

## Koroner arter cerrahisinde insülin ve koroner sinüs laktat seviyeleri

### *Coronary sinus lactate levels and insulin in coronary artery bypass surgery*

İlk kez 1965 yılında Sodi-Pollares ve arkadaşları, akut miyokard enfarktüsülü hastalarda infarkt alanını sınırlandırmak, ventriküler ektopiyi azaltmak ve survey'i arttırmak için glükoz-insülin-potasyum (GIK) solüsyonunu kullandılar (1). Sonrasında deneysel çalışmalar ile GIK solüsyonunun infarkt alanını sınırlandırmasının ötesinde, yüksek enerjili fosfat düzeylerini ve miyokardiyal kontraktıl fonksiyonları arttırdığı gösterildi (2). Ancak İngiliz Tıp Araştırma Konseyi (British Medical Research Council), çok merkezli klinik çalışmalar ile GIK tedavisinin akut miyokard enfarktüsülü hastalarda survey'e bir katkısının olmadığını gösterdi (3). Ancak, çalışmalarda kullanılan GIK solüsyonlarının miktarlarının, dozlarının ve verilmiş zamanlarının farklı olması nedeniyle GIK tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinin güç olduğu belirtildi. Kalp cerrahisinde insülin ve glükozun rolü, soğuk kardiyopleji ve hipotermik kardiyopulmoner baypas (KPB)'ın klinik uygulamaya girmesiyle, hipoterminin glükoz ve insülin metabolizması üzerine olan inhibitör etkisinden dolayı, zamanla azaldı. Ancak günümüzde, ciddi ventriküler disfonksiyonlu, akut koroner sendromlu ve acil koroner baypas gerektiren hasta sayısının artması, normotermik kardiyopulmoner baypas ve sıcak kan kardiyoplejisinin kliniğe girmesiyle, yüksek riskli bu hastalarda klinik sonuçları geliştirmek ve miyokardiyal korumayı arttırmak amacıyla, insülin ve glükoz tekrar ilgi alanı haline geldi.

Glükoz ve insülinin iskemik miyokardiyal dokuyu korumasının birkaç mekanizması vardır. Non-iskemik miyokardda primer enerji kaynağı serbest yağ asitleri olmasına rağmen, iskemik periyotta tercih edilen substrat glükozdur. Glikolizle elde edilen ATP; miyosit, endotel ve damar düz kas hücrelerinin bütünlüğünün korunmasında, membran iyon transportunun stabilizasyonu için yaşamsal önem taşır. Kardiyoplejik arest sırasında koroner endotelial fonksiyonların korunmasının iskemik nekrozu azalttığı gösterilmiştir (4). Glükoz, intrasellüler serbest yağ asitlerinin esterifikasyonuna neden olur, serbest oksijen radikalleri gibi toksik son ürünlerin oluşmasını azaltır. Glükoz, sitrik asit siklüsünde malat ve okzaloasetata dönüşen pirüvatın direkt prekürsörü olduğundan, postiskemik dönemde azalmış olan bu substratları yerine koyarak oksidatif metabolizmayı stimüle eder. Deneysel çalışmalar, pirüvata dönüşen glükozun azalmış sitrik asit substratlarını yerine koyarak, miyokardiyal kontraktıl fonksiyonları hızla başlattığını göstermiştir (5). İnsülin, reperfüzyonda aerobik metabolizmayı stimüle eden pirüvat dehidrogenaz aktivitesini artırır. Ekzojen verilen insülin, KPB sırasında serbest yağ asitlerinin artmasına ve glükozun miyokardiyal alımının azalmasına neden olan "insülin rezistansı"nın kırılmasına katkı sağlar. Koroner arter baypas cerrahisi

(KABG) sonrası intravenöz insülin infüzyonu, serbest yağ asitlerinin düzeyini azaltır, miyokardiyal glükoz alımını artırır (6). Antegrad ve retrograd tepid kan kardiyoplejisine ilave edilen insülinin, reperfüzyon sırasında aerobik metabolizmayı stimüle ederek laktat salınımını engellediği ve sol ventriküler atım iş indeksini (LVSWI) düzelttiği gösterilmiştir (7). Diyabetik hastalarda iskemi sırasında plazma serbest yağ asitleri düzeyi artar, bu durum aritmiye ve ventriküler performansın düşmesine neden olur. İnsülin, bu hastalarda miyokardiyal glükoz kullanımını artırır, serbest yağ asitlerinin düzeyini azaltır. Diyabetiklerde endotelial disfonksiyon sonucu prostasiklin ve nitrik oksit üretimi azaldığından, endotelin-1 düzeyi yükseldiğinden dolayı, koroner damarlar vazokonstriksiyona meyillidir (8). İnsülin, L-arginin-nitrik oksit yolunu regüle eder, vasküler rezistansı düşürür, reperfüzyonda miyokardiyal perfüzyonu ve kardiyak performansı artırır. Diyabetik hastalarda trombosit fonksiyonları bozulmuştur, trombosit agregasyonu artmıştır, koroner tromboza predispozisyon vardır. İnsülin, trombosit fonksiyonları ve trombolitik kaskat üzerine pozitif yönde etki yapar (9).

İnsülin ve glükozun bu pozitif etkilerine rağmen, literatürde GIK kullanımı yada insülin eklenmiş sıcak kan kardiyoplejisi kullanımının faydaları konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Onarati ve ark. (10) insülin eklenmiş sıcak kan kardiyoplejisi kullanılan global hasta popülasyonunda ek bir klinik fayda gösterememişler ancak unstable anginal ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda daha iyi bir miyokardiyal koruma elde edildiğini belirtmişlerdir. Rao ve ark. (11) ise, izole KABG uygulanan yüksek riskli hastalarda insülin eklenmiş sıcak kan kardiyoplejisi kullanımının herhangi bir klinik fayda sağladığını gösteren bir sonuca ulaşmamışlardır. Ancak çalışma yakından incelendiğinde plasebo grubunda kan glükoz düzeyini kontrol etmek için kullanılan insülin miktarının neredeyse insülin kardiyopleji grubu ile eşit miktarda olduğu görülmektedir. Anadolu Kardiyoloji Dergisinin bu sayısında yayınlanan çalışmada (12) ise hasta grubu daha riskli düşük hasta popülasyonundan oluşmakla birlikte yüksek dozda (Ort. 20 Unite) insülin eklenmiş sıcak kardiyopleji verilen hasta grubunda (Grup I) klinik sonuçların daha iyi olduğu (ciddi hipoglisemik yan etki olmadan) tespit edilmiştir. Reperfüzyonun erken safhasında koroner sinüs laktat düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmasının insülinin arzulan metabolik etkinliğini gösterdiğini kanıtlamaktadır. Grup 2 deki hastalara postoperatif dönemde daha yüksek insülin verildiği görülmekle birlikte + inotrop kullanımı bu grupta daha yüksek bulunmuştur. Tek merkezli randomize klinik çalışmalarda bazı "bias"lar olabileceği (yoğun bakımda kalış süresi, inotrop kullanımı) unutulmamalıdır. Eğer

çalışma, troponin I (TnI) gibi miyokardiyal hasarı daha sensitif olarak gösterebilecek biokimyasal parametreler ve CI, LVSWI gibi hemodinamik objektif kriterler ile yapılmış olsaydı, sanırım sonuçlar daha net değerlendirilebilirdi.

Sonuç olarak, kalp cerrahisinde GIK ve insülin ilave edilmiş kardiyopleji kullanımının avantajlarının olduğu görülmektedir. Ancak yapılacak yeni çalışmalara da ihtiyaç vardır.

**İbrahim Gökşin**  
**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Kalp ve Damar Cerrahisi**  
**Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye**

**Kaynaklar**

1. Sodi-Pollares D, Testelli MD, Fisleder BI. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1965;5:166-81.
2. Heng MK, Norris RM, Peter T, Nisbet HD, Singh BN. The effects of glucose-insulin-potassium on experimental myocardial infarction in the dog. *Cardiovasc Res* 1978;12:429-35.
3. Medical Research Council Working Party. Potassium, glucose, and insulin treatment for acute myocardial infarction. *Lancet* 1968;22:1355-60.
4. Lazar HL, Bao Y, Rivers S, Colton T, Bernard SA. High tissue affinity angiotensin-converting enzyme inhibitors improve endothelial function and reduce infarct size. *Ann Thorac Surg* 2001;72:548-53.
5. Russel RR, Taegtmeier H. Pyruvate carboxylation prevents the decline in contractile function of rat hearts oxidizing acetoacetate. *Am J Physiol* 1991;261:1756-62.
6. Svensson S, Svedjeholm R, Ekroth R, Milocco, I, Nilsson F, Sobel KG, et al. Trauma metabolism of the heart: uptake of substrates and effects on insulin early after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:1063-73.
7. Rao V, Mississauga CN, Merrante F. Insulin cardioplegia for coronary bypass surgery [abstract]. *Circulation* 1998;98(Suppl):1-612.
8. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. *Hypertension* 1995;26:869-79.
9. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769-74.
10. Onarati F, Renzulli A, De Feo M, Santarpino G, Galdieri N, Quarto C, et al. Myocardial protection with insulin cardioplegia: who can really benefit? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005;46:569-76.
11. Rao V, Christakis GT, Weisel RD, Ivanov J, Borger MA, Cohen G, for the ICT investigators. The Insulin Cardioplegia Trial: myocardial protection for urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:928-35.
12. Savaşkan D, Yurtseven N, Tuygun AK, Aksoy P, Canik S. The effects of insulin given prior to release of cross-clamp on coronary sinus lactate levels in coronary artery surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6: 248-52.