

EKSTRA KORPOREAL DOLAŞIMIN KARDIAK ENZİMLER VE ZN-CU ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Hikmet KOÇAK (x)
Dr. F. Ayşenur PAÇ (xx)
Dr. Sebahattin ATEŞAL (xxx)
Dr. Ahmet BAŞOĞLU (x)
Dr. İbrahim YEKELER (xxxx)
Dr. Mustafa CERRAHOĞLU (xxxxx)
Dr. Nuri BAKAN (xxxxx)

ÖZET :

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde açık kalp ameliyatına alınan 20 hastada, ekstrakorporeal (EKD) dolaşımın serum GOT, LDH, HBDH, CK, CK-MB ve Zn-Cu üzerine olan etkilerini araştırmak üzere, Perfüzyon öncesi, parsiyel bypass 30 dk, total bypass sonu 37 C, postop 1 saat, 4 saat 24 saat ve 7 günde serum örnekleri alındı. Enzim seviyelerinin kross Klemp (KK) ve Extracorporeal dolaşım süreleri ile olan ilişkileri, hücre hasarının hangi dönemlerde arttığı ve çeşitli biyolojik fonksiyonlarda önemli rolü bulunan cinko (Zn) ve Bakırın (Cu) serum seviyesi değişiklikleri araştırıldı.

EKD sırasında durgunluk gösteren enzimler total by-pass sonrası 37 C de başlamak üzere yükselme gösterdiler. Total CK miktarı ile orantılı olarak CK-MB konsantrasyonları postop 24 saatte en yüksek seviyeye ulaştı. İstatistiksel açıdan anlamlı bulunan bu artış ($P < 0.05$) postop 7. günden itibaren preop değerlere dönmeye başladı. Aynı şekilde total bypass sonu 37 C de yükselmeğe başlayan LDH, LDH1, HBDH ve SGOT (AST) değerleride, HBDH'da daha az olmak üzere, postop 7. günde preop değerlere dönmeye başladılar.

x	Atatürk Ü. Tıp Fak.	GKDC Anabilim Dalı Öğr. Ü.
xx	" " " "	Pediyatri Anabilim Dalı Öğr. Ü.
xxx	" " " "	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğr. Ü.
xxxx	" " " "	GKDC Anabilim Dalı Araştırma Grv.
xxxxx	" " " "	Biyokimya Kürsüsü Öğr. Grv.

XI Balkan Tıp Kongresinde sunulmuştur.

Serum Zn ve Cu değerleri perfuzyon öncesi değerlere göre, total bypass sonu 37 C de, EKD sırasındaki hemodilüsyonla da ilişkili olmak üzere azalma gösterdiler.

EKD nin hücre harabiyeti ve meydana getirdiği değişikliklerinin en yüksek postop 24 saatte görülmesi ve Zn ve Cu seviyelerinin EKD seyrinde azalmasının sebepleri ve önemi gözden geçirilerek sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Extracorporeal Circulation, cross clamp, CK-CKMB.

GİRİŞ :

Hücre hasarı, Extrakorporeal Dolaşım sırasında hücre içindeki enzimlerinin serbest kalması ile meydana gelmektedir. Myokard hasarının tesbiti ve özellikle peroperatif ve postoperatif MI unun tanısında serum total CK, LDH ve SGOT konsantrasyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat bu enzimlerin iskelet kasları, ke gibi extra kardiak dokularda da bulunması, myokard injurisinin değerlendirilmesinde EKG, sintigrafi ve diğer tetkiklerin yanısıra, extra kardiak dokulardaki konsantrasyonu çok düşük olan CK-MB'nin çok daha hassas ve güvenilir bir enzim olduğunu göstermektedir. Total CK'dan farklı olarak izoenzimi olan CK-MB sadece myokardda bulunmaktadır ve totalin % 10-30'u kadardır (1).

Bu çalışmada amaç açık kalp ameliyatlarını takiben total CK, CKMB, SGOT SGPT, LDH, LDH1, HBD aktivitelerinin ölçümleri ile, bu enzimlerin EKD'a bağlı olan değişikliklerini ve birbirleri arasındaki korelasyonu incelemek ve enzimlerin açığa çıkmasının miktarındaki rol oynayan faktörleri tesbit etmektir. Ayrıca kan basıncı ve glikoz metabolizmasında, kan damarları ve kalbin anatomik bütünlüğünde, kan kolesterol seviyesini etkilemesinde, değişik seviyelerindeki mekanizmalarıyla Kardiovasküler hemostazın korunmasında katkısı belirlenen Zn ve Cu'nun perfuzyon öncesi ve postop total bypass sonrası 37 C de, serum seviyeleri ölçülerek EKD'nin oluşturduğu değişiklikleri mevcut hemodilüsyonu da göz önünde tutarak incelemektir.

Materyal-Metod :

Değişik tanılarla açık kalp ameliyatına alınan 11'i kadın, 9'u erkek (tablo1) 20 hastada (yaşları 7-68 ort=31) perfuzyon öncesi, parsiyel bypass 30 dk, total bypass sonu 37 C, postop 1 saat, 4 saat 24 saat ve 7 günde LDH, LDH1, HBDH, SGOT, SGPT, CTK, CKMB ölçümleri ile Zn ve Cu ölçümü için kan örnekleri alındı.

28-32 C orta hipotermi EKD'da kullanıldı. HCT % 28 olacak şekilde hemodilüsyon uygulandı. Ortalama kross klemp süresi 56 dk (9/119 dk) ve ortalama total bypass süresi 100 dk (25/195 dk) idi. Ringerlaktatlı soğuk K kardiopleji kullanıldı. Hiçbir solusyonda Zn ve Cu yoktu.

Kan örneklerinden CK, CKMB Hitachi photometer 4020'de diğer enzimler Hitachi 705 otanalyzer'de, Zn ve Cu ise Atomic Absorption Spectrophotometer (perkin-Elmar 107 model) de çalışıldı.

Tanı	Hasta sayısı
MVR	7
AVR	5
MVR+AVR	1
VSD	2
ASD+VSD	2
ASD+VSD	1
CORONER BY P.	2
CORONER BY P+	
ANEVRİZMEKTOMİ	2
TOPLAM	20

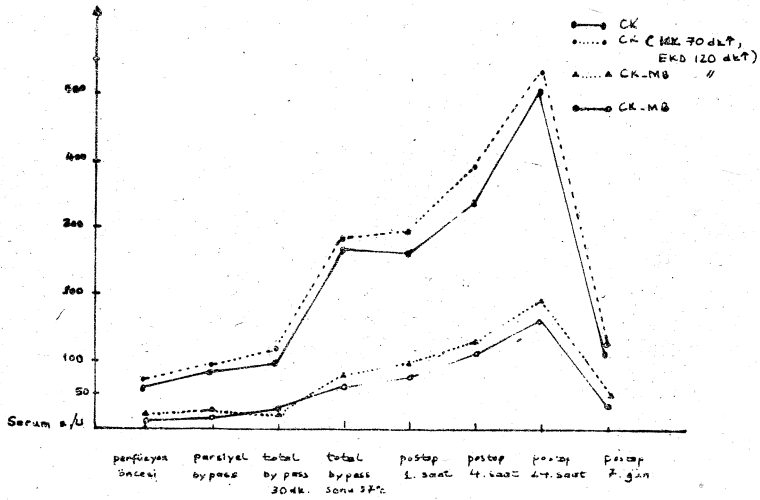
Tablo 1: Açık kalp ameliyatına alınan hastaların tanılara göre dağılımı.

BULGULAR

Her bir hastadan 8 ayrı dönemde alınan kan örneklerinde, LDH, LDH1 HBDH, SGOT-, SGPT, CK, CKMB ile Zn ve Cu seviyeleri ölçüldü.

Enzimlerin tümü parsiyel bypass ve total bypassdan sonra (37 C de) başlayan yükselmeler (SGPT) dışında postop 7 gün civarında prope-ratif değerlere doğru geri dönmeye başlıyordu.

Total CK konsantrasyonunun total bypass sonunda başlayan artışı, postop 24 saatte en yüksek seviyeye ulaşıyor, (503/U) postop. 7. günde de preoperatif değerlere doğru (115/U) azalma gösteriyordu. Artmış total CK konsantrasyonu ile orantılı olarak arttığı gözlenen CKMB'de aynı şekilde yükselmeye başlayıp postop 24 saatte en yüksek değere ulaştıktan sonra postop 7. gün preop değerlere doğru yaklaşmaya başlıyordu (Tablo 2).



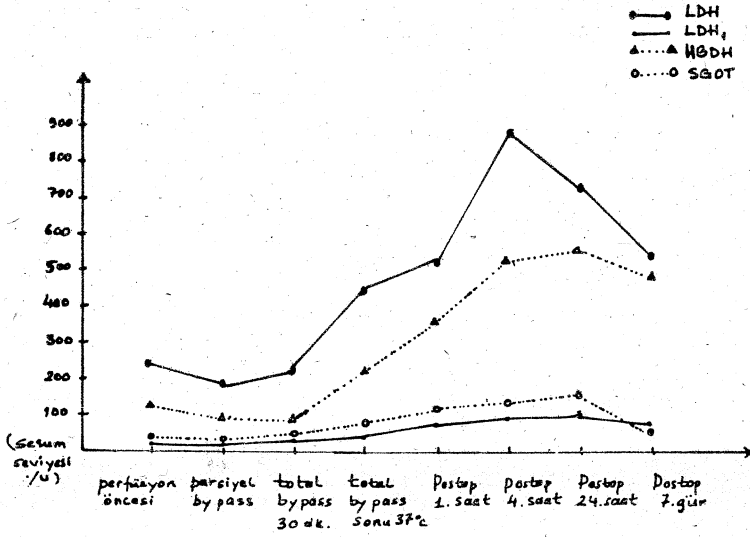
Tablo 2 : EKD sırasında ve sonrasında serum CK, CKMB ile CK-EKD ölçümleri uzayan vakalardaki CK, CKMB seviyesi değişiklikleri

Diğer enzimlerden LDH, LDH1 ve HBDH ile transaminas SGOT (AST) ise total by sonunda yükselmeye başlıyor, LDH postop 4 saatte en yüksek seviyeye ulaşmasına karşılık, LDH1, HBDH ve SGOT ise postop 24 saatte en yüksek seviyelere ulaşıyor, postop 7 günde de HBDH da daha az olmak üzere bu enzimler preop değerlerine dönmeğe başlıyorlardı (Tablo 3).

CK ve CKMB serum seviyesi değişikliklerinin Tokey (çoklu karşılaştırma) testine göre yapılan istatistiksel değerlendirilmesinde, yükselmelerin önemli derecede anlamlı olduğu ($p < 0.05$) görüldü (Tablo 4).

CK	66	83	896	115	251	258	344	503	(X 129)
CKMB	15	18	19	27	59	74	107	150	(X 32)

Tablo 4: CK ve CKMB nin Tokey çoklu karşılaştırma testi: Altıları aynı çizgi ile birleştirilmiş muamele ortalamalar birbirinden farksız, diğerleri ise önemli derecede farklılık göstermektedir ($P < 0.05$).



Tablo 4: EKD sırasında ve sonrasında Serum LDH, LDH₁, HBDH ve SGOT seviyesi değişiklikleri

Kros Klemp (KK) süresi 70 dk yı Extrakoporeal D. süreside 120 dk yı geçen 3 u coroner bypass uygulanmış 7 hastada, surelerin bu uzamasının enzimlerin açığa çıkmasında bir artma meydana getirdikleri tesbit edildi (Tablo 2).

Serum Zn ve Cu Konsantrasyonlarına gelince, perfüzyon öncesi ortalama 128/mcg/dl olan Cu seviyesi, total bypass sonrası 37 C'de 108 mg/dl'ye (ort % 16 ↓) ve perfüzyon öncesi 111 mcg/dl olan Zn seviyeside total bypass sonrası (37 C de) 77 mcg/dl (ort%31 ↓) e düşerek, her ikisinde de belirgin bir azalma tesbit edildi. EKD sırasında oluşturulan hemodilüsyonla, belirgin azalma görülen Zn-Cu seviyeleri arasında açık bir ilişki olduğu görülmektedir.

Çalışılan enzimlerle, Zn ve Cu'un 8 ayrı dönemde alınan serum seviyesi ölçümleri (Tablo 5) de gösterilmiştir. Çalışmamızdaki SGPT, total prot, Albumin, Na ve K, Kreatinin, BUN değerlerinde ise anlamlı değişiklikler bulunamamıştır.

Tablo 5: Enzimlerin Cu-Zn seviyelerinin 8 ayrı dönemdeki serum ölçüm sonuçları.

	Perf. Öncesi	Parsiyel bypass	Total bypass	Total bypass 30dk	Postop 1.saat sonu	Postop 4.saat	Postop 24.saat	Postop 7.gün	Normal Değer
LDH	246	179	219	445	584	898	728	537	160.320/U
LDH1	28	21	25	44	57	65	73	60	(Totalin %30-60)
HBDH	118	94	95	205	360	531	550	461	65-164/U
CK	66	83	96	258	251	344	503	115	15-130/U
CK-MB	15	18	19	59	74	107	150	27	10/U
SGOT	34	28	35	70	101	136	149	52	19-50U
Cu	128			108					70-140Mg/dk
Zn	111			77					70-140Mg/dk

TARTIŞMA :

SGOT, LDH ve total CK'nin yükselmiş serum aktivite-konsantrasyonları çeşitli cerrahi prosedürlerin sonunda görülmektedir. Artmış CK-MB aktivitesinin, bununla birlikte sadece AMI unde olduğu iddia edilmektedir(2,3). Kardiak cerrahiyi takiben, diğer doku ve iskelet kaslarından da myokardial enzimler açığa çıkarlar. Bu yüzden preoperatif MI tanısının coroner bypasslarda % 13-40 oranında olduğu bildirilmektedir(4). Myokardial hasarın tesbiti için CK-BMB nin çok daha hassas olduğu ve elde edilebilir spesifik bir bulgu olduğu düşünülmektedir (5). EKD sırasında ki hücre hasarına bağlı açığa çıkan enzimlerin miktarıda myokardial injurinin değerlendirilmesinde fikir vermektedir.

Intraoperatif alınan numunelerde, bazen EKD başlamadanda anlamlı CKMB bulunabilmektedir(6). CKMB açığa çıkması ile sonuçlanan myokard injurisinde de operasyon sırasında coroner cerrahi olmasa bile, kross klemp ve EKD suresince CK-MB açığa çıkabilir. Bazı çalışmalarda tolerans limiti olarak verilen sınırların ötesinde (KK 70 dk ↑, EKD 120 dk ↑) myokard enzimlerinin açığa çıkması artmaktadır(6). Total iskemi süresi ve CKMB aktivite sınırları arasındaki korelasyon son zamanlarda Righetti ve ark., tarafından da bildirilmektedir(7). Çalışmamızda da, KK suresi 70 dk yi, EKD suresinde 120 dk yi geçen 3.u coroner bypass 7 hastamızda total CK ve CKMB oranları bu limitin altındaki vakalara göre artış göstermiştir (tablo 2).

Seguin ve ark., total CK ve CKMB'nin en yüksek değerlerinin postop 4 saatte görüldüğünü tesbit etmelerine karşılık (8) strom ve ark. ise CKMB'nin cerrahinin bitiminden hemen sonra veya 4 saat sonra pik değerlerin, ulaştığını total CK'nin da postop 21 saat sonra en yüksek değerlere çıktığını ve CKMB aktivitesinin 34 saat sürdüğünü, fakat total CK nin postop 1. hafta içinde preop değerler dönüğünü tesbit ettiklerini bildirmişlerdir(6).

Çalışmamızda hem total CK'nin, hemde CKMB'nin total bypass sonrası 37 C de başlayan yükselmelerinin en yüksek değere postop 24 saat civarında ulaştığını ve postop 1. hafta sonunda enzim seviyelerinin preop değerlere dönmeğe başladıklarını belirledik.

Kettuner ve ark. da, AVR uyguladıkları 23 hastadan 21'inde, MB+ligi tesbit etmişler, fakat bu MB seviyelerinin, 10 MI lu hastaların MB değerlerinden daha düşük olduklarını bildirmişlerdir(9). 28 hastaya yapılan nonkardiak torakotomilerde de, CK, CKMB ve SGOT seviyelerinin bulunduğunu, ama kardiak cerrahi sonrası değerlere oranla daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir(9). Bu sebeple kalp infarktının semptomlarını akla getiren durumlarda ve nonkardiak torakotomi sonrasında total CK nin % 5 inden fazla CKMB varlığında Delva ve ark., kalp infarktından şüphelenilmesini söylemektedirler(10).

Son yayınlarda da, hem kalp hemde iskelet kaslarında bulunan myoglobinin kardiak cerrahinin erken dönemlerinde artmasından dolayı, değerli bir indikator olabileceği, kardiak arrest sırasında ve postop 6 saate kadar anlamlı olarak daha yüksek olduğu, preoperatif myokardial doku hasarının daha erken ve değerli bir işareti olarak CKMB'den daha iyi sonuçlar verdiğine dair yayınlar bulunmaktadır(8,11,12).

Myokardial injurinin değerlendirilmesinde CK ve CKMB ile anlamlı ilişkisi bulunan LDH ve LDH1 in, postop 4 günde yükselmesinin daha bilgi verici olduğunu Strom ve ark. da belirlemektedirler. Bizim vakalarımızda CK/CKMB seviyelerine paralel olarak total bypass sonunda artmağa başlayan LDH, LDH1 ve HBHD enzimlerinden, LDH farklı olarak postop 4 saatte diğerleri ise postop 24 saatte en yüksek seviyeye ulaşmışlardır. Bu enzimlerden HBDH daha az olmak üzere postop 7 günde preop değerlere dönmeğe başladıkları görülmüştür.

SGOT'nin, total CK ve LDH'e göre myokardial hasarın tesbitinde daha tercih edilir bir enzim olduğu belirtilmektedir(6). SGOT ve SGPT'nin 2. yükselişi bilindiği gibi hepatik orjinlidir. Vakalarımızda diğer enzimlerle paralellik göstererek yükselmeğe, en yüksek seviyeye ulaşmağa ve preop değerlere dönme gösteren SGOT, LDH, LDH1 ve HDBH'ninde KK ve EKD sureleriyle ilişkili olarak artma gösterdiği aynı yazarlarca bildirilmektedir.

EKD sırasında serum Zn ve Cu konsantrasyonu hemodilasyonla uyumlu olarak azalmaktadır. Postop Zn ve Cu oranındaki düşmenin, idrar atılımındaki fazlalığa ve deneysel çalışmalarda tesbit edildiği gibidoku tamiri için granülasyon dokusunda erken dönemde kollagen oluşumunu etkilediği bildirilmektedir (12, 13,14).

Zamparelli ve ark., açık kal p cerrahisi uygulanan 15 hastada Zn ve Cu ölçümlerinde EKD de plasma Cu ve Zn de anlamlı olarak azalma, operasyon sonunda eski değerlere dönmeğe başlama tesbit etmişlerdir. Zn da daha fazla olmak üzere,

Zn ve Cu preop değerlere göre anlamlı azalma görülmüştür. Aynı hastalarda idrarda Zn ve Cu konsantrasyonu operasyonunun ikinci yarısında biriktiren idrarlarda azalmış, renal atılım operasyon sırasında vebypass sırasında orantılı olarak artmış, sağ atrial apendixten alınan myokard Zn ve Cu konsantrasyonunda da KK ve soğuk kardioplejisi sırasında preop değerlere göre artma, KK kaldırıl-kaldırıldığında ise normale dönme tesbit etmişlerdir(15).

Cerrahi travma sonrası doku hemostazındaki tahmini değişiklikler myokard Zn ve Cu konsantrasyonuna bağlıdır. Myokard Zn ve Cu artışının kesin olduğu kabul edilerek çeşitli görüşler ortaya atılabilir. Bu katyonların hücre reaktivasyonu ve fonksiyonları düzenleyen çeşitli hemostatik mekanizmaları etkilediği bilinmektedir. Bunlar pekçok enzimatik prosesler, membran transport mekanizmaları ve protein sentezleridir, fakat hücresel aktivitenin artma veya azalmasını oluşturan katyonların yetmezlik /fazlalığının nasıl olduğu bilinmemektedir (16,17,18,19).

Myokard hücrelerinin mikrosomal fonksiyonlarındaki yüksek konsantrasyonlu periinfark dokularla, hücre hasarını tamire yönelik işlev sunan enzimatik fonksiyonlarda, hücre popülasyonunda mitojenik aktiviteye sahip Zn artmış seviyesi bulunmaktadır. Ayrıca Zn'nun fonksiyonel blok oluşturan Ca iyonlarını önlemeden membranoz ve celluler transport mekanizmalarını aralıklı oluşturduğu hipotezleride ileri sürülmektedir(7).

Cu'da iskelet ve kalp adelelerindeki hücrelerin mitokondirial fonksiyonlarını korumada önemli rol oynamaktadır ve doku seviyesindeki azalmasının iskemik ataktan sora geç iyileşmeğe etkili olduğu bildirilmektedir(20). Yine Zn ve Cu'nun süperoksit anyonlar aracılığı ile oluşan toksik injurilerden membran yapısını korumada önemli bir role sahip olduğuda bildirilmektedir.

Çalışmamızda preop değerlere göre total bypass sonrası 37 C de azalma gösteren, ve hemodilasyonla ilişkisi bulunan Zn ve Cu'in; coroner reperfuziyondan sonra normalleşmesiyle, myokarddaki Zn ve Cu artımının geçici olup olmadığı hasarın sürekliliği açısından önemlidir.

Summary :

The effect of Extracorporeal Circulation on Cardiac Enzymes and Serum Zinc and Copper Levels.

This study was performed in Thorax and Cardiovascular Surgey of Medical School of Ataturk University on 20 patients, undergoing open heart surgery in order to evaluate the effect of extracorporeal circulation on cardiac enzymes (AST, ALT, LDH, LDH1, HBDH, CK, CK-MB) and serum after partial bypass, total bypass (30 minutes), total bypass end (37 C), and postoperative 1h, 4h, 24 h

and 7 days later. These intervals were selected in order for evaluating the cellular damage during surgical intervention and investigating the serum Zn and Cu levels, important in biological function.

The Cardiac enzymes showed no change during extracorporeal circulation, whereas the increases in activities were seen after total bypass end (37 C). Under the peak values of CK and CK-MB were found after 24 h from operation ($p < 0,05$).

By the 7th day of postoperative period the values returned to those of preoperative period. The same was true for LDH, LDH1, HBDH and AST values, except for HBDH, which maintained high levels on postoperative 7th day.

Serum Zn and Cu Levels showed lower levels after total bypass than those of preoperative period, being related to the hemodilution during extracorporeal circulation.

This study showed the increase in Cardiac enzymes after 24 h from operation because of tissue damage and exhibited meaning Zn and Cu alterations in Serum due to the same cause.

Key words: Extracorporeal Circulation, Cross Clamp, Creatine kinase.

LITERATURE :

- 1- Ogunno EA, Hearse DJ, Shillingford JP. Creatine kinase isoenzymes: Their separation and Quantitation. *Cardiovascular Res*; 1977; 11: 94
- 2- Pyle RB, Blomberg DJ, Burke MD, Lindsay WE, Nicolaff DM. CPK-MB isoenzymes: Use in diagnosis of acute myocardial infarction in the early postoperative period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 884.
- 3- Strom S, Mogenson L, Bendz R. Serum CK-MB Kinetics in acute myocardial infarction and after coronary bypass operations. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 13: 61
- 4- Assad-Morell JL, Frye RL, Connolly DC, Relation of intraoperative of early postoperative transmural myocardial infarction to patency of aortocoronary bypass grafts and to diseased grafted coronary arteries. *Am J Cardiol* 1975; 35; 367.
- 5- Smith AF, Radford D, Wong CP, Oliver MF. Creatine kinase MB isoenzyme studies in diagnosis of myocardial infarction. *Br Heart J* 1976; 38: 225.
- 6- Strom S, Bendz R, Olin C and Lundberg S. Serum enzymes with special reference to CK-MB following coronary bypass surgery. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1979; 13: 353.

- 7- Righertti A' Crawford MH, O'ROURKERA. Decetion of perioperative myocardial damage after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1977; 55: 173.
- 8- Se'guin J, Saussine M, Ferriere M, Sany C, Coulon P. Comparison of myoglobin and creatine kinase MB Levels in the evalation of myocardial injury after cardiac operations. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 294.
- 9- Kettunen P. CK isoenzymes and transaminase after coronary-Cardiography Cardiac surgery and noncardiac thoracotomy, *Clinica-Chimica Acta* 1983; 127; 97
- 10- Delva E, Maille JG, Solymoss BC. Evalation of myocardial damage during artery grafting with serial determinations of serum CPK MB isoenzymes. *J Thorac Cardiovasc surg* 1978: 75: 467.
- 11- Se'guin J, Saussine M, Ferriere M, Chaptal PA. Myoglobin to predict myo-myocardial infaction during heart surgery. *Lancet* 1986; 1: 220
- 12- Kagen, L, Scheidt S, Robert L, Porter A, Paul H. Myoglebinemia following acute myocardial infaction. *Am J, Med* 1975; 58: 177.
- 13- Halbook T, Hedelin H. Zinc metabolism and surgical trauma. *Br J surg* 1977; 64; 271
- 14- Edward LTC, Ouorontillo PJR, Effects of supplemental zinc of wound healing in rots. *Am J Surg* 1971; 121: 661
- 15- Zamparelli R, Garelli G, Bruffi, E, Scheavelli Intonti MA and Intant F. Zinc and Copper metabolism during open heart Surgery. *Scand J thor cardio-vase surg* 1986; 20: 241.
- 16- Beisel Wr. Trace elements infectious processes. *Med Clin North Am* 1976; 60: 831.
- 17- Chvapil LM. Effect of zinc on cells and biomembranos. *Med Clin North Am* 1976; 60-799.
- 18- O'Dell BL. Biochemistry of copper. *Med Clin North Am* 1976; 60: 687.
- 19- Riardon JP. Biochemistry of zinc. *Med Clin Nort Am* 1976; 60: 661.
- 20- Dixon SH, Limbird LE, Roe CR, Wagner GS, Oldhem HN, Sabiston DC. Recognition of postoperative acute myocardial infaction. Application fo Soenzum techniques. *arculation* 1973: (48) Suppl III: 137