

ALLOPÜRİNOLÜN MYOKARD KORUMASI ÜZERİNDE ETKİSİ

Öztekin OTO, Ünal AÇIKEL, Hüdai ÇATALYÜREK,
Sadık Kıvanç METİN, Sena BELİNER

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada farklı dozlarda allopürinol uygulamasının açık kalp ameliyatı sırasında iskemik kalmış myokard üzerinde koruyucu etkileri, toplam 45 olgu üzerinde araştırıldı. Olgular rastlantısal olarak kontrol grubu (grup 1), düşük doz allopürinol verilen (grup 2) ve yüksek doz allopürinol verilen (grup 3) olmak üzere üçe ayrıldı. Tüm olgularda operasyondan önce ve operasyondan 3 gün sonrasına kadar, kardiyak indeks, pulmoner kapiller uç basıncı, sol ventrikül atım iş indeksi ve CPK-MB değerleri ölçüldü. Sonuç olarak, allopürinolün myokard üzerinde iskemiye karşı koruyucu bir etkisinin olduğu ve bu koruyucu etkinin özellikle yüksek dozlarda daha çok ortaya çıktığı belirlendi.

Anahtar sözcükler: Allopürinol, Myokard korunması, Reperfüzyon zedelenmesi, Serbest oksijen radikalleri

SUMMARY

The purpose of this paper was to study the protective effects of varying doses of allopurinol on ischemic myocardium during cardiopulmonary bypass in 45 cases. The patients were randomly divided into three groups which consisted of control, low dose and high dose allopurinol groups. The cases were studied for hemodynamic parametery and serum CPK-MB levels for three days beginning just before the operation. Important differences between each three groups were detected which implies the beneficial effects of allopurinol, especially at high doses, on the ischemic myocardium. Therefore recommended that allopurinol is a potective agent against ischemic damage especially in high doses.

Key words: Allopurinol, Myocardial protection, Reperfusion injury, Oxygen free radicals.

Kardiyoplejik myokard korunması açık kalp ameliyatlarındaki mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Fakat buna karşın preoperatif infarktüsler, post operatif önemli debi düşüklükleri gibi hayati problemler hala görülebilmektedir. Bütün bunların yanında giderek daha kötü ventrikül fonksiyonlu hastalar ve kompleks kardiyak anomaliler daha cesaretle ameliyata alınmakta veya myokard infarktüsü sonrası acil revaskülari-zasyon ameliyatları sıklıkla uygulanabil -

mektedir. Bu nedenle kristolaid veya kan kardioplejisi uygulamalarının yanında daha ileri myokardial korunma yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Açık kalp ameliyatları sırasında artan serbest oksijen radikalleri, myokardiyal fonksiyonların deprese edilmesinde önemli bir etkindir. Birçok çalışmada serbest oksijen radikalleri giderici olan süperoksit dismutaz, katalaz ve allopürinolün iskemik myokardial zedelenmeyi azalttığı, post operatif daha iyi myokardial

fonksiyon sağladığı gösterilmiştir (1,2). Hatta bu scavengerların hayvanlarda deneysel olarak yaratılan myokardiyal infarktüs olgularında myokardiyal infarktüs sahasını azalttığı ve sınırladığı da gösterilmiştir. Açık kalp cerrahisi sırasında aktive olan serbest oksijen radikalleri üretiminin çok değişik metabolik yolları vardır. Bunlardan birisi de ksantin oksidaz reaksiyonlarıyla oluşan metabolik yoldur. Bu reaksiyonlar iskemi sırasında serbest radikal üretiminin artmasına yol açarlar. Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol ise serbest oksijen radikallerinin üretimini inhibe ederek bunların myokardda yapacağı zedelenmeyi önleyip cerrahi sonrası daha iyi myokardiyal performans elde edilmesini sağlamaktadır. Bu çalışmamızda allopürinolün myokard koruyucu etkisinin düşük ve yüksek dozlarda olmak üzere hemodinamik ve biyokimyasal araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında aortokoronar bypass ve kapak replasmanı amacıyla açık kalp ameliyatına alınan toplam 45 olgu üzerinde yapılmıştır. Olgular rastlantısal olarak üç gruba ayrılmışlardır.

Grup 1 ameliyat öncesi allopürinol verilmeyen 19 olgudan oluşmaktadır. Bu grup 7 kadın ve 12 erkekten ibarettir. En küçük yaş 35 iken, en büyük yaş ta 67 olup ortalama yaş ise 56'dır. Grup 2 ise ameliyat

öncesi toplam 1200 mg allopürinol verilen 5'i kadın, 9'u erkek 14 olgudan oluşmaktadır. Grupta en küçük yaş 30 iken en büyük yaş da 65 olup ortalama yaş 49'dur. Bu grubu oluşturan olgulara ameliyattan 12 saat önce 600 mg ve ameliyata giderken de 600 mg olmak üzere toplam 1200 mg allopürinol verilmiştir. Grup 3 ise toplam 2400 mg allopürinol alan 12 olgudan oluşmaktadır. Bu gruptaki kadın ve erkeklerin sayısı eşittir. Grupta en küçük yaş 37 iken en büyük yaş 67 olup ortalama yaş da 55'dir. Bu gruba ameliyattan 4 gün öncesinden itibaren 300 mg/gün allopürinol başlanmış. Ameliyat gecesi 600 mg ve ameliyata giderken de 600 mg olmak üzere toplam 2400 mg allopürinol verilmiştir. Her üç grubun da genel özellikleri Tablo I'de sunulmuştur. Her üç grubu oluşturan olguların preoperatif değerlendirilmelerinde aralarında önemli bir farklılık yaratacak risk faktörü saptanmamıştır. Her üç grupta da aynı anestezi protokolü uygulanmış, aynı pompa, aynı perfüzyonist ve cerrahi ekiple operasyonlar gerçekleştirilmiştir. Hastalar uyutulduktan sonra sağ internal juguler ven yoluyla thermodilüsyon kateteri (Swan Ganz, Edwards Lab) pulmoner artere kadar yerleştirilip preoperatif ve postoperatif hemodinamik ölçümler için kullanılmıştır. Hastalarda standart şekilde aortik kanülasyon ve bütün olgularda bikaval kanülasyon uygulanmıştır. Bütün olgularda 28 derecelik genel vücut hipotermisi uygulanmış, kardiyak arretiler +4 derecede kan kardiyoplejisi ile sağlanmıştır.

Bütün olgularda topikal soğutmada buzlu serum fizyolojik solüsyonu kullanılmıştır. Bütün olgularda myokardial sıcaklık online izlenmiş ve 15 derecenin altında tutulmaya çalışılmıştır. Koroner bypass olgularında greft olarak sol ön inen koroner için rutin olarak sol internal mamariyan arter ve diğer koroner damarlar için de ters çevrilmiş safen veni kullanılmıştır. Bütün kapak replasmanı olgularında Carbomedics marka prostetik mekanik kapaklar kullanılmıştır. Aortik kros klemp kaldırıldıktan sonra elektriki defibrilasyonla veya spontan şekilde kalpler çalıştırılmıştır. Hastalar normal sıcaklık düzeyine kadar ısıtılıp, yeterli kardiyak performans da elde edildikten sonra perfüzyon sonlandırılarak dekanülasyon yapılmıştır.

Bütün olgularda kardiyak indeks (CI), sol ventrikül atım iş indeksi (LVSW), pulmoner kapiller uç basınç (PCWP) ve myokardial kreatin fosfokinaz (CPK-MB) değerleri, preoperatif, aort klempini kaldıktan hemen sonra ve postoperatif 1. 2. 3. 4. 5. 12. 24. 36. 48. ve 72. saatlerde ölçülerek allopürinolün etkisi incelenmiştir. Sonuçların istatistiksel analizi CALC bilgisayar istatistik programı kullanılarak gruplu ve çiftli t testi ile trapezoidal kurala göre hesaplanan eğri altındaki alana göre yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan hesaplamalarda yanılma derecesi ayrı ayrı bildirildiği halde, anlamsız bulunan tüm hesaplamalarda $p < 0.05$ olarak kabul edilmiş, ayrıca metin içerisinde belirtilmemiştir.

BULGULAR

Çalışma gruplarının hiçbirisinde mortalite olmamıştır. olgulara ait aortik kros klemp ve perfüzyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo II). Çalışılan hemodinamik ve biyokimyasal parametrelerin zamana bağlı çizilen grafiklerinin altında kalan alanlar ise tablo III'de gösterilmiştir.

Olguların CPK-MB değerleri (Tablo IV) incelendiğinde ameliyat öncesinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. ancak ameliyat sonrası dönemde ölçülen CPK-MB değerlerinin allopürinol kullanıldığında, doza bağımlı olarak, azaldığı görülmüştür. Bu parametre yönünden grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak yüksek oranda (α yanılma olasılığı: 0.001) anlamlı farklılık belirlenmiştir. Ayrıca grup 2 ile 3 arasında da postoperatif değerler arasında anlamlı bir fark (α yanılma olasılığı: 0.01). saptanmıştır. Kardiyak fonksiyonların incelemesinde ise, preoperatif dönemde CI, PCWP ve LVSWI değerleri açısından gruplar arasında farklılık yoktur. Oysa postoperatif dönemde ölçülen CI değerlerinin (Tablo V) allopürinol kullanılmasıyla yükseldiği gözlenmiştir. Postoperatif döneme ait CI değerleri arasında yine grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında istatistiksel olarak yüksek oranda (α yanılma olasılığı: 0.01) anlamlı farklılıklar olduğu görülürken, grup 2 ile 3 arasında da anlamlı bir fark (α yanılma olasılığı: 0.01) belirlenmiştir.

Yine postoperatif dönemde hesaplanan LVSWI değerlerinin (Tablo VI), grup 3'te en çok olmak üzere, allopürinol kullanıldığında daha yüksek olduğu ve her üç grup arasında da istatistiksel olarak yüksek oranda (α yanılma olasılığı: 0.001) anlamlı farklılıklar bulunduğu belirlenmiştir. Tablo VII'de sunulmuş olan ameliyat sonrasına ait PCWP

ölçümleri arasında ise, kontrol grubu ile düşük doz allopürinol kullanılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı halde, yüksek doz allopürinol kullanıldığında istatistiksel yönden önemli bir fark olduğu belirlenmiştir (α yanılma olasılığı: 0.001).

Tablo I. Olguların genel özellikleri

GRUP	Ortalama Yaş	Cinsiyet		Yapılan Ameliyatlar				
		Kadın	Erkek	AKBG	MVR	AVR	AVR+AKBG	AVR+MVR
1	56	7	12	15	2	1	1	
2	49	5	9	9	2			3
3	55	6	6	8	2	1	1	

AKBG : Aortokoronar baypass

MVR : Mitral valv replasmanı

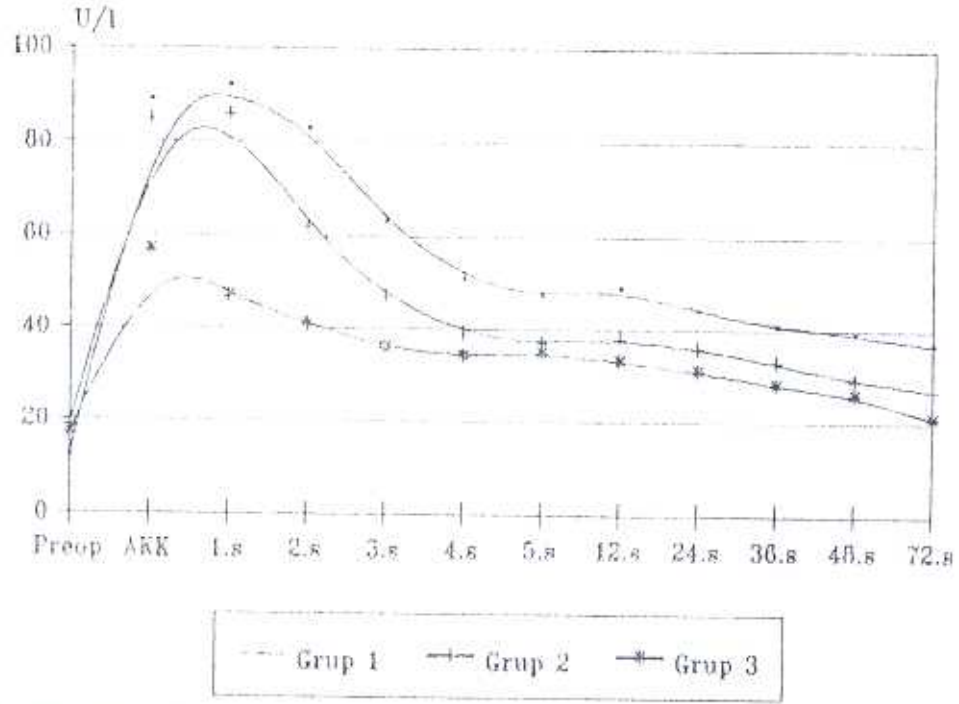
AVR : Aort valv replasmanı

Tablo II. Ortalama Aortik Kros Klemp (AKK) ve Perfüzyon Süreleri

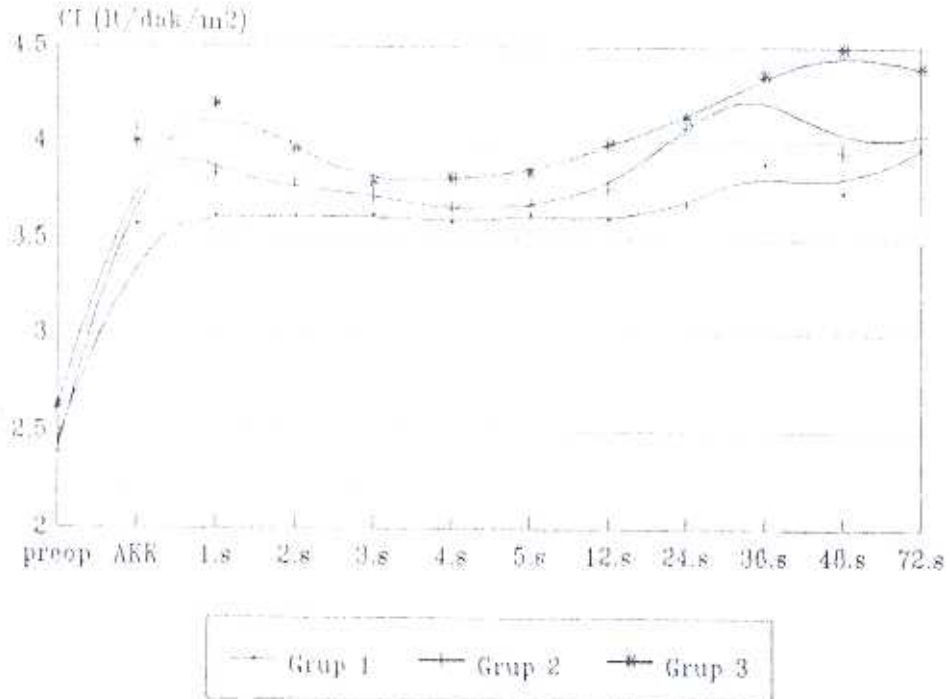
GRUP	AKK Süresi (dakika)	Perfüzyon Süresi (dakika)
1	53.00	96.52
2	59.92	104.50
3	48.75	87.41

Tablo III. Postoperatif ölçümlerin alanlarının büyüklüğü

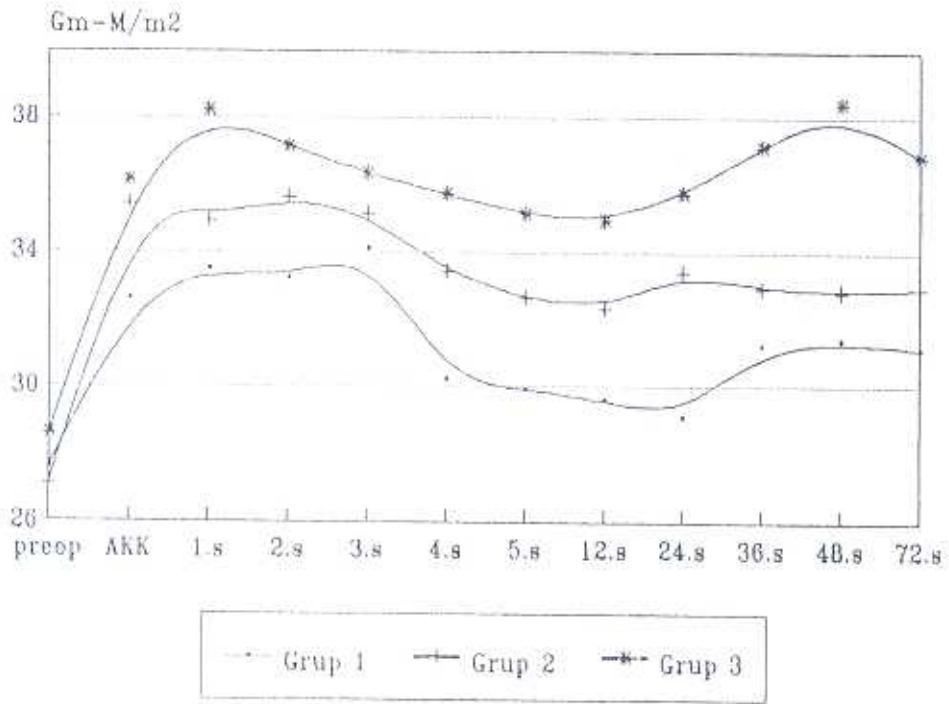
	GRUP I	GRUP II	GRUP III
CI (lt/dak/m ² xsaat)	264	280	293
PCWP (mmHg x saat)	712	655	532
LVSWI (Gm-M/m ² x saat)	2261	2427	2627



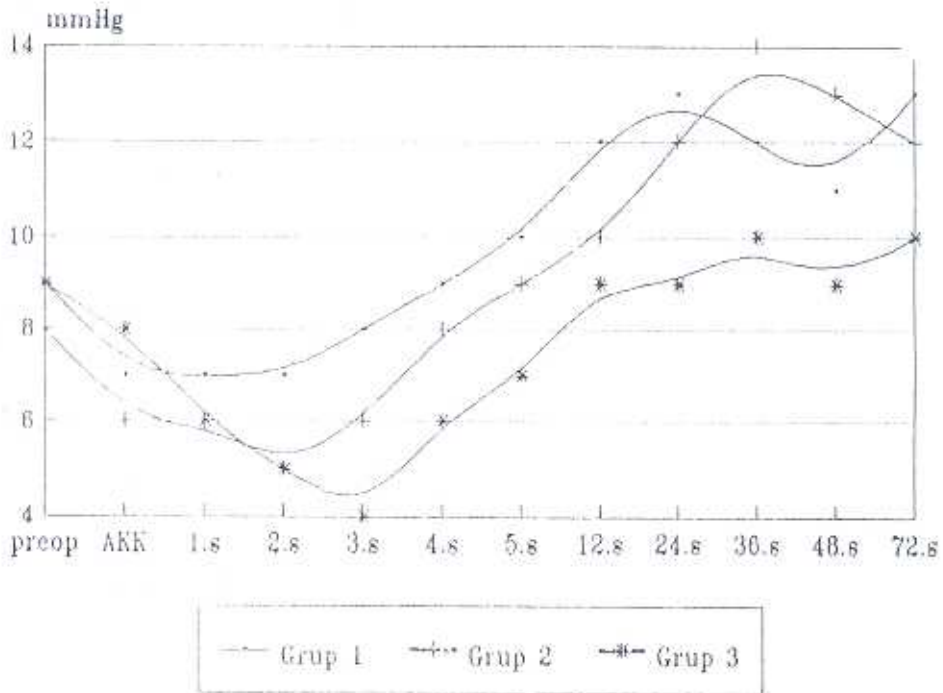
Tablo IV. CPK MB değerleri



Tablo V. Kardiyak indeks



Tablo VI. LVSWI



Tablo VII. PCWP değerleri

TARTIŞMA

Serbest oksijen radikallerinin, reperfüzyon injürilerinin, iskemik dokuda ortaya çıkan injürilerin veya açık kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan injürilerin en önemli sebeplerinden biri olduğu birçok araştırmayla açıkça gösterilmiştir (1-3). Ekstrakorporal dolaşım sırasında ve iskemi sırasında serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını sağlayan birçok metabolik yollar vardır. Bunlardan birisi kardiyopulmoner bypass'ın (CPB) kendisidir. CPB sırasında kompleman sistemindeki aktivasyon, nötrofillerin aktivasyonu, artan lökotrienler ve artan prostasiklin ve tromboksan A2 sentezleri serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açmaktadır (2-4). Bunlardan başka önemli bir serbest oksijen radikali üretim yolu da ksantin oksidaz reaksiyonlarıdır (1,5,6). Bu artan serbest radikaller proteinleri bozmakta membran lipidlerinde peroksidasyona yol açarak membranda harabiyete ve membranın geçirgenliğinin artmasına yol açmakta, kalsiyumun sarkoplazmik retikulum içersine transportuna etki edmektedir (1). Dolayısıyla da normal mitokondriyal ve sarkoplazmik fonksiyonlar bozulmaktadır. İskemik injüri olarak adlandırdığımız bu etkiler sonuçta karşımıza klinik olarak, kardiyak ritim bozukluğu, peroperatif infarktüs veya postoperatif düşük kalp debisi gibi tablolarla çıkmaktadırlar (1,7,8). Diğer taraftan organizmanın kendisi de bu radikallere karşı hücreyi koruyucu sistemlerini devreye sokmaktadır. Bu endojen enzim

sistemleri süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidazlardır. Bunlar da serbest radikalleri ortadan kaldırarak hücrenin zarar görmesini önlemeye çalışmaktadır. Normalde organizmada dengeli bir şekilde giden serbest radikal üretimi ve bunun endojen giderilmesi ekstrakorporal sirkülasyon ve iskemi gibi serbest radikal oluşumunu arttıran fizyolojik olmayan bir olayın eklenmesiyle bozulmaktadır. Bu nedenle serbest radikal üretimini önleyici bir ajan olan allopürinol burada devreye girerek serbest radikal üretimini kısmen sınırlı seviyede tutabilmektedir. Ksantin oksidazın kompetitif inhibitörü olan allopürinol vücutta hızla aldehit oksidaz ile oksipürinole çevrilir. Allopürinolün bir metabolik olan oksipürinol ise ksantin oksidazın non kompetitif bir inhibitördür. Dolayısıyla allopürinol ve özellikle onun metaboliti olan oksipürinol ksantin oksidaz yoluyla olan serbest radikal üretimini engellerler (1,2).

Korci Tabayashi ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer çalışmada yüksek ve düşük doz allopürinol uygulandığında kan allopürinol seviyesinin anlamlı olarak farklı olmadığını ancak oksipürinolün konsantrasyonunun çok farklı olduğunu ve yüksek doz allopürinolün koruyucu etkisinin daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarında düşük ve yüksek doz allopürinol kullandıkları olgularda CPK-MB değerlerinde allopürinol kullanılmayan gruba göre belirgin farklılık saptamışlardır (1). Bizim çalışmamızda da allopürinol alan gruplarda CPK-

MB değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur. Yine aynı çalışmada enzimatik farklılık saptanmasında rağmen CI değerleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Oysa bizim çalışmamızda ise bu parametreler de anlamlı olarak farklılık belirlenmiştir.

Diğer bazı araştırmalarda ise allopürinölün koruyucu etkisini araştırmada, hemodinamik ölçümlerin yanı sıra kardiyak komplikasyonlar, ritim değışiklikleri, postoperatif pozitif inotropik ajan ihtiyacı ve ölüm oranları da değerlendirilmiştir (2-4,7,8). Bütün bu çalışmalarda allopürinöl kullanılmasıyla daha iyi kardiyak performans elde edildiği vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da enzimatik değerler yanında hemodinamik ölçümlerde de allopürinöl kullanılan gruplarda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Hatta yüksek doz uygulamalarda daha da iyi myokardiyal performans sağlanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda postoperatif pozitif ajan ihtiyacı yönünden değerlendirme yapılmamıştır.

Deneysel çalışmalarda hayvan kalplerinde infarktüs oluşturulduğunda, allopürinölün infarktüs alanını sınırladığı gösterilmiştir (1,7). Ancak allopürinölün hayvan kalplerindeki bu etkisi insan kalbinde olmamaktadır. Bu nedenle araştırmacılar bu mantıkla aslında insan kalbinde iskemik yaralanmada allopürinölün belirgin etkisi olmaması gerektiğini, varolan koruyucu etkinin yalnız

ksantin oksidaz reaksiyonlarını inhibe etmekle açıklanamayacağını belirtmektedirler. Üstelik insanda serbest radikal kaynağı birçok metabolik yollar vardır (1-3,7). Araştırmacılar allopürinölün ve onun metaboliti oksipürinölün yalnızca ksantin oksidaz inhibitörü değil, aynı zamanda hidroksil radikallerin direkt antagonisti olduğu da göstermişlerdir (1). Gerçekten de oksipürinöl oldukça kuvvetli bir hidroksil radikal gidericidir ve allopürinölün gerçek anlamda myokardiyal koruyucu etkisi, ksantin oksidaz reaksiyonlarını inhibisyonundan çok bu yolla olmaktadır (1). Özellikle yüksek doz allopürinöl verilen grupta saptanan daha iyi koruyucu etki de oksipürinölün hidroksil radikal giderici etkisine bağlanmaktadır.

Bizim sonuçlarımızda da hem düşük hem de yüksek doz allopürinölün myokardiyal korunmada etkin olduğu ancak bu etkinin yüksek doz allopürinöl grubunda daha belirgin olduğu açıkça gösterilmiştir. Bizde bunun, oksipürinölün koruyucu etkisi yoluyla olduğunu düşünmekteyiz. Dolayısıyla da klasik kardiyoplejik myokard korunmaları yanında daha iyi bir myokardiyal korunma sağlamak amacıyla, allopürinölün açık kalp ameliyatına alınacak bütün olgularda rutin olarak özellikle yüksek dozlarda kullanılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Tabayashi K, Suzuki Y, Nagamine S, Ito Y, Sekino Y, Mohri H: A clinical trial of allopurinol (Zyloric) for myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 713.
2. Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, Saedi SF: A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery. *Am Heart J* 1991; 121: 20.
3. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, Chaudhary AK: Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992; 123: 37.
4. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 845.
5. Puett DW, Forman MB, Cates CU: Oxypurinol limits myocardial stunning but does not reduce infarct size after reperfusion. *Circulation* 1987; 76: 678.
6. England MD, Cavarocchi NC, O'Brien JF: Influence of antioxidants (mannitol and allopurinol) on oxygen free radical generation during and after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1986; 74 (Pt 3): 1134.
7. Rashid MA, William-Olsson G: Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 127.
8. Johansen JV, Chiantella V, Faust K, Johanson WE, Mc Cain BL, Hartman M, Mills SA, Hester TO, Cordell AR: Myocardial protection with blood cardioplegia in ischemically injured hearts: Reduction of reoxygenation injury with allopurinol. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 319.