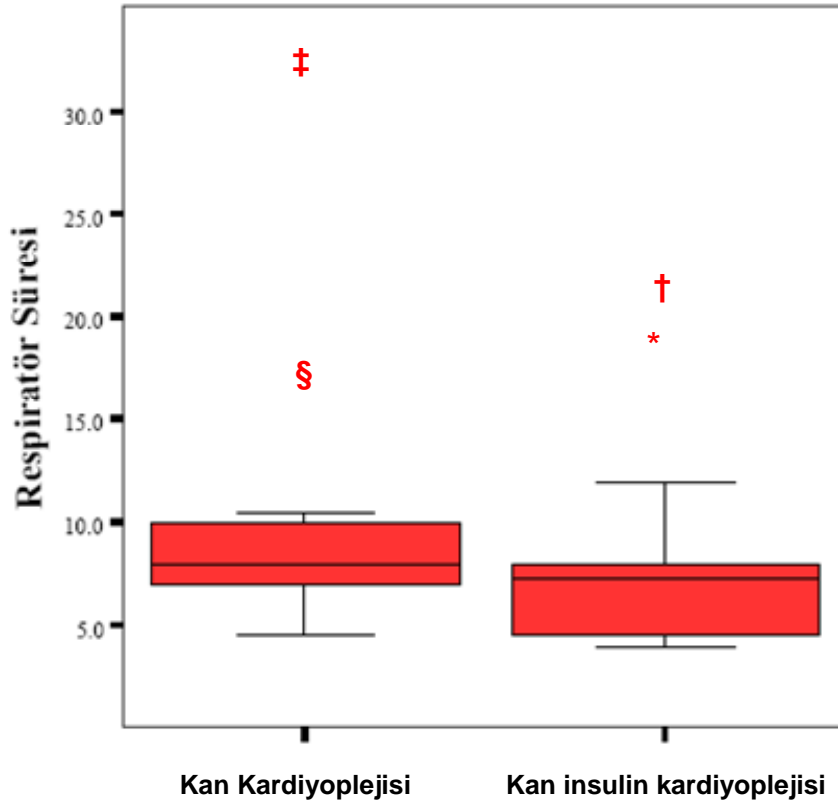
Grafik 12: Operasyon sonrası dönemde kan myoglobin düzeyinin zamana bağlı değişimi

Operasyon sonrası dönemde her iki grup arasında kan myoglobin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P:0,90). Zamanlar arası farklılık 1*8, 1*16 ve 8*16 şeklinde bonferroni testi ile incelendiğinde ise operasyon sonrası dönemde 8.saat kan myoglobin düzeyi ile 16. saat kan myoglobin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (P:0.03) (Grafik12).



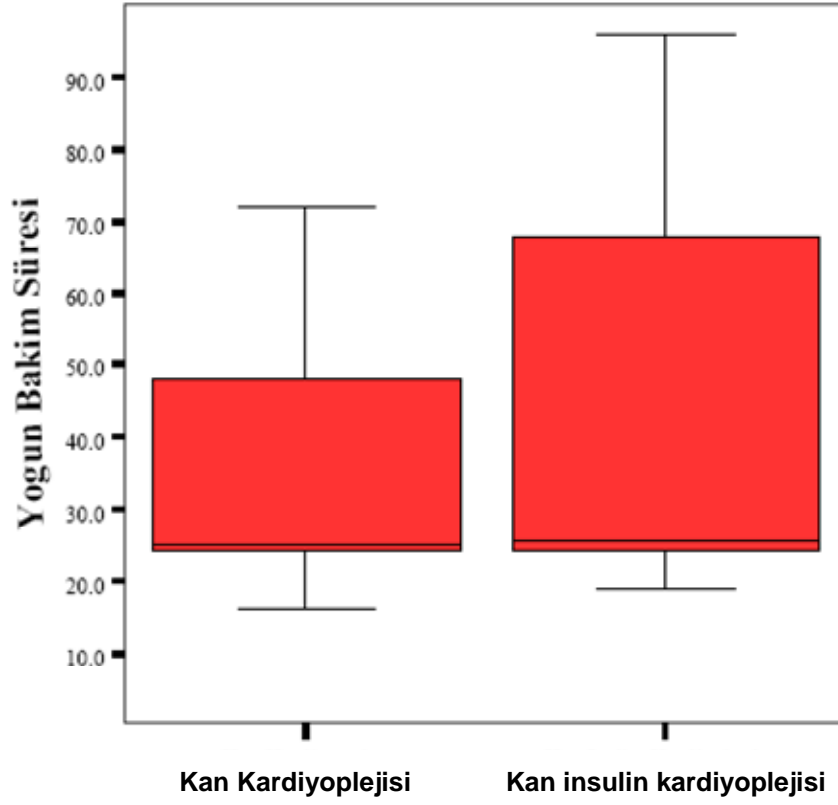
Grafik 13: Operasyon sonrası dönemde kan CK MB düzeyinin zamana bağlı değişimi

Operasyon sonrası dönemde her iki grup arasında kan CK MB düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P:0,94). Zamanlar arası farklılık 1*8 (P:0,001), 1*16 (P:0,00) ve 8*16 (P:0,023) şeklinde bonferroni testi ile incelendiğinde ise fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Grafik 13).



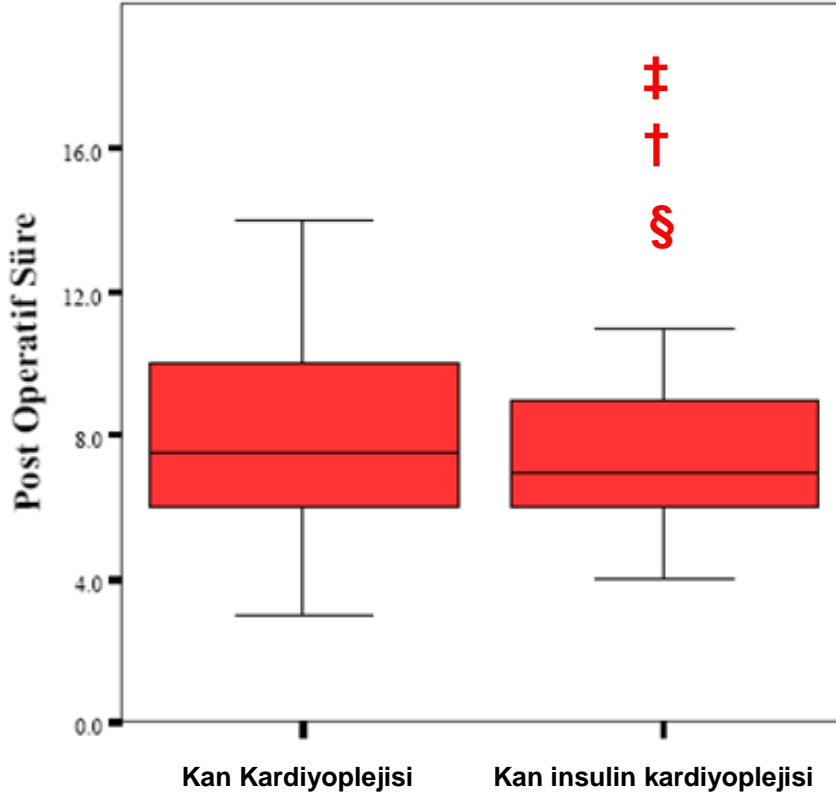
Grafik 14: Respiratör Süresi

Çalışmaya katılan hastaların ortalama respiratör süresi kan kardioplejisi grubunda 9.38 ± 6.31 saat kan insulin kardioplejisi grubunda ise 7.97 ± 4.87 saattir. Her İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($P:0.45$) (Grafik14). Kan kardioplejisi grubundaki iki hastanın (ağır KOAH, 32 saat ve anesteziyen geç uyanma, 17 saat) ve kan insulin kardioplejisi grubundaki iki hastanın (KOAH, 19 saat ve postoperatif iskemik SVO, 21 saat) respiratörde kalış sürelerinin uzun olması gruplardaki uç değerleri oluşturmuştur.



Grafik 15: Yoğun Bakım süresi

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yoğun bakım süresi kan kardiyoplejisi grubunda $33,72 \pm 15,47$ saat kan insulin kardiyoplejisi grubunda ise $41,50 \pm 26,60$ saattir. Her İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (P:0,70) (Grafik 15).



Grafik 16: Postoperatif yatış süresi

Çalışmaya katılan hastaların ortalama postoperatif yatış süresi kan kardiyoplejisi grubunda $7,94 \pm 2,79$ gün kan insulin kardiyoplejisi grubunda ise $8,44 \pm 3,88$ gündür. Her İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($P:0,66$) (Grafik16). Kan insulin kardiyoplejisi grubunda toplam üç hastanın operasyon sonrası dönemde hastanede kalış süreleri grup içi ortalamasının çok üzerindedir. Bu bir hastada postoperatif dönemde sternotomi insizyonun da meydana gelen yara yeri enfeksiyonu sebebiyle (18 gün),bir hasta ise postoperatif dönemde geçirdiği iskemik SVO'ya bağlı sol hemipleji nedeniyle(16 gün) ve bir diğer hasta ise postoperatif dönemde saphen insizyonunda gelişen yara yeri enfeksiyonu bağlı olarak (14 gün) meydana geldi.

TARTIŞMA - SONUC

Koroner angioplasti ve kardiopulmoner bypass ile acık kalp cerrahisi sırasında PNL ve endotel hücrelerinin etkileşimi iyi bilinen bir fenomendir (45, 46).

Kardiopulmoner bypass sırasında meydana gelen miyokardial iskemi ve reperfüzyon sürecinde, ICAM -1 ve VCAM -1 yolu ile endotel yüzeyine tutunan lökositler aracılığı ile doku yıkımı oluşur.

Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar nötrofil anti serum, lökosit filtreleri ve lökosit adhezyon moleküllerine karşı monoklonal antikolar gibi farmakolojik girişimleri içeren çeşitli yöntemlerle PNL'lerin azaltılması yoluyla miyokardial hasarın boyutunun azaltılabileceğini göstermiştir (42, 44, 47, 48).

Yakın zamanda yayınlanan çalışmalar adhezyon moleküllerinin oluşumunun blokajının in vivo ortamda iskemi – reperfüzyon hasarının oluşumunu azalttığını göstermiştir (38, 49, 50). Yine kedi modelinde oluşturulan miyokardial iskemi ve reperfüzyonda Lefer ve ark. ICAM -1 antikor ve Murohara ve ark. PECAM -1 antikor ile yaptıkları çalışmalarda kardiak nekrozun belirgin olarak azaldığını göstermiştir (32). Fakat iskemi – reperfüzyon hasarının tamamıyla önlenmesi hala mümkün değildir.

Plazma angina pectoris atakları, akut miyokard enfaktüsü ve CABG sırasındaki reperfüzyonu içeren belirli patolojik durumlarda, PMN ve endotel hücre aktivasyonu yapabilen çeşitli uyarılar içerir (42). Nötrofil ve endotel hücrelerinin aktivasyonu üzerine, bu hücrelerin yüzeylerinde ekspresse edilen adhezyon molekülleri kan dolaşımı içine salınabilir ve burada soluble formları belirlenebilir. Bu adezyon molekülleri miyokardial hasara immunolojik yanıtı içerebilir (43) ve plazma düzeyleri iskemik miyokardiyumun reperfüzyonu sırasında PMN ve endotellerin aktivasyon yoğunluğunu gösterebilirler (44).

Yi-heng ve ark. soluble ICAM -1 plazma yoğunluğunun miyokardial zedelenme miktarı ile orantılı olarak arttığını göstermişlerdir (51).

sICAM-1 ve sVCAM-1 'in plazma düzeyindeki önemli değişimler akut miyokard enfaktüsü ve angina pectoris atakları sırasında doğrulanmıştır (43, 48).

ICAM-1'in soluble formunun plazma yoğunluğun da artış unstable anjina pectoris ve aortik stenozda da ölçülmüştür (52, 53).

Boldt ve ark. aprotinin dolaşımdaki adezyon molekülleri üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında kardiopulmoner bypass sırasında adezyon moleküllerinin

yoğunluğunda başlangıç değerine göre bir azalma saptamışlar ve bunu büyük olasılıkla bu periyod da meydana gelen hemodülüsyona bağlamışlardır. Kardiyopulmoner bypass ekipmanının materyaline karşı direk vücut inflamatuvar yanıtı ile ilişkili gibi görünmesine karşın kan dolaşımında soluble adhezyon molekülleri sICAM-1, sVCAM-1 ve sELAM-1'in (Soluble Endotelial lökosit adhezyon molekül-1) elektif kardiyak operasyon yapılan hastalarda kardiyopulmoner bypass ile belirgin olarak değişmediğini ve serin proteaz inhibitörü aprotinin bu durumda dolaşımdaki adezyon moleküllerine etkisiz olduğu belirtilmiştir (54) (Tablo 3).

Boldt ve ark. cICAM-1, cVCAM-1, cELAM-1 ve sGMP140'ın (Granule membrane protein 140) aorta koroner bypass yapılan hastalarda arteriyel kan örneklerinden elde edilen plazmada arttığını fakat torakal veya abdominal prosedür yapılan hastalarda plazma düzeylerinin artmadığını göstermişlerdir. Kardiyak ve non kardiyak cerrahi hastaları arasındaki farktan büyük olasılıkla kardiyopulmoner bypass ekipmanı ile kanın etkileşmesi, iskemi-reperfüzyon fenomeni veya her ikisinin sorumlu olduğunu belirtmişlerdir (55) (Tablo 3).

Ryszard Kalawski ve ark. koroner arter bypass greft ameliyatı olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada reperfüzyon sırasında ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinde periferik arter örneklerine karşın koroner sinüs örneklerinde artış saptamışlardır ki bu onların transkardiyak salınışını doğrular. E-selektinin reperfüzyonun otuzuncu dakikasında koroner sinüs kanında azalmasına karşı benzer zamandaki arteriyel kan örneklerinde düzeyinin değişmeden kalması yani reperfüzyon sırasında E-selektin plazma yoğunluğunun transkardiyak azalması E-selektin reseptörlerinin doku ekspresyonunun kardiyopulmoner bypassı takiben arttığını gösterebilir (44) (Tablo 3).

Şerbetçioğlu ve ark. endotelden salınan adezyon molekülleri ve kardiopleji metodları arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında kan kardioplejisi grubunda koroner sinüsten elde edilen plazma örneklerinde soluble adezyon moleküllerinin miktarı açısından önemli bir fark olmamasına karşı koroner sinüsten alınan kan örneklerinde kristaloid kardiopleji grubunda soluble adezyon moleküllerinin (ICAM-1 ve VCAM-1) miktarında reperfüzyon 30. dakikasında reperfüzyon başlangıcına göre önemli artış saptamışlardır ki bu iskemi – reperfüzyon hasarının miyokardiyal koruma için kristaloid kardioplejisi kullanıldığı zaman muhtemelen daha fazla meydana geldiğini gösterebilir (56) (Tablo 3).

Kalawaski ve ark yayınladığı bir çalışmada koroner arter bypass greft sırasında kullanılan kardioplejik solüsyonlarla, hücre aktivasyon markırı gibi bilinen adezyon moleküllerinin soluble formlarının (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektin ve sL-selektin) salınışının olası değişimini araştırmışlar. Kristaloid ve kan kardioplejisinin her ikisi ile kardiopulmoner bypass ile koroner arter bypass greft sırasında hastalardaki sICAM-1 ve sVCAM-1'in transkardiyak salınışını gösterdiler. Bu proteinlerin her ikisinin soluble formlarının yoğunluğunun artışı kristaloid kardiopleji alan grupta daha anlamlı idi. Hastaların her iki grubundaki sICAM-1 ve sVCAM-1'in plazma yoğunluğunun artışıdaki farklılıklar kardioplejinin kendisinin soluble adhezyon moleküllerinin salınımını etkileyebileceğini ve böylece endotel hücre aktivasyonunu değiştirebileceğini gösterir (41) (Tablo 3).

Bizim çalışmamızda kros klemp öncesinde (T1), reperfüzyonun 1. dakikasında (T2) ve reperfüzyonun 30. dakikasında (T3) koroner sinus ve radial arter bölgelerinden aldığımız kan örneklerinde sICAM-1 değeri açısından her iki grupta da bölgeler içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık.

Her iki bölgeden alınan kan örneklerinde sPECAM-1 değeri ölçüldüğünde ise T2 ile T3 zaman dilimleri arasında artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Bu artış kontrol grubunda daha fazla olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yani reperfüzyonun 30. dakikasında reperfüzyon başlangıcına göre iskemi-reperfüzyon hasarını sonucu oluşan inflamasyonun bir belirteci olan sPECAM-1 düzeyinde anlamlı bir artış gözlemledik fakat bu artış her iki grupta da benzerdi.

Alınan kan örneklerinde sVCAM-1 değeri ölçüldüğünde ise radial arter bölgesinden alınan kan örneklerinde T1, T2 ve T3 zaman dilimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Koroner sinus bölgesinden alınan kan örneklerinde ise T1 ile T3 ve T2 ile T3 zaman dilimleri arasında artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. sVCAM-1 düzeyinde iskemi öncesi döneme göre reperfüzyon döneminde gözlenen artış sadece koroner sinus bölgesinden elde edilen örneklerde gözlemlendiğinden bu artışın kalpte meydana gelen iskemi ve reperfüzyon hasarına bağlı inflamasyon sonucunda oluştuğunu net bir şekilde söyleyebiliriz. Bununla beraber sVCAM-1 düzeyindeki değişiklikler her iki grupta da benzerdir yani gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Her iki grup içinde kros öncesi-reperfüzyon öncesi, kros öncesi-reperfüzyon 1. dakika, kros öncesi-reperfüzyon 30. dakika ve reperfüzyon öncesi-reperfüzyon 1. dakika arasında laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark anlamlıdır. Fakat her iki gruptaki hastalar

arasında tüm zaman kesimlerinde laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Yani zamanlar arası laktat değişimi her iki grupta benzerdir.

Operasyon sonrası dönemde periferik kandan 1., 8. ve 16. saatte hastaların kardiyak enzim düzeyleri çalışıldı. Her iki grup arasında kan myogloblin ve CK MB düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yani Myogloblin ve CK MB düzeylerinde ki değişimler gruplar arasında benzerdi. Fakat gruplardaki kan troponin düzeylerindeki değişimler de gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi. İnsulin kardiyoplejisi grubunda 8. saat ve 16. saat troponin değerleri kan kardiyopleji grubuna göre daha yüksek olarak izlendi.

Her iki grup operasyon sonrası dönemde yoğun bakımda respiratöre bağlı kalış süreleri, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 2).

| | Kan insulün kardiyopleji grubu | Kan kardiyopleji grubu | P değeri |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------|----------|
| Respiratörde kalış süresi, saat | 7,97 ± 4,87 | 9.38 ± 6,31 | 0,45 |
| Yoğun bakımda kalış süresi, saat | 41,50 ± 26,60 | 33,72 ± 15,47 | 0,70 |
| Hastanede kalış süresi, gün | 8,44 ± 3,88 | 7,94 ± 2,79 | 0,66 |

Tablo 2: Gruplardaki respiratör, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri

Gerek Şerbetcioğlu ve ark. ve gerekse Kalawski ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda olduğu gibi biz de kan kardiyoplejisi grubunda koroner sinüsten aldığımız kan örneklerinde sICAM-1'in plazma düzeyinde zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemedik. Fakat onlardan farklı olarak biz koroner sinüsten elde edilen kan örneklerinde sVCAM-1'in plazma düzeyinde iskemi öncesi döneme ve reperfüzyon başlangıcına göre reperfüzyon 30. dakikasında artış yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu gösterdik. Bu farklılığı aynı hasta grubunda radial arter bölgesinden alınan örneklerde gözlemedik ki yukarıda da belirttiğimiz gibi bu farklılığın açıkça myokardial iskemi ve reperfüzyon injurisine bağlı oluşan inflamasyondan kaynaklandığını söyleyebiliriz.

Biz gerek soluble adezyon molekülerinin (sPECAM-1, sVCAM-1) plazma düzeyinde ve gerekse biyokimyasal parametrelerde zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemledik fakat bu farklılıklar her iki grupta da benzer olduğundan dolayı (troponin düzeyi hariç) kan kardioplejisi ile kan insulin kardioplejinin açık kalp cerrahisinde myokardial korumanın sağlanması açısından birbirlerinden üstün olmadığını söylebilir ve hatta kan insulin kardioplejisi grubunda troponin düzeyinin kan kardioplejisne göre daha yüksek bulunmasından dolayı kan kardioplejisinin olası üstünlüğünden söz edebiliriz.

Öte yandan PDH uyarılması ile miyokard enerji metabolizmasının iyileştirilmesinin iskemi ve reperfüzyon hasarında önemli rol oynayan adezyon moleküllerinin oluşumuna bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

| Yazar | Yılı | Çalışmanın amacı / Gruplar | Örneğin alındığı yer | ICAM-1 VCAM-1 E-selektin L-selektin |
|---------------------|------|--|----------------------------------|--|
| Boldt ve ark | 1995 | Aprotininin dolaşımdaki adezyon moleküllerine etkisinin olup olmadığı. Yüksek Doz Aprotinin n:20, Aprotininsiz n:20 | Arteriel | cICAM-1, cVCAM-1.E-selektin de CPB sırasında önemli bir azalma; Postoperatif birinci günde cICAM-1 ve E-Selektin N, VCAM-1 değeri artmış (gruplar arasında fark yok) |
| Boldt ve ark. | 1998 | Adezyon moleküllerinin özellikle kardiyak cerrahi yapılan hastalarda değişip değişmediğini değerlendirmek. Koroner arter Bypass greft n:20, Whipple ameliyatı n:20 Pnomonektomi n:20 | Arteriel | cICAM-1, cVCAM-1, cELAM-1 ve sGMP140' kardiyak cerrahi prosedürlerinde arttığı ama torokal ve abdominal prosedürlerde artmadığı |
| Kalawski ve ark | 1998 | CPB sırasında dolaşıma soluble adezyon moleküllerinin salınımı olup olmadığı Kriataloid kardiyoplejisi n:15 | Arteriel Koroner sinus Ven | Arter: ICAM-1, L-selektin değişim yok, VCAM-1 rep. Bas. ve rep. 30 dak'da KKÖ'ne göre ↑ ,E-Selektin rep. 30 dak 'da rep. bas. göre ↑. Koroner sinüs: Rep 30 dak. da ICAM-1 cVCAM-1↑, E-selektin ↓, L-Selektin Ø |
| Şerbetçioğlu ve ark | 2003 | Kardiyopleji metodları ve adezyon molekülleri arasında ilişkinin olup olmadığı Kristaloid kardiyoplejisi n:7, Kan Kardiyoplejisi n:7 | Arteriel Koroner Sinus | Arter: ICAM-1, VCAM-1 düzeyinde her iki grupta da değişiklik Ø. Koroner Sınus: ICAM-1, VCAM-1 de kan kardiyopleji grubunda değişim Ø. kristaloid kardiyopleji grubunda rep. 30 dak da rep. bas göre ↑. |
| Kalawski ve ark | 2003 | Kardiyoplejik solusyonlarla soluble adezyon moleküllerinin salınımının olası değişimi Kristaloid kardiyoplejisi n: 25, Kan kardiyoplejisi n:25 | Arteriel Koroner Sınus | Kristaloid kardiyoplejisi: ICAM-1 koroner sinuste Rep 30 da KKÖ'ne ve Rep. Baş. Göre ↑; Rep 30 da koroner sinuste artere göre↑. VCAM-1 koroner sinuste Rep 30 da KKÖ'ne göre ve artere göre↑. Kan kardiyoplejisinde ICAM-1 ve VCAM-1 koroner sinuste Rep 30 da kristaloide göre ↓ zamanlar arası fark Ø. |

Tablo 3: Acık kalp cerrahisinde adezyon molekülleri ile ilgili yapılan çalışmalar. CPB=Kardiyopulmoner bypass; rep. Bas=Reperfüzyon başlangıcı; rep. 30=Reperfüzyon 30. dakika; KKÖ=Kros klemp öncesi

KAYNAKLAR

1. Harold L. Lazar, MD, The İnsülin Cardioplegia Trial J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:842-4.
2. Lazar HL, Bao Y, Rivers S, Colton T, et al High tissue affinity angiotensin-converting enzyme inhibitors improve endothelial function and reduce infarct size. Ann Thorac Surg 2001;72:548-53.
3. Russel RR, Taegtmeier H. Pyruvate carboksylation prevents the decline in contractile function of rat hearts oksidizing acetoacetate. Am J Physiol 1991;261(6 Pt 2):H1756-62.
4. Weiss J, Hiltbrand B. Functional compartmentation of glycolytic versus oksidative metabolism in isolated rabbit heart. J Clin Invest 1985;75:436-47.
5. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, Tumiati LC et al. Delayed myocardial metabolic recovery after blood cardioplegia. Ann Thorac Surg 1989;48:503-7.
6. Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD, et al. Decreased postoperative myocardial fatty acid oksidation. J Surg Res 1988;44:36-44.
7. Kobayashi K, Neely JR. Effects of ischemia and reperfusion on pyruvate dehydrogenase activity in isolated rat hearts. J Mol Cell Cardiol 1983;15:359-67.
8. lewandowski ED, White LT. Pyruvate dehydrogenase influences postischemic heart function. Circulation 1995;91:2071-9.
9. McVeigh JJ, Lopaschuk GD. Dichloroacetate stimulation of glucose oxidation improves recovery of ischemic rat hearts. Am J Physiol 1990;259:H1079-85.
10. Wahr JA, Olszanski D, Childs KF, Bolling SF. Dichloroacetate enhanced myocardial functional recovery post-ischemia: ATP and NADH recovery. J Surg Res 1996;63:220-4.
11. Mazer CD, Cason BA, Stanley WC, et al. Dichloroacetate stimulates carbohydrate metabolism but does not improve systolic function in the pig heart. Am J Physiol 1995;268:H879-85.
12. Benelli C, Caron M, de Galle B, Fouque F, et al. Evidence for a role of protein kinase C in the activation of the pyruvate dehydrogenase kompleks by insülin in Zajdela hepatoma cells. Metabolism 1994;43:1030-4.
13. Lilley K, Zhang C, Villar-Palasi C, Lerner J, et al. İnsülin mediator stimulation of pyruvate dehydrogenase phosphatases. Arch Biochem Biophysics 1992;296:170-4.
14. Doherty NE, Turocy JF, Geffin GA, O'Keefe DD, et al. Benefits of glucose and oksygen in multidose cold cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:219-29.

15. Rao V, Merante F, Weisel RD, et al Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:485–9.
16. Onorati F, Renzulli A, De Feo M, Santarpino G, et al. Myocardial protection with insulin cardioplegia: who can really benefit? *J Cardiovasc Surg* 2005;46(6):569–76.
17. Billia F, Carter K, Rao V, et al Transforming growth factor- β expression is significantly lower in hearts preserved with blood/insulin versus crystalloid cardioplegia. *The J Heart Lung Transplant* 2002;21:918–22.
18. Christakis GT, Fremes SE, Weisel RD, et al. Reducing the risk of urgent revascularization for unstable angina: randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 1986;3:764–72.
19. Rao V, Mississauga CN, Merante F. Insulin cardioplegia for coronary bypass surgery. *Circulation* 1998;98:I–612.
20. Davi G, Catalan I, Averna M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769–74.
21. Lazar HL, Zhang KS, Rivers S, Bernard S, et al. Limiting ischemic damage during urgent revascularization using glucose-insulin-potassium solutions. *Ann Thorac Surg* 1995;60:411–6.
22. Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, et al. Glucose-insulin-potassium solution enhances after urgent coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:354–62.
23. Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, et al. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 2000;70:145–50.
24. Osborn L. Leukocytes adhesion to endothelium in inflammation. *Cell* 1990;62:3–6.
25. Jutila M.A. Leukocyte traffic to sites of inflammation. *APMIS* 1992;100:191–201.
26. Hynes RO. Integrins: Versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992;69:11–25.
27. Montefort S, Holgate ST. Adhesion molecules and their role in inflammation. *Resp Med* 1991;85:91–9.
28. Briscoe DM, Cotran RS, Pober JS. Effects of tumor necrosis factor, lipopolysaccharide and IL-4 on the expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vivo. *J Immunol* 1992;149:2954–60.

29. Pebinsky B, Hession C, Chen LL. Structure/function studies on vascular cell adhesion molecule-1. *J Biol Chem* 1992;267:17820–26.
30. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994;8:504.
31. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301–14.
32. Lefer AM. Role of the β_2 -integrins and immunoglobulin superfamily members in myocardial ischemia-reperfusion *Ann Thorac Surg* 1999;68:1920–3.
33. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365–6.
34. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* 1983;67:1016–23.
35. Tsao PS, Ma KS, Lefer AM. Activated neutrophils aggravate endothelial dysfunction after reperfusion of the ischemic feline myocardium. *Am Heart J* 1992;123:1464–71.
36. Shreeniwas R, Koga S, Karakurum M, Pinsky D, et al. Hypoxia-mediated induction of endothelial cell interleukin-1-a: An autocrine mechanism promoting expression of leukocyte adhesion molecules on the vessel surface. *J Clin Invest* 1992;90:2333–9.
37. Yoshida N, Granger DN, Anderson DC, Rothlein R, et al. Anoxia: reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1992;265:H699–703.
38. Zund G, Dzus AL, Pretre R, Niederhauser U, Vogt P, Turina M. Endothelial cell injury in cardiac surgery: salicylate may be protective by reducing expression of endothelial adhesion molecules-1. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:293–7.
39. Murohara T, Delyani JA, Albelda SM, Lefer AM. Blockade of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in cats. *J Immunol* 1996;156:3550–7.
40. von Andrian UH, Chambers JD, McEvoy LM, Bargatze RF, et al. Two-step model of leukocyte-endothelial cell interaction in inflammation: distinct roles for LECAM-1 and the leukocyte beta 2 integrins in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:7538–42.
41. Kalawski R, Majewski M. Transcardiac Release of Soluble Adhesion Molecules During Coronary Artery Bypass Grafting: Effects of Crystalloid and Blood Cardioplegia. *American College of Chest Physicians* 2003;123:1355–60.

42. Kalawski R, Baliski M, Bugajski P, et al. Stimulation of neutrophil activation during coronary artery bypass grafting: comparison of crystalloid and blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2001;71:827–31.
43. Siminiak T, Smielecki J, Dye JF, et al. Detection of soluble adhesion molecules L-selectin and vascular cell adhesion molecule 1 during acute myocardial infarction. *Eksp Clin Cardiol* 1997;2:215–8.
44. Kalawski R, Bugajski P, Smielecki J, et al. Soluble adhesion molecules in reperfusion during coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:290–5.
45. Chello M, Mastroberto P, Romano R, et al. Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a randomized comparison of hypothermic and normothermic circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:162–8.
46. Valen G, Paulsson G, Vaage J. Induction of inflammatory mediators during reperfusion of the human heart. *Ann Thorac Surg* 2001;71:226–232.
47. Siminiak T, Flores NA, Sheridan DJ. Neutrophil interactions with endothelium and platelets: possible role in development of cardiovascular injury. *Eur Heart J* 1995;16:160–170.
48. Siminiak T, Smielecki J, Dye JF, et al. Increased release of soluble form of adhesion molecules L-selectin and ICAM–1 but not E-selectin during attacks of angina pectoris. *Heart Vessels* 1998;13:189–94.
49. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991;51:529–31.
50. Simpson PJ, Todd RF, Mickelson JK. Sustained limitation of myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody that alters leukocyte function. *Circulation* 1990;81:226–37.
51. Yi-Heng L, Jeng-Kai T. Elevation of the soluble adhesion molecules is associated with the severity of myocardial damage in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:1218–21.
52. Antonino M, Stefano DS, Giovanni R. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993;88:358–63.
53. Shahi CN, Ghaisas NK. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in patients with nonrheumatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1997;80:980–1.
54. Boldt J, Osmer C. Circulating Adhesion Molecules in Cardiac Operations: Influence of High-Dose Aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1995;59:100–5.

55. Joachim B, Bernd K, Michael P. Are circulating adhesion molecules specifically changed in cardiac surgical patient? *Ann Thorac Surg* 1998;65:608–14.
56. Serbetcioglu A, Karsli F. The relationship between the method of cardioplegia and vascular endothelial cell derived soluble adhesion molecules in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascul Surg* 2003;11:165–71.