

Klinik Araştırma

Çalışan Kalpte Yapılan Koroner Baypasta Atorvastatin Kullanımının Miyokard Üzerine Etkileri

Yrd.Doç.Dr. Abdülkadir ERCAN*, Uzm.Dr. Hakan ÖZKAN**, Uzm.Dr. Arzu ERCAN***
Uzm.Dr. Orçun GÜRBÜZ*, Uzm.Dr. Yusuf VELİOĞLU****, Prof.Dr. Serdar ENER*****

* Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Balıkesir

** Bursa Özel Medikal Park Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Bursa

*** Balıkesir Özel Sevgi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Balıkesir

**** Uşak Özel Medikal Park Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Uşak

***** Bursa Özel Acibadem Bursa Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Bursa

Özet

Amaç: Preoperatif atorvastatin kullanımının çalışan kalpte koroner cerrahisi sonrası kardiyak morbidite ve mortalite üzerine etkilerini araştırmak üzere ileri dönük, kontrollü klinik çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışan kalpte koroner cerrahisi yapılacak toplam 30 koroner arter hastası 2 gruba ayrıldı. Grup 1 (n=15) hastalar cerrahi öncesi atorvastatin kullanan, Grup 2 (n=15) ise statin tedavisi almayan hastaları ve kontrol grubu olarak çalışmaya alındılar. Tüm hastalarda kreatin kinaz MB (CK-MB), Troponin I (Tn I) ölçümleri cerrahi öncesi, postoperatif 4. saatte, 12. saatte, 24. saatte ve 48. saatte yapıldı. Preoperatif risk profilleri, operatif değişkenler, ameliyata ait veriler, atriyal fibrilasyon(AF) atakları, morbidite ve mortalite kaydedildi.

Bulgular: Preoperatif risk profilleri ve operatif değişkenler karşılaştırıldığında her iki grup arasında fark yoktu. Tn I ve CK-MB değerleri koroner baypas sonrası preoperatif bazal değere göre anlamlı olarak yükseldi ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Medyan oklüzyon süreleri Grup 1'deki hastalarda 7(5-12) dakika, Grup 2'deki hastalarda 6.8(5-11) dakika idi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu. Postoperatif değişkenlere bakıldığında atorvastatin alan grupta 1 hastada AF gelişirken kontrol grubunda 2 hastada gelişti ve istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hastane mortalitesi, nörolojik komplikasyon, miyokard enfarktüsü ve solunum yetmezliği gelişmedi.

Sonuç: Bu çalışma ameliyat öncesi atorvastatin kullanımının çalışan kalpte koroner baypas cerrahisinde iskemi süresinin kısa olduğu durumlarda iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasında önemli etkisi olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Atorvastatin, Koroner damar baypas, Pompasız, Miyokard, Koruyucu ajanlar

Effect of Pretreatment with Atorvastatin on Myocard after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery

Summary

Aim: This prospective, controlled, clinical study was planned to determine the effect of pretreatment with atorvastatin on cardiac morbidity and mortality after beating heart coronary artery bypass surgery.

Material and Method: Patients (n=30) with coronary artery disease who required beating heart coronary artery bypass grafting were allocated into two groups. Patients in group 1 (n=15) received atorvastatin before surgery. Patients in group 2 (n=15) were control group and did not receive statin. Measurements of circulating creatine kinase MB (CK-MB) and Troponin I (TnI) concentrations were obtained before surgery and at 4, 12, 24, and 48 hours postoperatively. Preoperative risk profiles, operative variables, mortality, morbidity, incidence of postoperative atrial fibrillation(AF) and data associated with operation were recorded in all patients.

Results: Preoperative risk profiles and operative variables were statistically similar when the groups were compared. The concentration of circulating CK-MB and Tn I significantly increased over time after off - pump coronary artery surgery, with no significant intergroup differences. Median occlusion time per anastomosis (7;5-12 minutes in group 1 versus 6.8; 5-11 minutes in group 2) was not significantly different between groups. One patient had atrial fibrillation in group 1, while 2 patients had AF in group 2, with no significant intergroup differences. There was no hospital mortality, no neurological complication, pulmonary insufficiency or myocardial infarction in the atorvastatin and control groups.

Conclusion: This study shows that pretreatment with atorvastatin did not significantly effect myocardial damage during off-pump coronary surgery when the local ischemic time was limited.

Key Words: Atorvastatin, Coronary artery Bypass, Off-pump, Myocardium, Protective agents

Giriş

Son 10 yıldaki teknolojik gelişmeler, tecrübenin artması, komplikasyonların konvansiyonel tekniğe göre daha az olması ve düşük maliyet çalışan kalpte koroner baypası (ÇKKABG) bazı merkezlerde cazip hale getirmiştir.¹⁻³ Yapılan çalışmalarda ÇKKABG'da konvansiyonel tekniğe göre daha az kardiyak spesifik enzim salınımını olduğu gösterilmiştir.⁴⁻⁷ Bununla birlikte hala birçok hasta önceden tahmin edilemeyen iskemi-reperfüzyon hasarı ve sonucunda bozulabilecek kardiyak performans için risk altındadır. Bundan dolayı ÇKKABG esnasında miyokardı koruyucu stratejilerin geliştirilmesine olan ihtiyaç devam etmektedir. Üzerinde çalışılan ilaç gruplarından biri de statinlerdir ve koroner cerrahisi sonrası morbidite ve mortalite üzerine olan etkileri araştırılmış ve her bir çalışma statinlerin yeni etkilerini ortaya koymuştur.⁸⁻¹⁰ Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan hidroksi metilglutiteril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltır ve serum lipidlerini düşürücü etki gösterirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda statinlerin, lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra antienflamatuvar ve antitrombojenik etkinlik gösterdikleri savunulmaktadır. Böylece açık kalp cerrahisi uygulanan hastaları postoperatif enfeksiyondan, aritimi, postoperatif trombotik komplikasyonlardan ve iskemi-reperfüzyon hasarından korudukları düşünülmektedir.¹¹⁻¹³ Statinler daha önce konvansiyonel teknikte yapılan koroner baypas'ta kullanılmış ancak bu çalışmada ilk kez ÇKKABG esnasında preoperatif kullanımının miyokard üzerine koruyucu etkileri miyosit hasar belirleyicileri Tn I ve CK-MB ölçülerek araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma elektif ÇKKABG yapılmak üzere seçilen 30 hastada prospektif, kontrol gruplu olarak planlandı. Araştırma projesi Üniversite Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra (19.9.2006 tarih ve 2006-18/52 karar no) gerçekleştirildi. Tüm hastalardan yazılı onam alındı. Elektif koroner baypas ameliyatına aday 30 koroner arter hastası çalışmaya alınıp 2 gruba ayrıldı ve her biri 15'er hastadan oluştu. Grup 1'deki hastalar operasyondan önce en az 10 gün atorvastatin kullanan (20 mg /gün); Grup 2'deki hastalar operasyondan önce atorvastatin kullanmayan kontrol grubu hastalardı. Son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş hastalar, acil ameliyat edilecek hastalar, klinik kalp yet-

mezliği, AF'si olan hastalar ve steroid veya non steroid antienflamatuvar ilaç kullanımı gerektiren bir hastalık geçiren olgular çalışmaya alınmadı. Hastalarda preoperatif (bazal), postoperatif 4. saatte, 12. saatte, 24. saatte ve 48. saatte CK-MB, Tn I değerleri ölçüldü. Preoperatif ve postoperatif günlük elektrokardiyografi (EKG) takipleri yapıldı. İlk 72 saat ritim monitorizasyonu sağlandı. Ameliyat sonrası semptomlu veya semptomuz 5 dakika veya daha fazla süren AF atakları kaydedildi.

Tüm hastalara 0,1 mg/kg dozunda morfin ile premedikasyon yapıldı. İndüksiyonda fentanil (5 mikrogram/kg), midazolam (0,1 mg/kg), vekuronyum (0,1 mg/kg) verildi. Anestezi idamesinde fentanil (0,5-1 mikrogram/kg), vekuronyum (0,1 mg/kg) ve 0,5-1 MAC isofloran kullanıldı. Klasik medyan sternotomi sonrası sol internal torasik arter ve diğer konduitler standart teknik ile çıkarıldı. Heparin 100-150 Ü/kg dozunda ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) >300 sn olacak şekilde yapıldı. Anastomozlar bitince ACT 150'nin altında olacak şekilde protamin her 100 IU heparin için 0,5 mg olarak yapıldı. Perikard açıldıktan sonra inferior vena kava ve sol superior pulmoner ven arasındaki hattın ortasına posterior perikardiyuma 0/ipek sütür konarak snerlendi. Lokal miyokard stabilizatörü olarak Octopus III® kullanıldı. İnför ve posterior yüzdeki damarlarda cerrahi işleme yardımcı olmak ve sağ kalbe gelen kan hacmini artırmak için için 20-30 °C'lik Trendelenburg pozisyonu verildi. Tüm hedef damarlarda Bulldog (0,5 N) ile proksimal klempleme yapılırken distal oklüzyon yapılmadı. Anastomoz sırasında görüşü sağlamak için filtre edilmiş (<5 lt/dk) oda havası ile üfleme kullanıldı. Öncelikli revaskülarizasyon, kollateralize ve kritik darlıklı damarlar dışında sol internal torasik arter - sol ön inen arter arasına yapıldı. Kritik olmayan sağ ana koroner arter (<%90) darlıklarında sağ arka inen ve sağ arka lateral arterler tercih edildi. Tüm proksimal anastomozlar tek bir yan klempleme ile yapıldı. Distal anastomozlar 7/0 polyprolen sütür ile devamlı dikiş tekniği kullanılarak uç-yan, yan-yan anastomoz teknikleri ile yapıldı. Tüm hastalarda distal anastomozlar yapılırken ve reperfüzyonda %20 mannitol 75-100 ml intravenöz (IV) infüzyonla verildi. Ameliyatlar tecrübeli aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı.

Santral venöz kateterden alınan kan örneklerinden Tn I, CK-MB, radial arter kateteri yoluyla alınan kan ör-

neklerinde glikoz ve potasyum ölçümü yapıldı. Tn I ölçümleri IMMULITE® One Model otoanalizöründe DPC® kiti ile "monoclonal capture antibody" (enzimle işaretli poliklonal antikor ile hasta örneğini birlikte inkübe eden) yöntemi ile ölçüldü. Bu test ile ölçülebilen en küçük değer 0,5 ng/ml idi ve ≤ 1 ng/ml normal olarak kabul ediyordu. CK-MB ölçümleri ABBOTT AEROSET 2 analizöründe RANDOX marka kitler kullanılarak ultraviyole yöntemi ile yapıldı. Normal sınırları 0-25 U/L olarak kabul edildi.

Atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda amiodarone yükleme dozu (5 mg/kg) IV infüzyon halinde 30 dk içinde verildi. Ardından 0,5 mg/kg/saat dozunda devam edildi. Eğer 24 saat içinde sinüs ritmi sağlandıysa 24 saat daha IV infüzyonla beraber 5 gün 400 mg oral sonrasında 200 mg oral amiodarone devam edildi. İlk 24 saat içinde sinüs ritmi sağlanmayan olgularda kardiyoversiyon yapıldı. Kırk sekiz saat IV infüzyon sonrası oral günlük idame doza geçildi.

Gruplar arası karşılaştırmada Fisher testi, Ki-kare test, Fisher-Freeman-Halton test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içindeki CK-MB, Tn I değişimleri Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Nonparametrik değişkenler medyan (minimum - maksimum) olarak verilmiştir. İstatistiksel analizlerde anlamlılık seviyesi olarak 0,05 alındı.

Bulgular

Gruplara göre demografik veriler ve klinik karakteristikler tablo 1'de özetlenmiştir. Grup 1 (atorvastatin grubu)'de medyan yaş 62 (45-67) iken grup 2'de 56 (39-74) idi. Tüm gruplarda erkek hasta oranı daha fazlaydı. Grup 1'de düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) has-

ta sayısı 1 iken kontrol grubunda 2 idi. Demografik veriler ve klinik karakteristikler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu. Grup 1 de 9 (%60) hastada preoperatif beta-bloker kullanımı varken bu oran grup 2'de 8 (%53) idi. ACE inhibitörü kullanımı Grup 1'de 6 (%40) hastada grup 2'de ise 5 (%33) hastada mevcuttu. Kalsiyum kanal blokeri kullanımı incelendiğinde atorvastatin grubunda 7 (%46) hastada, kontrol grubunda ise 9 (%60) hastada kullanım mevcuttu. Bu 3 ilaç kullanımı için yapılan istatistikî değerlendirmede gruplar arasında fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0,713, 1,000, 0,464). Bu ilaçlar postoperatif dönemde endikasyon varsa tekrar kullanılmaya devam edildiler. Gruplarda preoperatif LDL değerlerine bakıldığında statin grubunda 113 (79-141) mg/dL iken, kontrol grubunda 118 (90-181) mg/dL idi ve karşılaştırıldığında istatistikî fark yoktu.

Postoperatif değişkenlere bakıldığında atorvastatin alan grupta 1 hastada AF gelişirken kontrol grubunda 2 hastada gelişti ve istatistiksel anlamlı fark yoktu. AF gelişen hastalarda amiodarone ile ilk 24 saatte sinüs ritmi sağlandı. Entübasyon süreleri, günlük drenaj miktarları, yoğun bakımda kalış süreleri ve hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Postoperatif değişkenler tablo 2'de özetlenmiştir.

Troponin I medyan serum konsantrasyonları ölçüm yapılan zamanlara ve gruplara göre tablo 3'de gösterilmiştir. Preoperatif Tn I değerleri postoperatif dönemde arttı ve her iki grupta postoperatif 24. saatte pik yaptı. Grup 1'de 24. saatteki Tn I ortalama serum konsantrasyonu 0,9 (0,5-5,2) ng/ml iken grup 2'de 0,9 (0,5-6,3) ng/ml idi ancak gruplar arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1: Demografik veriler ve klinik karakteristikler

	Atorvastatin Grup 1 (n=15)	Kontrol Grup 2 (n=15)	p
Yaş	62 (45-67)	56 (39-74)	0,101
Kadın /Erkek	14/1	13/2	1,000
Tek/İki/Üç Damar hastalığı	0 (%0)/ 5 (%33)/ 10 (%66)	2 (%13)/ 4 (%26)/ 9 (%60)	0,541
USAP	3 (%20)	5 (%33)	0,682
Geçirilmiş MI	6 (%40)	9 (%60)	0,273
Düşük EF (%30 altı)	1 (%6)	2 (%13)	1,000
DM	2 (%13)	4 (%26)	0,651
PAH	3 (%20)	4 (%26)	1,000

DM: Diabetes mellitus, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, MI: Miyokart infarktüsü, Preop: Preoperatif, PAH: Periferik arter hastalığı, USAP: Unstabil angina pektoris

Tablo 2: Postoperatif değişkenler

	Atorvastatin Grup 1 (n=15)	Kontrol Grup 2 (n=15)	p
Atriyal fibrilasyon varlığı	1 (%6)	2 (%13)	1,000
Entübasyon süresi/saat	3 (3-4)	4 (3-10)	0,533
Drenaj ml/gün	200 (150-300)	200 (100-400)	0,513
Yoğun bakım kalış süresi/saat	12 (6-18)	18 (10-48)	0,082
Hastanede kalış süresi/gün	5 (4-5)	5 (3-10)	0,184

Grup içi değişimler değerlendirildiğinde Tn I preoperatif bazal değere göre yükselmişti ve her iki grupta 12, 24 ve 48. saatlerde istatistiksel olarak anlamlıydı

(Tablo 3a-3b). Troponin I ve CK-MB ölçümlerinin preoperatif bazal değere göre yüzde değişimleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu (Tablo 4).

Tablo 3a: Troponin I ve CK-MB serum konsantrasyonları (medyan, min-max) ve ölçümlerin preoperatif baseline değere göre grup 1 içi değişimleri

	Grup 1		Preoperatif bazal değere göre grup içi değişimleri p değerleri	
	Tn I ng/ml	CK-MB u/L	Tn I ng/ml	CK-MB u/L
Preoperatif	0,5(0,5-0,5)	15(6-25)		
Postoperatif. 4. saat	0,5(0,5-1,6)	18(2-38)	0,180	0,221
Postoperatif. 12. saat	0,8(0,5-3,9)	20(5-89)	0,003	0,008
Postoperatif. 24. saat	0,9(0,5-5,2)	38(21-89)	0,003	0,001
Postoperatif. 48. saat	0,6(0,5-3,8)	41(17-112)	0,008	0,001

Tablo 3b: Troponin I ve CK-MB serum konsantrasyonları (medyan, min-max) ve ölçümlerin preoperatif baseline değere göre grup 2 içi değişimleri

	Grup 2		Preoperatif bazal değere göre grup içi değişimleri p değerleri	
	Tn I ng/ml	CK-MB u/L	Tn I ng/ml	CK-MB u/L
Preoperatif	0,5(0,5-0,5)	15(2-45)		
Postoperatif 4. saat	0,5(0,5-1,3)	25(10-38)	0,180	0,078
Postoperatif 12. saat	1,1(0,5-3,4)	32(20-63)	0,005	0,002
Postoperatif 24. saat	0,9(0,5-6,3)	38(21-89)	0,005	0,001
Postoperatif 48. saat	0,5(0,5-5,3)	49(21-96)	0,008	0,001

Tablo 4: Troponin I ve CK-MB ölçümlerinin preoperatif bazal değere göre yüzde değişimleri

Değişken		Atorvastatin Grup 1 (n=15) Medyan (Minimum - Maksimum)	Kontrol Grup 2 (n=15) Medyan (Minimum - Maksimum)	Anlamlılık (p)
Tn I (ng/ml)	Preop-4.saat % Değişim	0 (0-2,2)	0 (0-1,6)	1,000
	Preop-12.saat % Değişim	0,6 (0-6,8)	1,2(0-5,8)	0,736
	Preop-24.saat % Değişim	0,8 (0-9,6)	0,8 (0-11,6)	0,866
	Preop-48.saat % Değişim	0,2 (0-6,6)	0(0-9,6)	0,948
CK-MB (unit/L)	Preop-4.saat % Değişim	0,47 (-0,86-2,1)	0,73 (-0,65-11)	0,430
	Preop-12.saat % Değişim	0,63 (-0,66-5,14)	1 (-0,31-17)	0,507
	Preop-24.saat % Değişim	1,57 (-0,04-4,2)	1 (-0,18-34)	0,575
	Preop-48.saat % Değişim	1,76 (0,72-6)	1,9 (0,02-11,4)	0,254

Preop: Preoperatif bazal değer

Kreatin kinaz MB serum konsantrasyonları ölçüm yapılan zamanlara ve gruplara göre tablo 3a ve tablo 3b'de gösterilmiştir. Preoperatif CK-MB değerleri postoperatif dönemde yükseldi ve her iki grupta postoperatif 48. saatte en yüksek değerdedi. Grup içi değişimler değerlendirildiğinde CK-MB her iki grupta preoperatif bazal değere göre yükselmişti ve her iki grupta 12, 24 ve 48. saatlerde istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 3a-3b). Gruplar arasındaki karşılaştırmada CK-MB değerleri tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Medyan oklüzyon süreleri Grup 1'deki hastalarda 7 (5-12) dakika, Grup 2'deki hastalarda 6,8 (5-11) dakika idi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu. Her hasta için oklüzyon süreleri ortalamaları postoperatif Tn I ve CK-MB değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu. Hastalarda koroner şant kullanılmadı. Grup 1'de distal anastomoz sayısı medyan 3 (2-4) iken grup 2'de bu değer 3 (1-4) idi. Peroperatif MI geçiren hasta olmadı. Günlük olarak çekilen EKG incelemelerinde yeni Q oluşumu hiçbir hastada izlenmedi. Hastane mortalitesi hiçbir olguda gelişmedi. Hiçbir hastada uzun süre inotrop ve intraaortik balon pompası gerekmedi.

Tartışma

Konvansiyonel yöntemle oranda daha az olmak üzere ÇKKABG yöntemiyle ameliyat edilen hastalarda da kardiyak spesifik enzimlerin yükseldiği gösterilmiştir.⁴⁻⁷ ÇKKABG esnasında distal anastomoz yapılırken kansız bir saha elde etmek için genellikle geçici koroner arter oklüzyonu yapılması gerekmektedir ve anastomoz süresinde bölgesel koroner kan akımının kesilmesi söz konusudur. Teknik zorluklar iskemi süresini uzatabilir. Kalbin çekilmesi, tekrar pozisyon verme, stabilizasyon kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve global iskemi yaratabilir ve total vücut kan akımını bozar. Reperfüzyon hasarı sonucu kalp kasında geçici iskemiye bağlı olarak "stunning" gelişebilir ve kontraktıl fonksiyon bozulabilir ve hayatı tehdit edici aritmiler meydana gelebilir. ÇKKABG esnasında transözofageal (TEE) incelenerek yapılan çalışmalarda hedef damar alanındaki duvar hareketlerinde oklüzyon esnasında bozukluk gösterilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda koroner arter oklüzyonu Bulldog (0,5 N) klemp ile proksimal olarak yapılmıştır. Oklüzyon yapmamak ve iskeminin etkile-

rini en aza indirmek için uygulanan koroner içi şantların ise uygulaması zordur, koroner arter duvarında gerilmeye sebep olabilirler ve direk koroner endotelde hasar oluşturma riskleri vardır.^{15,16} Bu çalışmada hiçbir hastada koroner şant uygulanmadı. Medyan oklüzyon süreleri ve distal anastomoz sayısı gruplar arasında benzerdi. Peroperatif MI geçiren hasta olmadı. Bizim çalışmamızda her hasta için oklüzyon süreleri ortalamaları postoperatif Tn I ve CK-MB değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu.

Çalışmamızda miyosit hasarlanma Troponin I ve CK MB ölçümleri ile yapılmıştır. Katus ve ark.¹⁷ tarafından yeni tek basamak enzim immunoassay'in Tn T için geliştirilmesi ile miyokard hasarı için daha sensitif ve spesifik bir yöntem kullanılmaya başlanmıştır. Tn T'ye miyokard ve iskelet adalesi arasında çapraz reaksiyon (yalancı pozitiflik olabilir) olabilir ancak modern monoklonal yöntemlerle çok seyrek ($<1\%$). Tn I'nın Tn T'ye göre daha hassas olduğu gösterilmiştir¹⁸ ve 5 ng/ml'nin üzerindeki değerler miyokard enfarktüsü için anlamlı kabul edilmiştir.¹⁹ Tn T'nin böbrek yetmezliğinde yükselmesi dezavantajıdır. Kardiyak Tn I'nın geri dönüşümsüz kardiyak hücre hasarını göstermede CK-MB'den daha güvenilir olduğu bildirilmiştir.²⁰⁻²³

Elektif ÇKKABG yapılması planlanan 30 hastada atorvastatinin bilinen miyokard koruyucu etkileri araştırıldı. Başta konvansiyonel koroner baypas (ekstrakorporeal dolaşım ve kross klemp kullanılarak) ameliyatlarında olmak üzere girişimsel kardiyolojik işlemlerde kardiyak morbidite üzerine etkileri yaygın olarak araştırılmıştır. Deneysel çalışmada simvastatin tedavisi uygulanarak endotoksemiye bağlı lokosit kümelenmesi ve göçünün mikroskobik olarak azaldığı gösterilmiştir.²⁴ Koroner revaskülarizasyon uygulanan domuzlar üzerinde statin tedavisi uygulanarak yapılan çalışmada statin verilmiş hayvanlarda daha az kardiyoversiyon gerektiği gözlenmiş, duvar hareketlerinin daha iyi olduğu ve enfarkt alanının daha az olduğu gözlenmiştir.¹³ Atorvastatin ile yapılan bir çalışmada statinlerin enflamatuvar belirteçleri düşürdüğü gösterilmiştir.²⁵ Lefler ve ark. izole normokolesterolemik farelerde yol açtıkları 20 dakikalık iskemiden 18 saat önce uygulanan simvastatinin etkilerini incelemişlerdir.²⁶ Statin uygulamasıyla sol ventrikül fonksiyonları iyileşmiş, koroner kan akımı ve endotelial nitrik oksit (NO) üretimi

artmış ve iskemik miyokartta lokosit birikimi belirgin azalmıştır. Benzer sonuçlar Weber ve arkadaşları tarafından hiperkolesterolemik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda da bildirilmiştir.²⁷ MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) çalışmasında akut koroner sendromunda erken dönem statin kullanımının tekrarlayan iskemik olayları azalttığı gösterilmiştir.²⁵ Dotani ve ark.²⁸ 60 günlük ölüm, MI baz alındığında atorvastatinin faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Gaudino ve ark.²⁹ Enflamasyon belirteçleri (CRP ve IL-6) ile yaptıkları çalışmada hastane içi komplikasyonlarda ve postoperatif kardiyak olaylarda atorvastatinin etkisiz olduğunu göstermişlerdir. Lazar ve ark.¹ akut iskemik miyokartta ve cerrahi revaskülarizasyon yapılan domuzlarda öncesinde 21 gün statin kullanımının koroner arter relaksasyonu artırdığını gösterdiler. Pehlivanidis ve De Sutter^{30,31} statin kullanımının AF, Atrial flutter, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu azalttığını bildirdiler. Son yıllarda yapılan iki çalışma ÇKKABG de preoperatif atorvastatin kullanımının ameliyat sonrası AF oluşumunu azalttığını göstermiştir.^{32,33} Bu çalışmaların yanında konvansiyonel teknikte yapılan KABG de atorvastatin kullanımının yararlı olmadığını gösteren çalışmalar vardır.^{34,35} İskemi süresi kısa ve iyi ventrikül fonksiyonu olan hastalarda ÇKKABG esnasında miyokard hasarını azaltmak için trimetazidine ve glikoz-insulin-potasyum (GIK) kullanılmış ve bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir.³⁶ Bizim çalışmamızda kardiyak belirteçlerin ölçümü neticesince kont-

rol grubunda ortalamalar ilaç grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek olmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. İlaç grubunda 1 hastada AF gelişirken diğer grupta bu sayı 2 idi ve tüm hastalarda amiodorone tedavisi ile sinüs ritmi sağlandı.

Çalışmamızda oklüzyon süreleri kısa idi ve düşük EF'li hastaların sayısı azdı. Ventrikül fonksiyonu iyi olan bu hastalarda ameliyatın ve sonrasında sorunsuz olması ve ortalama oklüzyon sürelerinin de kısa olması (<15 dakika) olası iskemi-reperfüzyon hasarının şiddetinin az olduğunu düşündürmektedir. Hassas olan Tn I sonuçları göz önüne alındığında oklüzyon süresinin ameliyat öncesi uzun olabileceği düşünülen ve kötü ventrikül fonksiyonlu hastalarda preoperatif atorvastatin kullanımı faydalı olabilir. Sonuç olarak; bu çalışma ameliyat öncesi atorvastatin kullanımının çalışan kalpte koroner baypas cerrahisinde iskemi süresinin kısa olduğu durumlarda iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasında önemli etkisi olmadığını göstermiştir.

Gruplardaki hasta sayısının az olması, randomize olmaması, çift kör, plasebo kontrollü olmaması çalışma için kısıtlayıcı faktörlerdi. Esas parametreler olan Tn I ve CKMB ölçümleri için güç analizi yapıldığında CKMB ölçümleri için istatistiksel güç yeterli iken (%80 üzerinde) Tn I ölçümleri ve AF varlığı için maksimum güç istenilenin altındadır. Prospektif randomize daha geniş olgu serilerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002; 359 (9313):1194-9.
2. Hart JC, Puskas JD, Sabik III JF. Off-pump coronary revascularization: current state of the art. *Seminars Thorac Cardiovasc Surg* 2002(1); 14: 70-81.
3. Bergsland J, Ancona GD, Karamanoukian H, Ricci M, Salerno T. Technical tips and pitfalls in OPCAB surgery. The Buffalo Experience. *Heart Surg Forum* 2000;3(3): 189-93.
4. Bonatti J, Hangler H, Hormann C, Mair J, Falkensammer J, Mair P. Myocardial damage after minimally invasive coronary artery bypass grafting on the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(3):1093-6.
5. Babatasi G, Massetti M, Nataf P, Fradin S, Agostini D, Grollier G et al. Minimally invasive coronary surgery: surgical considerations and assessment of cardiac troponin I. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14 (Suppl1): 82-7.
6. Ascione R, Lloyd CT, Gomes WJ, Caputo M, Bryan AJ, Angelini GD. Beating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial function in a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(5): 685-90.
7. Bouchard D, Cartier R. Off-pump revascularization of multivessel coronary artery disease has a decreased myocardial infarction rate. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14 (Suppl1): 20-4.
8. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients un-

- dergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114(14):1455-61.
9. Pascual DA, Arribas JM, Tornel PL, Marín F, Oliver C, Ahumada M et al. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81(1):78-83.
 10. Ali IS, Buth KJ. Preoperative statin use and outcomes following cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2005;103(1):12-8.
 11. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM et al. Simvastatin lowers C reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106(12):1447-52.
 12. Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(4):394-9.
 13. Lazar HL, Bao Y, Zhang Y, Bernard SA. Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(5):1037-42.
 14. Malkowski MJ, Kramer CM, Parzivi ST, Dianzumba S, Marquez J, Reichel N et al. Transient ischemia does not limit subsequent ischemic regional dysfunction in humans: a transesophageal echocardiographic study during minimally invasive coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(5):1035-9.
 15. Herbert BH, Kristian P, Herwig A, Otto ED, Johannes OB. Coronary endothelial injury after local occlusion on the human beating heart. *Ann Thorac Surg* 2001;71(1):122-7.
 16. Demaria RG, Fortier S, Malo O, Carrier M; Perrault LP. Influence of intracoronary shunt size on coronary endothelial function during offpump coronary artery bypass. *Heart Surg Forum* 2003;6(3):160-8.
 17. Katus HA, Loser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992;38(3):386-93.
 18. Lofberg M, Tahtela R, Harkonen M, Somer H. Cardiac troponins in severe rhabdomyolysis. *Clin Chem* 1996;42(7):1120-1.
 19. Vermes E, Mesguich M, Houel R, Soustelle C, Le Besnerais P, Hillion ML. Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection? *Ann Thorac Surg* 2000;70(6):2087-90.
 20. Gerhardt W, Katus HA, Ravkilde J, Hamm CW. S-troponin-T as a marker of ischemic myocardial injury. *Clin Chem* 1992;38(6):1194-5.
 21. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995;41(9):1266-72.
 22. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43(11):2047-51.
 23. Gensini GF, Fusi C, Conti AA, Calamai GC, Montesi GF, Galanti G. Cardiac troponin I and Q-wave perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 1998(12);26:1986-90.
 24. Prufer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(12):2894-2900.
 25. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ. High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study. *Circulation* 2003;108(13):1560-6.
 26. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Hayward R, Lefer DJ. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999;100(2):178-84.
 27. Weber C, Erl W, Weber KJC, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and Cd11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(5):1212-7.
 28. Dotani M.I, Elnicki M, Jain A, Gibson C.M, Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting, *Am J Cardiol* 2000;86(10):1128-1130.
 29. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, Minniti G, Iacoviello L, Donati M. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(4):521-6.
 30. Pehlivanidis A.N, Athyros V.G, Demetriadis DS, Papa-georgiou AA, Bouloukos VJ, Kontopoulos AG. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease *Atherosclerosis* 2001;157(2):463-9.
 31. De Sutter J, Tavernier R, De Buyzere M, Jordaens L, De Backer G. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):766-72.
 32. Ji Q, Mei Y, Wang X, Wang X, Feng J, Cai J et al. Effect of preoperative atorvastatin therapy on atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2009;73(12):2244-9.

33. Song YB, On YK, Kim JH, Shin DH, Kim JS, Sung J et al. The effects of atorvastatin on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting surgery. Am Heart J 2008;156(2): 373 e9-16.
34. Yin L, Wang Z, Wang Y, Ji G, Xu Z. Effect of statins in preventing postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. Heart Lung Circ 2010;19(10):579-83.
35. Virani SS, Nambi V, Razavi M, Lee VV, Elayda M, Wilson JM et al. Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. Am Heart J 2008;155(3):541-6.
36. Ercan A, Velioglu Y, Ercan A, Gurbuz O, Ozkan H, Karal IH

et al. Effect of trimetazidine and glucose- insulin-potassium use on myocard during beating heart coronary artery bypass surgery. Dicle Medical Journal 2011;38(4): 436-44.

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 26.09.2013

Kabul Tarihi: 18.12.2013

Yazışma Adresi: Hakan Özkan, Medicalpark Bursa Hastanesi Kardiyoloji Klinigi. Haşim İşcan Cad. Fomara meydanı No:1 Osmangazi, Bursa

e-posta: doctorhakan@hotmail.com.

✉: Bu çalışmanın özeti, TKDCD 12. Ulusal Kongresi'nde (8-11 Kasım 2012, Antalya) poster olarak sunulmuştur.
