

Koroner Bypass Operasyonunda Miyokard Doku Hasarının ve Oksidan Stresin Araştırılması

[Investigation of Myocardial Tissue Injury and Oxidant Stress During Coronary Bypass]

Ali Taşkiran⁽¹⁾
Sevgi Eskiocak⁽¹⁾
Turan Ege⁽²⁾
Enver Duran⁽²⁾
Şendoğan Gülen⁽¹⁾

- (1) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne.
(2) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Edirne.

Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Yrd.Doç.Dr. Sevgi Eskiocak
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
EDİRNE
Tel: 02842357641/1619
Fax: 02842352730
e-mail: drseskiocak@hotmail.com

Kayıt tarihi 10 Aralık 2003; kabul tarihi 5 Nisan 2004
[Received 10 December 2003; accepted 5 April 2004]

ÖZET

Kalbi korumaya yönelik bir çok yaklaşım geliştirilmesine rağmen; iskemi-reperfüzyon hasarı halen koroner bypass uygulanan hastalarda morbidite ve mortalitede önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmamızda iskemi-reperfüzyon hasarının lipid peroksidasyonu ile ilişkisini ve doku hasarının operasyonun hangi döneminde oluştuğunu incelemeyi amaçladık. Koroner bypass uygulanan 22 hastadan operasyon sırasında iskemi, erken, tam ve geç reperfüzyon dönemlerinde koroner sinüs kan örnekleri alındı. Lipid hidroperoksit, malondialdehit, total antioksidan kapasite ve ürik asit düzeyleri, aspartat aminotransferaz ve kreatinin kinaz MB izoenzim aktiviteleri tespit edildi. Lipid peroksidasyon ara ve son ürünlerinin, miyokard hasar belirteci olarak kullanılan enzimlerin koroner sinüs seviyelerinin iskemi döneminde arttığı ve reperfüzyon dönemlerinde de yüksek seviyelerde kaldığı tespit edildi. Ürik asit seviyesinin ise erken reperfüzyon döneminde yükseldiği saptandı. Bununla beraber, total antioksidan kapasite düzeyinin iskemi döneminde azaldığı gözlemlendi. Sonuç olarak koroner bypass sırasında miyokard hasarının iskemi döneminde başladığını, reperfüzyon döneminde devam ettiğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Lipid peroksidasyonu, aspartat transaminaz, kreatinin kinaz miyokard bandı, iskemi-reperfüzyon, doku hasarı, total antioksidan kapasite

ABSTRACT

Despite of considerable management to protect the myocardium, the ischemia-reperfusion injury still plays an important role in morbidity and mortality of patients undergoing coronary bypass. We have investigated the relationship between ischemia-reperfusion injury and lipid peroxidation, and the stage of coronary bypass in which tissue injury occurs. Coronary sinus blood samples were taken from 22 patient undergoing coronary bypass during ischemia, early, full and late reperfusion periods. The levels of lipid hydroperoxide, malonyldialdehyde, total antioxidant capacity and uric acid, the activities of aspartate aminotransferase and creatine kinase MB isoenzyme were measured. The coronary sinus levels of lipid peroxidation intermediary and end products, and cardiac marker enzymes were increased at ischemia. These high levels were observed also at all reperfusion periods. Uric acid levels were increased at early reperfusion. However, total antioxidant capacity level was decreased at ischemia. According to these observations, we may suggest that myocardial tissue damage occurs at ischemic period and continues at reperfusion stages during coronary bypass.

Key Words: Lipid peroxidation, aspartate transaminase, creatine kinase myocard band, ischemia-reperfusion, tissue injury, total antioxidant capacity

GİRİŞ

Koroner arter bypass cerrahisinde anastomoz kalitesini arttırabilmek amacıyla kalbin durdurulması işlemi daha çok tercih edilmektedir. Proksimal anastomozun yapılması işlemi ise kardiyak arrest sırasında yapılabildiği gibi proksimal aortaya konulan yan klemp altında da yapılabilmektedir. Operasyonun tamamlanmasından sonra yan klemp açılarak kalp dokusunun tam reperfüzyonu sağlanmaktadır. Böylece koroner bypass operasyonlarında kalp dokusunda iskemi-reperfüzyon aşamaları gerçekleşmektedir. Kalp dokusunda hasarı azaltmak için bir çok yöntem geliştirilmiş olmasına rağmen operasyon sonrası kardiyak disfonksiyonlar halen yaygın olarak görülmektedir (1).

İskemik bir dokunun yeniden kanlanması sağlamak doku nekrozunu önlemek açısından önemlidir. Ancak iskemik dokunun reperfüzyonu sırasında ilk kez Hearse ve arkadaşları (2) tarafından 1973'de tanımlanmış olan doku hasarı gelişmektedir. İskemi-reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu fenomenin iskemik dokunun yeniden oksijenlenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmekte ve hasarın oluşumundan serbest oksijen radikalleri (SOR) sorumlu tutulmaktadır (3,4). İn vitro ve in vivo çalışmalarda iskemik miyokarda moleküler oksijenin yeniden ulaşmasının SOR oluşumuna yol açtığı görülmüştür (5). İskemi-reperfüzyon hasarının iskemik dokuya moleküler oksijenin girişi ile doku hasarının gerçekleştiği ileri sürülmektedir.

Ancak pulmoner düz kas hücreleri, kardiyomiyositler ve diğer çeşitli hücre tiplerinde hipoksi döneminde SOR birikimi olduğu görülmüştür (6).

Biz bu çalışmada, koroner bypass uygulanan olgularda kardiyak hasarın gelişip gelişmediğini ve kalp doku hasarı söz konusu ise bu hasarın en çok hangi dönemde gerçekleştiğini tespit etmeyi amaçladık. Bunun için operasyon öncesinde ve operasyon süresince çeşitli aşamalarda koroner sinüs kan örnekleri alarak kardiyak belirteçleri ve lipid peroksidasyon ürünlerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi tarafından elektif koroner bypass operasyonu yapılan 22 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırma için hastanemiz etik kurulu izni ve çalışmaya katılan hastaların onayları alındı.

Yakın tarihte (<90 gün) miyokard enfarktüsü geçiren, acil cerrahi uygulanan, kapak cerrahisi gibi koroner bypass operasyonuna ilave cerrahi uygulanan, kros klemp süresi <20 dakika olan, retrograd kardiyopleji kanülü konulamayan, antioksidan durumu etkileyecek ilaç tedavisi alan (vitamin, kortizol gibi), kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalar operasyon gününe kadar oral isosorbid-mononitrat (Monoket 20 mg/gün, Adeka, Türkiye) tedavisi alıyordu.

Premedikasyonda i.m. skopolamin (0.2-0.4 mg/kg) ve morfin (0.1 mg/kg), anestezide ise standart i.v. anestezi (fentanil sitrat ve pankuronyum) uygulandı. Kardiyopulmoner bypass (KPB), "roller" pompa ve membran oksijenizatör ile sağlandı. Olgular 28-30°C'ye soğutuldu ve KPB sırasında, aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı 480 saniyenin üzerinde olacak şekilde heparinize edildi. Antegrad soğuk hiperkalemik kristaloid kardiyoplejisi (Plegisol, Abbot) ile kardiyak arrest sağlandı ve 20 dakikalık aralarla tekrarlandı. Tüm distal anastomozlar çapraz klemp altında yapılırken, proksimal anastomozlar aortaya konulan yan klemp altında yapıldı.

Biyokimyasal analizler için ameliyat öncesi radial arter kan örneği ve koroner bypass süresince 5 farklı zamanda koroner sinüsten kan örnekleri alındı:

T₀ = Radial arter kan örneği (periferik bazal durum)

T₁ = Koroner bypass başlamadan önce koroner sinüsten alınan örnek (koroner bazal durum)

T₂ = Aorta konan çapraz klemp kaldırılmadan önce koroner sinüsten alınan örnek (iskemi sonu)

T₃ = Aorta konan çapraz klemp kaldırıldıktan 5 dakika sonra koroner sinüsten alınan örnek (erken reperfüzyon)

T₄ = Yan klemp kaldırıldıktan 5 dakika sonra koroner sinüsten alınan örnek (tam reperfüzyon)

T₅ = Yan klemp kaldırıldıktan 15 dakika sonra koroner sinüsten alınan örnek (geç reperfüzyon)

Alınan kan örnekleri buz içinde laboratuvara ulaştırıldı, hemen santrifüj (3000 × g, +4°C) edilerek plazmaları ayrıldı. Kan örneklerinden lipid peroksidasyon ara ürünü olan lipid hidroperoksit (LOOH), lipid peroksidasyon son ürünlerinden biri olan malondialdehit (MDA), ürik asit, total antioksidan kapasite (TAOK), aspartat transaminaz (AST) ve kreatin kinaz MB izoenzim (CK-MB) analizleri yapıldı.

Lipit hidroperoksitleri ile iyodür arasındaki reaksiyon sonucunda oluşan triiyodür kompleksi 365 nm dalga boyunda spektrofotometrik değerlendirildi. Triiyodürün ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon = 2,46 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak sonuçlar hesaplandı (7).

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'in tiyobarbitürik asitle verdiği absorpsiyon 532 nm'de spektrofotometrik olarak izlenerek analiz edildi (8). 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılarak standart eğri elde edildi.

Plazmanın; 37°C'de inkübe edilen sıgır beyin homojenatlarının otooksidasyonunu önleme gücünü değerlendirilerek TAOK tespit edildi (9). İnkübasyon sonunda oluşan MDA miktarı Ohkawa ve arkadaşlarının tanımladığı yöntemle göre analiz edildi. Sonuçlar, hasta plazması eklenmeyen homojenatlarda oluşan MDA miktarı ile oranlanıp % olarak ifade edildi.

Ürik asit, AST ve CK-MB analizleri Diasis marka kitlerle Merck Mega 600 model otoanalizörde yapıldı.

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.

Tablo 1 Hastaların demografik ve operatif özellikleri

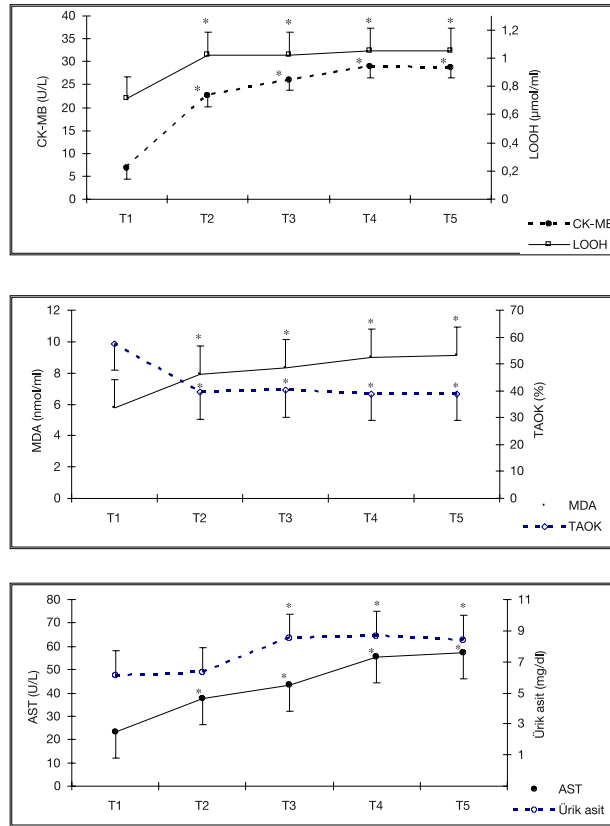
Yaş (yıl)	54.77±10.46
Cins (E / K)	18 / 4
Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (%)	53.23±11.13
Aortik çapraz klemp süresi (dakika)	51.59±12.52
Koroner bypass süresi (dakika)	97.09±22.43
Ortalama greft sayısı	2.63±0.71

Verilerin her bir örnekleme zamanındaki değerleri; tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. Her bir örnekleme zamanındaki verilerin birbirleriyle olan ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile incelendi (10). İstatistiksel değerlendirme sonucunda $p<0.05$ olan sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo I'de hastaların demografik ve operatif özellikleri görülmektedir. Erkek ve kadın olgular arasında yaş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, aortik çapraz klemp süresi, koroner bypass süresi ve greft sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Periferik radial arter kan örneği ile koroner sinüs bazal örnek arasında analizi yapılan biyokimyasal verilerin



Şekil 1: Kardiyopulmoner bypass operasyonu sırasında total antioksidan kapasite, lipid hidroperoksit, malondialdehit ve ürik asit düzeyleri, CK-MB ve AST aktivitesindeki değişiklikler (*= koroner bazal durum ile karşılaştırmada $p<0.001$).

hiçbirinde anlamlı fark görülmedi. Operasyon süresince elde edilen koroner sinüs kan örneklerinde tespit edilen tüm parametreler istatistiksel olarak koroner bazal durum ile karşılaştırıldı. Şekil 1'de iskemi sonu, erken, tam ve geç reperfüzyon dönemlerinde koroner sinüs LOOH, MDA, AST, CK-MB, ürik asit ve TAOK düzeyleri görülmektedir.

Koroner sinüs MDA ve LOOH düzeylerinin koroner bazal dönemle karşılaştırıldığında iskemi sonunda anlamlı derecede arttığı ve bu artışın erken, tam ve geç reperfüzyon dönemlerinde devam ettiği görüldü (tümü için; $p<0.001$). Geç reperfüzyon dönemindeki plazma MDA düzeyinin tam reperfüzyon döneminde saptandan daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.01$).

Koroner sinüs AST ve CK-MB düzeylerinin koroner bazal örneklerle karşılaştırıldığında iskemi sonunda anlamlı derecede arttığı ve bu artışın erken, tam ve geç reperfüzyon dönemlerinde devam ettiği görüldü (tümü için; $p<0.001$).

Koroner sinüs ürik asit düzeyinin erken reperfüzyon döneminde anlamlı derecede arttığı ve bu artışın tam ve geç reperfüzyon dönemlerinde devam ettiği görüldü (tümü için; $p<0.001$).

Total antioksidan kapasitenin ise iskemi döneminde anlamlı derecede azaldığı ve bu azalışın tüm reperfüzyon dönemlerinde devam ettiği görüldü (tümü için; $p<0.001$).

Klinikte kalp dokusu hasar belirteci olarak sıklıkla kullanılan AST ve CK-MB enzim aktiviteleri arasında iskemi, tam ve geç reperfüzyon dönemlerinde pozitif korelasyonlar saptandı (sırasıyla; $r=0.597$, $p=0.003$; $r=0.682$, $p=0.000$ ve $r=0.733$, $p=0.000$). Lipid peroksidasyonunun ara basamağında ortaya çıkan LOOH düzeyleri ile CK-MB enzim düzeyleri arasında iskemi ($r=0.665$, $p=0.001$), erken reperfüzyon ($r=0.575$, $p=0.005$), tam reperfüzyon ($r=0.715$, $p=0.000$) ve geç reperfüzyon ($r=0.594$, $p=0.004$) dönemlerinde güçlü pozitif korelasyonlar bulundu. Plazma LOOH ile AST düzeyleri arasında ise sadece erken reperfüzyon döneminde pozitif bir ilişki olduğu görüldü ($r=0.455$, $p=0.034$). Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın plazma düzeyleri ile CK-MB enzim aktivitesi arasında tam ve geç reperfüzyon dönemlerinde pozitif ilişki (sırasıyla $r=0.542$, $p=0.009$ ve $r=0.576$, $p=0.015$) tespit edildi. Plazma MDA ile AST düzeyleri arasında ise sadece tam reperfüzyon döneminde pozitif bir ilişki olduğu görüldü ($r=0.521$, $p=0.013$). Plazma ürik seviyesi ile CK-MB aktivitesi arasında her 3 reperfüzyon döneminde de pozitif güçlü ilişkiler saptanırken (sırasıyla; $r=0.660$, $p=0.001$; $r=0.591$, $p=0.004$ ve $r=0.560$, $p=0.007$); ürik asit seviyelerinin AST aktivitesi ile sadece tam ve geç reperfüzyon (sırasıyla; $r=0.485$, $p=0.022$ ve $r=0.438$, $p=0.041$) dönemlerinde zayıf ilişkili olduğu görüldü. Ayrıca plazma ürik asit seviyesinin lipid peroksidasyon ürünlerinin her ikisi ile de pozitif korelasyonlar gösterdiği tespit edildi. LOOH ile arasındaki ilişkinin iskemi

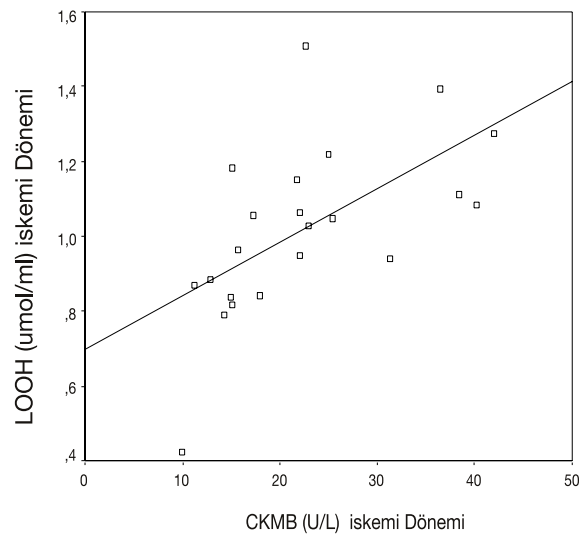
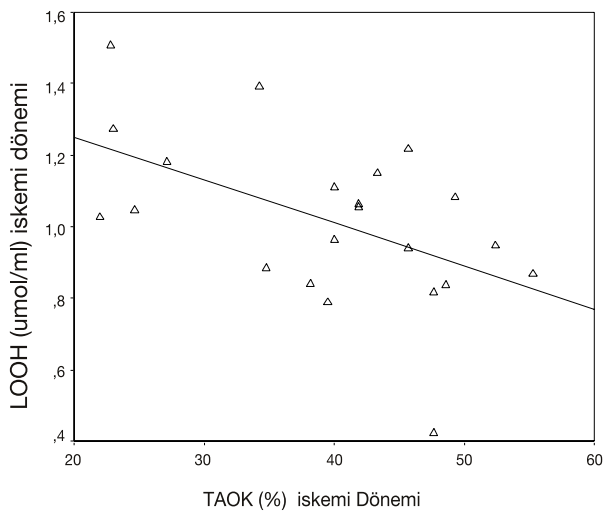
ve tüm reperfüzyon dönemlerinde (sırasıyla $r=0.672$, $p=0.001$; $r=0.565$, $p=0.006$ ve $r=0.574$, $p=0.005$), MDA ile ilişkisinin ise tam ve geç reperfüzyon dönemlerinde (sırasıyla $r=0.486$, $p=0.022$ ve $r=0.550$, $p=0.008$) olduğu görüldü. TAOK düzeyi ile lipid hidroperoksit arasında iskemik ve tüm reperfüzyon dönemlerinde (sırasıyla; $r=-0.525$, $p=0.012$; $r=-0.503$, $p=0.017$; $r=-0.487$, $p=0.019$ ve $r=-0.493$, $p=0.020$) ve TAOK ile ürik asit düzeyleri arasında tüm reperfüzyon dönemlerinde (sırasıyla; $r=-0.600$, $p=0.003$; $r=-0.528$, $p=0.012$ ve $r=-0.515$, $p=0.014$) negatif korelasyonlar bulunurken; TAOK ile CK-MB düzeyleri arasında sadece reperfüzyon dönemlerinde (sırasıyla; $r=-0.701$, $p=0.000$; $r=-0.651$, $p=0.001$ ve $r=-0.538$, $p=0.010$) negatif korelasyonlar olduğu saptandı (Şekil 2).

TARTIŞMA

Miyokardın iskemik-reperfüzyon hasarında SOR görülmesi moleküler oksijenin bir aracı olarak önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir. Radikaller; yapısal proteinler, enzimler, membran lipidleri ve nükleik asitlere atak yaparlar. Serbest oksijen radikallerinin membran lipidleriyle etkileşmesi zincirleme reaksiyonlarla devam eden lipid peroksidasyonunu başlatarak; membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına, hücrenin iyon gradientinin sürdürülememesine ve doku hasarına yol açabilir (11). Hücrel hipoksinin membran proteinlerinde agregasyona, protein polarizasyonunda değişmeye ve membran permeabilitesinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (12).

Mitokondrial solunum zinciri, ksantin oksidaz enzimi, lökosit aktivasyonu, prostoglandin yolağı ve katekolamin oksidasyonu gibi kaynaklar SOR üretimine katkıda bulunabilir.

İskemik dönemde dokuda aerobik metabolizma kesintiye uğramakta, anerobik metabolizma etkin olmaktadır. Quinlan ve arkadaşları (13), kardiyopulmoner bypass olgularında hem sıcak kan, hem de kristaloid kardiyoplejisi uygulaması sırasında iskemik dönemin sonunda alınan koroner sinüs kan örneklerinde hipoksantin seviyesinin arttığını göstermişlerdir. Carlucci ve arkadaşları da koroner arter bypass operasyonu yapılan olguların miyokard dokusunda iskemik dönemde adenosin trifosfat (ATP) ve guanozin trifosfat (GTP) düzeyinin azaldığını, bununla beraber bu moleküllerin katabolizma ürünlerinin biriktiğini göstermişlerdir (14). Bu bulgular iskemik dönemde nükleotitlerin fazla oranda katabolizmaya uğradığını göstermektedir. Ksantin oksidoredüktaz enzimi, hipoksantin ksantine ve daha sonra ürik aside dönüşümünü katalizler. Ksantin oksidoredüktaz normal şartlarda dehidrogenaz formundadır ve enzimatik aktivitesinde kofaktör olarak okside nikotinamid adenin dinükleotit (NAD^+) yer alır. Hipoksik koşullarda enzimin dehidrogenaz formu kısmi proteoliz, sülfidril oksidasyonu veya fosforilasyon sonucunda oksidaz formuna dönüşmektedir (15,16). Enzimin oksidaz formu, aktivitesi sırasında elektron alıcısı olarak NAD^+ yerine moleküler oksijeni kullanmakta, bunun sonucu olarak da süperoksit anyon radikali ve hidrojen peroksit üretimine yol açmaktadır. Çalışmamızda ksantin oksidaz enzim aktivitesinin son ürünü olan ürik asit seviyesinin erken reperfüzyon döneminde artmaya başladığını ve bu artışın diğer reperfüzyon dönemlerinde devam ettiğini gördük. Erken reperfüzyon döneminde ürik asit seviyesinde gözlediğimiz artış, miyokard dokusuna taze kanla beraber gelen oksijenin etkisiyle iskemik dönemde birikmiş olan hipoksantin hızla katabolize edilmesinden kaynaklanmış olabilir. Reperfüzyon dönemlerinde ürik asit seviyeleri ile kardiyak doku hasarı belirteci olan enzimler



Şekil 2: İskemik dönemde LOOH ile TAOK ve CK-MB düzeyleri arasında gözlenen korelasyonlar (sırasıyla $r = -0.525$, $p = 0.012$ ve $r = 0.665$, $p = 0.001$)

ve lipid peroksidasyon ürünleri arasında gözlediğimiz pozitif korelasyonlar, ürik asit oluşumu sırasında SOR miktarının artmış olabileceği ve doku hasarının gelişimine katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Miyokard hücre hasarını ortaya koymak için koroner sinüs kan örneklerinde AST ve CK-MB aktivitelerini tespit ettik. AST ve CK-MB plazma düzeylerinin iskemi sonunda elde edilen koroner sinüs kan örneklerinde anlamlı derecede arttığını, tüm reperfüzyon dönemlerinde yüksek seviyelerde kaldığını saptadık. Her iki enzim seviyesindeki artış oranının en çok iskemi döneminde olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda gözlemediğimiz bu bulgular, koroner bypass sırasında miyokard hasarı olduğunu ve bu hasarın iskemi döneminde başladığını düşündürmektedir. Steuer ve arkadaşları (17) koroner bypass uygulanan olgularda AST ve CK-MB aktivitelerinin yüksek seviyelere çıkmasının miyokard hasarını gösterdiğini, ayrıca cerrahi sonrasında erken ve geç dönem kardiyak ölümlerle ilişkili olduğunu bildirmektedirler. Kardiyopulmoner bypass uygulanan olgularda iskemi sonunda süperoksit radikal üretiminin ve MDA seviyesinin arttığı bildirilmektedir (18-20). Starkopf ve arkadaşları da MDA seviyesinin operasyon başladıktan 15 dakika sonra arttığını, aortik çapraz klempin kaldırılmasından sonraki reperfüzyon dönemlerinde de MDA seviyesinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (21). Son günlerde yayınlanan bir çalışmada koroner bypass yapılan olgularda MDA seviyesinin sadece operasyondan sonraki ilk saatte yüksek olduğu; 6, 12 ve 24 saatlerde ise operasyon öncesi seviyelerde olduğu bildirilmiştir (22). Çalışmamızda lipid peroksidasyon ara bileşiği olan lipid hidroperoksit ve son ürünü olan MDA'nın plazma seviyelerinin iskemi sonunda arttığını, bu artışın reperfüzyonun tüm aşamalarında devam ettiğini gözledik. Bulgularımız literatürde rastladığımız çalışmalar ile uyumludur.

Antioksidan sistem; serbest radikallerin zararlı etkisinden korunmada önemli role sahiptir. Antioksidan savunma ile serbest radikaller arasındaki dengenin bozulması oksidan strese ve bunun sonucunda doku hasarına yol açmaktadır. İşlekel ve arkadaşları (23) kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda iskemi döneminden itibaren glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz aktiviteleri

ve GSH/GSSG oranında azalma, süperoksit dismutaz aktivitesinde ise artış olduğunu bildirmişlerdir. İnal ve arkadaşları (24,25) ise kardiyak cerrahi uygulanan olgularda SOD ve glutatyon redüktaz aktivitesinde artış, katalaz aktivitesinde azalış, glutatyon ve GSH-Px düzeyinde değişiklik olmadığını bildirirken, oksidan hasar geliştiğine de dikkat çekmişlerdir. Oksidan stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının toplam etki gücü belirlediği için, antioksidan moleküllerin tek tek incelenmesi net olarak oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabilmektedir. Çalışmamızda antioksidan etkinin toplamını yansıtan TAOK düzeyinin iskemi döneminde azaldığını gözledik. Aynı dönemde lipid peroksidasyon ürünlerinin de artması ve TAOK düzeyi ile negatif korelasyon göstermesi, her ne kadar oksidatif stres altında bazı antioksidan moleküllerin sentezinin uyarıldığı ve seviyelerinin arttığı bilirse de oksidan hasarın gelişmesini önlemekte yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Kardiyak hasar belirteci olan enzim düzeylerinin iskemi döneminde yükselmeye başlaması koroner bypass uygulanan olgularda kalp doku hasarının bu dönemde başladığını düşündürmektedir. Ayrıca, LOOH'in CK-MB ile pozitif korelasyon göstermesi de gelişen miyokard hasarında oksidatif stresin önemli role sahip olabileceğine işaret etmektedir. LOOH düzeylerinin MDA seviyesinden daha yüksek olması ve enzimlerle LOOH arasında daha güçlü korelasyon bulunması; LOOH'in peroksidasyonda ara ürün olması ve son ürün olan MDA'nın LOOH kadar oluşması için zamanın yeterli olmadığını göstermektedir.

İnsan kalp dokusunda ksantin oksidoredüktaz aktivitesinin diğer canlı türlerine göre çok düşük olduğu bildirilmektedir (11,26). Biz de çalışmamızda ürik asit seviyesinin kalp dokusuna oksijenin ulaştığı erken reperfüzyon döneminde arttığını gözledik. Ancak miyokard doku hasarının erken reperfüzyon döneminden önce başladığını tespit ettik. Literatür bilgisi ve çalışmamızın bulguları ışığı altında koroner bypass uygulanan olgularda ksantin oksidaz aktivitesinin kalp dokusunda tek başına hasar oluşturamayacağını, ancak iskemi-reperfüzyon hasarına katkıda bulunabileceğini söyleyebiliriz.

Kaynaklar

1. De Vecchi, E., Pala, M.G., Di Credico, G., Agape, V., Paolini, G., Bonini, P.A., Grossi, A., Paroni, R. (1998) Relation between left ventricular function and oxidative stress in patients undergoing bypass surgery. *Heart*. 79 (3), 242-247.
2. Hearse, D.J., Humphrey, S.M., Chain, E.B. (1973) Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J. Mol. Cell Cardiol*. 5 (4), 395-407.
3. McCord, J.M. (1985) Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med*. 312 (3), 159-163.
4. Cross, C.E., Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W.A., Ames, B.N., Saul, R.L., McCord, J.M., Harman, D. (1987) Oxygen radicals and

human disease. *Ann. Intern. Med*. 107 (4), 526-545.

5. Flaherty, J.T., Zweier, J.L. (1991) Role of oxygen radicals in myocardial reperfusion injury: experimental and clinical evidence. *Klin. Wochenschr*. 69 (21-23), 1061-1065.
6. Yao, Z., Tong, J., Tan, X., Li, C., Shao, Z., Kim, W.C., vanden Hoek, T.L., Becker, L.B., Head, C.A., Schumacker, P.T. (1999) Role of reactive oxygen species in acetylcholine-induced preconditioning in cardiomyocytes. *Am. J. Physiol*. 277 (6 Pt 2), H2504-2509.
7. Gorog, P., Kotak, D.C., Kovacs, I.B. (1991) Simple and specific test for measuring lipid peroxides in plasma. *J. Clin Pathol*. 44 (9), 765-767.

8. Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 95 (2), 351-358.
9. Stocks, J., Gutteridge, J.M., Sharp, R.J., Dormandy, T.L. (1974) Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids. *Clin. Sci. Mol. Med.* 47 (3), 215-222.
10. Dawson-Saunders, B., Trapp, R.T. (1994) *Basic and Clinical Bio-statistics*, s. 125-129 ve 162-187, Appleton and Lange, Connecticut.
11. Li, C., Jackson, R.M. (2002) Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 282 (2), C227-241.
12. Fridovich, I. (1978) The biology of oxygen radicals. *Science*. 201 (4359), 875-880.
13. Quinlan, G.J., Westerman, S.T., Mumby, S., Pepper, J.R., Gutteridge, J.M. (1999) Plasma hypoxanthine levels during crystalloid and blood cardioplegias: warm blood cardioplegia increases hypoxanthine levels with a greater risk of oxidative stress. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 40 (1), 65-69.
14. Carlucci, F., Tabucci, A., Biagioli, B., Simeone, F., Scolletta, S., Rosi, F., Marinello, E. (2002) *Biomed. Pharmacother.* 56, 483-491.
15. Kayyali, U.S., Donaldson, C., Huang, H., Abdelnour, R., Hassoun, P.M. (2001) Phosphorylation of xanthine dehydrogenase/oxidase in hypoxia. *J. Biol. Chem.* 276 (17), 14359-14365.
16. Wiezorek, J.S., Brown, D.H., Kupperman, D.E., Brass, C.A. (1994) Rapid conversion to high xanthine oxidase activity in viable Kupffer cells during hypoxia. *J. Clin. Invest.* 94 (6), 2224-2230.
17. Steuer, J., Horte, L.G., Lindahl, B., Stahle, E. (2002) Impact of perioperativemyocardial injury on early and long-term outcome after coronary arter bypass grafting. *23 (15)*, 1219-1227.
18. Kim, K.B., Chung, H.H., Kim, M.S., Rho, J.R. (1994) Changes in the antioxidative defensive system during open heart operations in humans. *Ann. Thorac. Surg.* 58 (1), 170-175.
19. Prasad, K., Karla, J., Bharadwaj, B., Chaudhary, A.K. (1992) Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am. Heart. J.* 123 (1), 37-45.
20. Inal, M., Alatas, O., Kural, T., Sevin, B. (1994) Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 35 (2), 147-150.
21. Starkopf, J., Zilmer, K., Vihalemm, T., Kullisaar, T., Zilmer, M., Samarutel, J. (1995) Time course of oxidative stres during open-heart surgery. *Scand.J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 28 (4), 181-186.
22. Hadjnikolaou, L., Alexiou, C., Cohen, A.S., Standbridge Rde, L., McColl, A.J., Richmond, W. (2003) Early changes in plasma antioxidant and lipid peroxidation levels following coronary artery bypass surgery: a complex response. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 23 (6), 969-975.
23. İşlekel, H., Uğurlu, B., Hazan, E., Saydam, N., Saydam, O., Oto, Ö., Güner G. (1999) Evaluation of lipid peroxidation and antioxidant status in myocardial tissue and coronary sinus blood of patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Türk Biyokimya Dergisi* 24 (4), 5-13.
24. Inal, M., Alatas, O., Kanbak, G., Akyuz, F., Sevin, B. (1999) Changes of antioxidant enzyme activities during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 40 (3), 373-376.
25. Inal, M., Alatas, O., Kural, T., Sevin, B. (1994) Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 35 (2), 147-150.
26. Janssen, M., van der Meer, P., de Jong, J.W. (1993) Antioxidant defences in rat, pig, guinea pig, and human hearts: comparison with xanthine oxidoreductase activity. *Cardiovasc. Res.* 27 (11), 2052-2057.