

Transmiyokardiyal lazer revaskularizasyon

Transmyocardial laser revascularization

Muzaffer Bahçivan, Hasan Tahsin Keçeligil, Feri Hat Kolbakır

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ÖZET

Transmiyokardiyal lazer revaskularizasyon (TMR), anjinal yakınmaları olan hastalarda geleneksel tedavi yöntemleriyle başarı sağlanamayan durumlarda yeni bir tedavi umudu olarak ortaya çıkmıştır. Bu tedaviye aday hastalar, son dönem koroner arter hastaları olup genellikle koroner baypas ya da girişimsel tedavi uygulama şansı olmayan hasta grubunu oluşturur. Transmiyokardiyal lazer revaskularizasyon uygulanan hastalarda, anjinal semptomlarda belirgin iyileşme görülmüştür. Bunun sonucu daha iyi bir yaşam kalitesi sağlanmıştır. Ayrıca kardiyak nedenlere bağlı hastaneye başvuru ve yatış sıklığı ile süresi azalmıştır. Ancak TMR sonrası sağ kalım, ejeksiyon fraksiyonu, nükleer çalışmalarda miyokardiyal perfüzyon artışı ve kardiyak olaylarda azalma kesin olarak gösterilememiştir. Tam bir konsensüs sağlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 58-64*)

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, anjina pektoris, lazer, miyokardiyal revaskularizasyon

ABSTRACT

An increasing number of patients are found to be unsuitable for revascularization by conventional approaches to the epicardial vessels. Transmyocardial laser revascularization (TMR) is a treatment choice for patients who have refractory angina pectoris when bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty is not indicated. Transmyocardial laser revascularization leads to significant improvements in angina. It also improves quality of life, reduces hospital readmission rates and may improve exercise tolerance. However, the technique does not effect survival, ejection fraction, cardiac events and myocardial perfusion with nuclear studies. Further results from ongoing trials are awaited with interest. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 58-64*)

Key words: Coronary artery disease, angina pectoris, laser, myocardial revascularization

Giriş

Koroner arter hastalığına bağlı olarak anjina pektoris yakınması gösteren hastaların büyük bölümü medikal olarak tedavi edilebilirler. Geri kalanlarına ise girişimsel tedavi (balon anjiyoplasti/stent) ya da cerrahi girişim uygulanmaktadır. Ancak diğer bir hasta grubu daha vardır ki medikal ya da girişimsel/cerrahi tedaviden fayda görememektedir. Bu hastalar çoğunlukla distal tip koroner arter hastalığı olan ve bu nedenle daha önce cerrahi girişim geçiren hastalardır. Koroner anjiyografi yapıp, girişimsel ya da koroner baypas operasyonu (KABG) imkanı olmayan hastaların oranı yaklaşık %5'tir (1). Revaskularizasyonun kontrendike ya da başarısız olduğu koroner arter hastalığında birçok alternatif tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri olan terapötik anjiyogeneziste, kronik iskemi sonucu etkilenen kardiyak sahalara sitokin enjekte edilerek, etkilenen bölgelerde yeni damarsal oluşumların aktive edilmesi amaçlanır. Sonuçta miyokardiyal perfüzyonun artırılması ile semptomların azalması beklenir. Diğer bir yön-

tem olan spinal kord stimülasyonu ile üst torasik spinal kordun dorsal kolumlarına çok düşük doz elektrik akımı verilerek kalbin nörolojik "input" ve "output"u değiştirilir. Bunun sonucu nöral fiberler koroner dolaşıma "calcitonin gene-related peptide" (CGRP) ve diğer endojen peptidleri salarak kalbin oksijen ihtiyacını azaltırlar ve kollateral damarlarda vazodilatasyon oluşturarak, kalbin hasta bölgelerindeki kan akımında artışa yol açarlar. Bu yöntemle 5 yıl boyunca yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar yüksek riskli hastalar açısından çalışmaların baypas ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Diğer bir yöntem olan ve bacaklara uygulanan eksternal pnömatik kontrüksiyon ile koroner arterlere olan diyastolik doluş artırılarak koroner kollaterallerdeki kan akımının artışı hedeflenir. Kompresör tedavi 35 saatlik 8 hafta sürecek bir tedavi sürecini kapsar (2, 3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 milyon koroner arter hastası bulunmakta, bunların 7 milyonu miyokard enfarktüsü ile sonlanmakta ve 4.6 milyon hastada ise konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastaların 2/3 ya da 3/4'ünde

sebepler, koroner arter hastalığı ve komplikasyonlarıdır. Kardiyak transplantasyon dışında sol ventrikül restorasyonu (sol ventrikül volüm reduksiyon operasyonları ve pasif destek cihazları), iskemik mitral yetmezliğinde kullanılan onarım teknikleri, dinamik kardiyomiyoplasti, mekanik dolaşım sistemleri, hücresele ve genetik tedavi yöntemleri, revaskülarizasyon dışında iskemik kardiyomiyopatilerde alternatif olarak uygulanabilecek tedavi yöntemleridir (2, 3).

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon (TMR), anjinal yakınmaları olan hastalarda geleneksel tedavi yöntemleriyle başarı sağlanamayan durumlarda yeni bir tedavi umudu olarak ortaya çıkmıştır. Ancak 25-30 yıllık bir süreçte, tedavinin başarısı konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir ve bu nedenle rutin bir tedavi yöntemi haline gelememiştir. Bu yazıda TMR hakkında genel bilgiler verilmiş ve bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları irdelenmiştir.

Tarihçe

Sürünge kalplerinde miyokardiyal perfüzyonun yaklaşık yarısı sol ventrikül kavitesinden sinüzoidal perfüzyon yoluyla olur. Bu tespitten hareketle, ilk olarak 1965`de Sen ve ark. sürünge kalplerini inceledikten sonra, bir iğne yardımıyla insan kalbinde çoklu perforasyonlar oluşturarak miyokardiyal revaskülarizasyon için deneysel `transmiyokardiyal akupunktur` çalışmalarını bildirmişlerdir (4). Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon kullanılarak yapılan çalışmalar, Frazier ve Cooley`in çalışmalarını bildirdiği 1995 yılına kadar ilgi görmemiştir. Bu kişiler 21 hastada tedavi amaçlı kullandıkları TMR`nin anjinal şikayetleri giderdiğini, pozitron emisyon tomografi (PET) ile endokardiyal perfüzyon artışı tespit ettiklerini ve stres esnasında kalbin bölgesel kasılma fonksiyonlarının düzeldiğini bildirmişlerdir (5). Daha sonraki çalışmaların da başarılı olması üzerine, Amerika gıda ve ilaç birliği (FDA), geleneksel yöntemlerle revaskülarizasyon imkanı olmayan anjinal hastaların tedavisinde TMR`nin uygulanabileceği iznini onaylamıştır (6).

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon nedir?

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon, yüksek enerjili lazer kullanılarak epikardiyal yüzeyden sol ventrikül içine çoklu kanallar açılması temeline dayanan ve bu şekilde miyokardiyal iskemik alanlarda kan akımının artmasını sağlayan bir tekniktir. Bu yeni kanallar kanı direk olarak ventrikülden miyokardiyuma taşırlar. Bu yöntem miyokardiyal kan akımının yaklaşık yarısını sol ventriküler kaviteden, sinüzoidal perfüzyon vasıtasıyla sağlayan sürünge kalplerine çok benzer. Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon, yüksek enerjili lazer yoluyla miyokardiyuma yüksek enerjili atımlar uygulayarak yaklaşık olarak 1 mm çapında ve 1 cm aralıklarla transmural kanallar oluşturur. Bu şekilde iskemik alanlarda çoklu perfüzyon kanalları meydana getirilmiş olur (7, 8).

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon etki mekanizmaları

Patent kanallar

Yüksek enerjili lazer kullanılarak epikardiyal yüzeyden sol ventrikül içine çoklu kanallar açılması sonucu miyokardiyal iskemik alanlarda kan akımının artış gösterdiği varsayılmaktadır. İlk de-

neysel çalışmalardan bu yana merak edilen ve tartışılan bir konu açılan kanalların patent kalıp kalamadığıdır. Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyon sonrası kardiyak dışı nedenlerle ölen bir hastada yapılan histolojik çalışmada kanalların patent olduğu ve nativ damarlarla bağlı olduğu tespit edilmiştir (9). Ancak TMR sonrası 4., 5. haftalarda elde edilen otopsielerde patensi tespit edilemedi (10). Buna rağmen yapılan diğer çalışmalar, prosedür sonrası kısa bir zaman zarfında, kanalların nekrotik ve inflamatuvar debrislerle tıkanmış ve yerini skar dokusuna bıraktığını göstermiştir (11, 12). Günümüzde bu kanalların uzun dönemde açık kalmalarının şimdilik bir fantezi olduğu kabul edilmektedir.

Anjiyogenez

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon, hasara yanıt olarak meydana gelen yara iyileşmesi ile yeni kapiller damar oluşumunu stimüle edebilir (13). İmmuno-histokimyasal çalışmalarda, yeni damarlarda endotelial hücrelerin varlığı kanıtlanmıştır. Mekanik ya da lazer ile oluşturulan kanallara yanıt olarak, anjiyogenez olayı esnasında arabuluculuk eden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), mRNA ve fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (14, 15). Her ne kadar kanallar çevresinde ve içerisinde damar oluşumu artıyor ise de miyokardiyal perfüzyonu artırdıklarına dair rolleri henüz tam tespit edilememiştir. Ancak kanallar etrafındaki dokularda meydana gelen vasküler dansite artışı anjinal semptomların azalması için yararlı olabilir.

Denervasyon

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon sonrası anjinal semptomların giderilmesinde diğer bir mekanizma, kardiyak sempatik afferent fiberlerin denervasyonu olduğu ileri sürülmüştür. Epikardiyal sempatik sinirlerin hasar görmesi anjinal şikayetlerin azalmasını sağlayabilir. Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyon etkisine sekonder doku hasarı ya da sinir hasarına sekonder sempatik denervasyon da anjinal semptomların azalmasında etkili olabilir. Diğer bir etki de TMR`nin plasebo etkisidir.

Fibrozis

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon lazer uygulanan segmentlerde fibrozise neden olarak anjinal semptomların azalmasını sağlayabilir (16).

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon uygulaması sonrası kaybedilen hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında, yüksek enerjili lazere bağlı olarak kardiyomiyositlerin hücresele yıkımı tespit edilmiştir. Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon sonrası ilk 11 günde kaybedilen ve öldükten sonra ilk bir saatte miyokardiyal örnekler alındığı olgularda, örnekler immünohistokimyasal ve elektron mikroskopu ile incelendiğinde, lazer kanalları yüzeyinde ölü hücreler ve asellüler debrisler tespit edilmiştir. Lazer kanallarında endotelizasyon tespit edilememiştir. Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon sonrası hem nekrotik, hem de apoptotik hücre ölümünün meydana geldiği ortaya çıkarılmıştır (16).

Kullanılan lazer çeşitleri

Lazer kullanımı, yapısal, termal ve/veya akustik hasar oluşturmaksızın, miyokardiyal dokuların ablasyonunu ve destrüksiyonunu sağlayacak kadar güçlü olmalıdır. Günümüzde TMR`de kullanı-

lan ana lazer çeşitleri karbondioksit (CO₂), holmiyum:yttrium-alimünium garnet (Ho-YAG) ve ksenon klorür (excimer, XeCl) lazerlerdir. Sonuçta hangi lazer kullanılırsa kullanılsın, esas olarak 1 mm çapında bir kanal, bunun etrafında 1-2 mm'lik nekroz rim'i ve en dışta da 1-3 mm'lik miyofibriler dejenerasyondan meydana gelen bir periferik rim meydana gelmektedir (17). CO₂, Ho:YAG, ve XeCl excimer lazer çeşitlerinin kronik miyokardiyal iskemi oluşturulan sıçanlardaki etkisi yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Rat miyokardında 200-300 mikron çapında 2 kanal oluşturulmuştur. 14 gün sonra lazer skarları içindeki ve çevresindeki damar sayısı ve dansite artışı değerlendirilmiştir. Kapiller dansite 3 lazer çeşidinde eşit bulunurken, kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur. Kapillerler olmadan sadece damar dansite artışı excimer lazere göre Ho:YAG ve CO₂ lazerde belirgin fazla bulunurken, Ho:YAG lazerde damar çapı kontrol grubuna göre daha geniş bulunmuştur. Bu sonuçlar anjiyogenez yanıtının lazer çeşidinden öte skar boyutuna bağlı olduğunu göstermiştir (18).

a. Karbondioksit lazer (CO₂)

Etkisini su moleküllerinin buharlaşması ile gösteren kızıl ötesi lazerdir. Bu lazer suyun vibrasyon frekansına benzer frekansa sahiptir. Lazer enerjisinin su molekülleri tarafından absorpsiyonu ısınma, buharlaşma ve doku ablasyonu ile sonuçlanır. Miyokard temel olarak su ve proteinlerden oluştuğundan, transmiyokardiyal kanal oluşturmak için bu lazerler uygundur. CO₂ lazerin diğer lazerlere göre avantajı tek dalga, düşük pik güç ve yüksek fotonik absorpsiyonu ile yüksek enerjili dalgalar oluşturarak transmural bir kanal oluşturması ve yapısal doku travmasının minimize edilmesidir.

b. Holmiyum:yttrium-argon-garnet (Ho:YAG Lazer)

Etkisini su moleküllerinin buharlaşması ile gösteren kızıl ötesi lazerdir. Bu lazer çeşidi suyun vibrasyon frekansına benzer frekansa sahiptir. Lazer enerjisinin su molekülleri tarafından absorpsiyonu ısınma, evaporasyon ve doku ablasyonu ile sonuçlanır.

c. Excimer lazer

Proteinlerin peptid bağları üzerinden etki eder. Miyokard temel olarak su ve proteinlerden oluştuğundan, transmiyokardiyal kanal oluşturmak için bu lazerler uygundur (19).

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon uygulama endikasyonları

Genel olarak kabul edilen görüş, TMR uygulanacak hastaların geleneksel olarak koroner arter baypas greftleme (KABG) operasyonu ya da kardiyolojik girişimlerle revaskülarize edilemesi mümkün olmayan hastalar olduklarıdır. Bu hastalar son dönem koroner damar hastaları olarak adlandırılır ve TMR uygulanması için, miyokardiyal perfüzyon görüntüleme yöntemleriyle, reversibl miyokardiyal iskemi kanıtının gösterilmesi gerekir. Ayrıca hastaların uygun ventriküler fonksiyona sahip olması beklenir. EF %20'nin üzerinde olmalıdır. Klas 3-4 anjinası olan hastaların semptomları, maksimal antianjinal tedaviye rağmen düzelenmemesi gerekir. Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon uygulanacak hastalarda, kronik tedaviye yanıtız şiddetli anjinaların olması ve iskemik alanların geleneksel revaskülarizasyon yöntemleriyle yeterince ve güvenli bir şekilde revaskülarize edilememesi gerekir (8, 20). Bu prosedür acil revaskülarizasyon için

ya da proksimal koroner arter stenozlarını tedavi etmek amacıyla kullanılmamalıdır. Ayrıca son 5 yılda malignensi öyküsü olanlar, vasküler proliferatif hastalık, A-V malformasyon, hemanjiyoma, kronik düşük kan basıncı ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir. Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyon uygulanacak hastalara, prosedür öncesi koroner anjiyografi, miyokardiyal perfüzyon tetkiklerinin (talyum sintigrafisi, PET) yapılması gerekir.

Operasyon tekniği

İşlem genel anestezi altında, mini sol anterolateral torakotomi, sternotomi ya da videoskopik yaklaşımlarla yapılabilir. Anestezik yaklaşım önemlidir. Yeterli koroner perfüzyon basıncı sağlanmalı, ardyük, oksijenasyon ve K, Mg seviyeleri optimal olmalıdır. Swan-Ganz kateter yerleştirilmesi ve transözofajiyal eko-kardiyografi (TEE) monitorizasyonunun yapılması, girişimin güvenli ve başarılı bir şekilde yapılmasını sağlar. Eğer intraoperatif iskemi meydana gelmişse intraaortik balon kateter (IABP) uygulanmalı, postoperatif ağrıyı azaltmak için epidural kateter yerleştirilmesi tavsiye edilir. Defibrilatör pedleri sağ göğse ve sol omuza yerleştirilmeli, olası kardiyopulmoner baypas (CBP) ya da IABP için sol kasık damarları ortaya çıkarılmalıdır. CO₂ lazer EKG'nin R dalgası ile senkronize edilir ve diyastol sonu döneminde 10-60 milisaniye içinde kalbi transekte edecek şekilde verilerek, ventriküler iletim sistemi ile interfere olması minimize edilir. Beşinci interkostal aralıktan (IKA) 6-10 cm sol anterior torakotomi yapılır. Hastaların büyük bölümüne daha önceden KABG operasyonu uygulandığından genellikle yapışıklıklar mevcuttur. Bu nedenle işlem sırasında frenik sinir, sol ventrikül, epikardiyal damarlar ve patent greftlerin yaralanmamasına özen gösterilmelidir. Bu hastalarda sol ventrikül tamamen serbestleştirildiğinde TMR uygulanabilir. Lazerin olumsuz etkilerine karşı, sol ventrikülün TEE monitorizasyonu gereklidir. Proplar direk olarak miyokardın üzerine yerleştirilir ve lazer ışını EKG ile senkronize edilir. CO₂ lazer ile lazer kanalı oluşturmak için tek enerji dalgası kullanılır. Ho:YAG lazer kullanıldığında çoklu dalga üreten lazer probu gereklidir. YAG ve excimer lazerler ise düşük enerjiye sahiptirler, kanal oluşturmak için çoklu ateşleme gerektirirler ve EKG ile senkronize edilemezler. Fiber optik bir kateter aracılığı ile transluminal endokardiyal olarak verilebilirler (21). Lazer enerjisi, doku ablasyonu ve buharlaşmasına yol açar ve bu durum lazer sol ventrikül serbest duvarına uygulandığında, TEE ile sigara dumanı şeklinde görünüm çıkmasıyla tespit edilir (22). Daha sonra ayakla çalışan düğme ile lazer dalgaları oluşturularak transmural miyokardiyal kanallar oluşturulur. Pulsatil kanama yeni kanalların oluştuğu ve işlev gördüğünün yegane kanıttır (23). Talyum ile belirlenen iskemik sahalarda, 1 cm aralıklarla kanallar oluşturulur (Resim 1). Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon uygulamalarında en uygun yaklaşımın, 1-2 cm²'ye 1 kanal oluşturulacak şekilde TMR uygulanması olduğu bildirilmiştir. Bir cm²'ye 1'den fazla kanal oluşturulması zararlı etki yaratmaktadır (24). Yaklaşık olarak 25-40 kanal oluşturulduktan sonra, perikardiyum kapatılır ve toraks kapatıldıktan sonra hasta yoğun bakıma alınır. Postoperatif dönem özellikle yeterli perfüzyon ba-

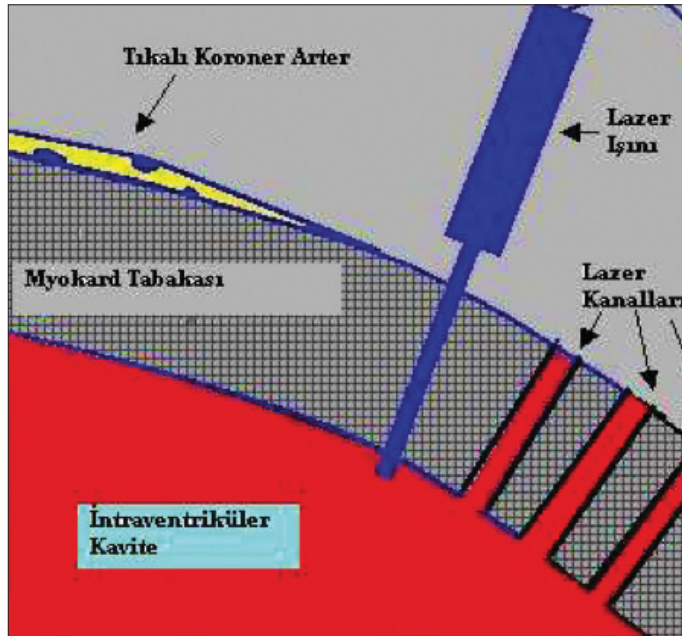
sınıcını sağlamak açısından kritik önem taşır. Son dönemde robotik-endoskopik yöntemle çalışan kalpte TMR uygulamaları üzerinde çalışılmaktadır (25).

Perkütan miyokardiyal lazer revaskülarizasyon (PMR)

Cerrahi girişimin mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle perkütan transfemoral teknikler geliştirilmiştir. Bu yolla holmiyum:YAG lazer uygulanabilmektedir. Bu yöntemle lazer enerjisi endokardiyal olarak verilmektedir. İşlem lokal anestezi altında yapılmakta, torakotomi gerekmemekte ve hasta daha hızlı taburcu edilebilmektedir (8, 26).

Postoperatif seyir

Perioperatif olarak %50'ye yakın hastada miyokard enfarktüsü (MI), düşük kalp debisi, ventriküler aritmi, perikardiyal tamponad, atriyal fibrilasyon (AF), serebrovasküler hadise (SVH) ve papillar kas ya da kordal rüptür gibi komplikasyonlar meydana gelir (20, 27). Bazı hastalarda ilk 48 saatte CK-MB yükselmesi ve EKG anomalileri görülebilir (28). Komplikasyon ya da iske mi düşünülüyor du-



Resim 1. Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon uygulamasının şematik görünümü

rumlarda TEE yapılmalıdır. Düşük kalp debisi ve iske mi meydana geldiğinde IABP uygulanmalıdır. Perfüzyon basıncı kalpteki kollateral sistemi idame ettirdiğinden, postoperatif dönemde özellikle hasta iyileşinceye kadar uygun perfüzyon basıncını idame ettirmek çok önemlidir. Hipotansiyondan kaçınılmalı, IABP gerekirse preoperatif devrede profilaktik olarak tatbik edilmelidir. En letal komplikasyon, hasta hipotansif kaldığında görülebilen miyokard enfarktüsüdür. Operatif mortalite miyokard disfonksiyonuna bağlıdır. Sol ventrikülü kötü olan hastalarda erken ve geç mortalite yüksektir. Kararsız anjinası olup da EF %40'dan düşük olan hastalarda TMR sonrası perioperatif morbidite artarken, en azından bir koroner damarda iyi akım, kadın cinsiyet ve önceki KABG durumlarında TMR sonrası mortalite azalmaktadır (29, 30). Ortalama mortalite oranı %7'dir. Düşük EF olan hastalarda mortalite yüksektir.

Yapılan çalışmalar

En geniş çalışmalar CO2 ve Ho-YAG lazer ile yapılan çalışmalardır (30-38) (Tablo 1). Dört yüz dokuz hastaya TMR, 428 hastaya medikal tedavinin verildiği iki ayrı çalışmada, bütün hastalar klâs 3-4 anjınaya sahipti (39). Reversibl iske mi kanıtı olmayan, düşük EF'si olan, geleneksel revaskülarizasyon girişimi için uygun hastalar ve TMR'yi kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastaların %55-95'ine daha önce KABG uygulanmıştı ve EF'leri %45'in üzerindeydi. Risk faktörleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Otuz günlük mortalite %1-5 arası bulunmuştur. Bu çalışmalarda instabil anjina ve düşük EF'nin perioperatif mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu ortaya konulmuştur. Perioperatif morbidite olarak, MI, atriyal aritmi, KKY, pnömoni ve geç yara iyileşmesi olarak tespit edilmiştir. On iki aylık sağkalım TMR'de %85-95, medikal tedavi alanlarda %79-96 olarak tespit edilmiştir. Tredmil toleransı açısından TMR ve medikal tedavi uygulanan hastalar arasında bir fark bulunmamıştır. Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyon sonrası anjina sıklığı ve şiddetinde belirgin iyileşme gözlenmiştir. Klinik başarı anjina klasının 2 puan gerilemesi olarak belirlenmiştir. Yine medikal tedaviye göre TMR grubunda hastaneye başvuru sıklığı belirgin olarak daha azdır. Ayrıca anti-anjinal ajan kullanımı belirgin olarak azalmıştır. Genel olarak TMR sonrası semptomlarda görülen iyileşme aynı oranda perfüzyon görüntülemelerinde gösterilememiştir. Akut MI, KKY gibi kardiyak olaylar açısından TMR ve medikal gruplar arasında bir fark tespit

Tablo 1. Yayınlanmış TMR çalışmaları

Çalışma/ Yazar Adı (Kaynak No)	Hasta Sayısı	Lazer Çeşidi	CCS Sınıflaması		Mortalite	CCS Sınıflamasında İyileşme	Sintigrafik İyileşme	Egzersiz Kapasitesinde Artış
			Preop.	Postop.				
March ve ark. (31)	198	CO2	3-4	1-2	Bildirilmemiş	Evet	Evet	Bildirilmemiş
Horvath ve ark. (32)	200	CO2	3-4	1-2	%8	Evet	Evet	Bildirilmemiş
Frazier ve ark. (33)	23	CO2	3.4	1.1	%13	Evet	Bildirilmemiş	Evet
Allen ve ark. (34)	10	Ho :YAG	3.7	1.3	%0	Evet	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş
Dowling ve ark. (35)	85	Ho :YAG	4.0	1.5	%12	Evet	Bildirilmemiş	Bildirilmemiş
ATLANTIC (36)	92	Ho :YAG	3-4	1-2	%5.4	Evet	Değişim Yok	Evet
PACIFIC (37)	110	Ho :YAG	3-4	1-2	%7.27	Evet	Bildirilmemiş	Evet
DIRECT (38)	298	Ho :YAG	3-4	1-2	%0.5	Evet	Değişim yok	Evet

CCS - Canadian Cardiovascular Society, CO2 - karbondioksit, Ho:YAG- Holmiyum: yttrium-argon-garnet

edilememiştir. Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyon grubunda yaşam kalite indeksi, fiziksel ve mental kapasitelerde belirgin artış tespit edilmiştir.

Tek başına medikal tedavi ile medikal tedavi ve TMR'nin birlikte uygulandığı hastalarda, 2. gruptaki hastaların en az %72'de 2 puan anjina gerilemesi gözlemlenirken, 1. grupta bu oran ancak %13 olarak tespit edilmiştir (31). Buna karşın diğer bir çalışmada 12 ay sonunda bu oran %25'e %4 gibi başarısız bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada egzersiz kapasitesi tayini de yapılmış, TMR grubunda hafif bir artış tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Mortalite oranı %5 olarak tespit edilmiş ve önemli oranda morbidite meydana gelmiştir. Hastaların 1/3'ünde antibiyotik tedavisi gerektiren yara enfeksiyonu ve respiratuvar problemler oluşmuştur. Hastaların %15'inde çoğu AF olan geçici aritmiler, %12 hastada da diüretik tedavisi gerektiren sol ventrikül yetmezlik belirtileri meydana gelmiştir (40). Bu çalışmalar bize TMR'nin hastalardaki anjinal semptomları gidermede ve egzersiz kapasitesini artırmada önemli oranda katkı yaptığını, mortalite ve morbidite oranının kabul edilebilir sınırlarda olduğunu göstermektedir.

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon kararsız anjinası olan hastalarda KABG ile kombine edilebilir. Bu grup hastalarda KAH ile ilgili preoperatif risk faktörleri, sadece KABG operasyonu uygulanan hastalara göre daha yüksek bulunmuş bunun sonucu olarak da mortalite daha yüksek seyretmiştir. Ancak kararsız anjinası olan hastalar çıkarıldığında mortalite aynı bulunmuştur. Bu hastalarda diffüz koroner arter hastalığı prevalansı daha fazladır. Ancak tek başına KABG uygulanan hastalara göre yüksek bir mortalite görülmemektedir. Diğer bir çalışmada TMR ve KABG'in birlikte uygulandığı grupta 6 yıllık takipte, anjinal yakınmalar sadece KABG yapılan gruba göre daha azken, survi eşit bulunmuştur (41, 42). Allen ve ark. 275 hastanın 143'üne tek başına medikal tedavi verirken, 132 hastaya holmiyum yağ lâzer ile birlikte medikal tedavi vermişlerdir. On iki aylık takipte TMR grubunda hastaların %76'sında en az 2 puan anjina sınıfında gerileme sağlanmıştır. Medikal tedavide bu oran %32 bulunurken TMR grubunda mortalite oranı %5 olarak bulunmuştur (43). Tıbbi tedavi ve TMR'nin karşılaştırıldığı ATLANTIC çalışmasında 182 hasta alınmıştır (36). Bütün hastalar klâs 3 ve 4'de bulunuyordu. On iki aylık takipte TMR grubunda hastaların egzersiz kapasitesi 65 hastada artarken, medikal tedavi grubundaki hastaların 46'sında azalmıştır. Ayrıca TMR grubundaki hastaların %47.8'de anjina klas-2 ya da daha az iken, medikal tedavi grubunda bu oran yalnızca %14.3'tür.

PACIFIC çalışmasında, 13 merkezde 221 hastaya PMR uygulanmıştır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen ve koroner baypas uygulanamayan 111 hastaya medikal tedavi, 110 hastaya ise medikal tedavi ve PMR tatbik edilmiştir. Altı ay sonra PMR grubunda anjina klâsı 1.4 gerilerken bu oran medikal tedavide 0.13 idi. Egzersiz toleransı PMR grubunda %30, medikal grupta %5 artmıştı. On iki ayın sonunda anjina klâsı hastaların %34'ünde 2 veya daha fazla azalırken, medikal tedavide bu oran %13'idi (37). Ancak PMR uygulanarak revaskülarizasyon işleminin uygulandığı DIRECT çalışmasında bütün parametreler açısından kontrol grubuna göre herhangi bir yarar elde edilememiştir (38).

Hüresel tedavi yöntemlerinin TMR ile kombine edildiği çalışmalarda, tedavinin uygulandığı sahalardaki kontraktilitenin arttığı

gösterilmiştir. İntraoperatif CO2 lazer kullanımı ile birlikte 21.5x10 65 ml kemik iliğinin hasta miyokardiyum içine verildiği çalışmada, hasta preoperatif ve postoperatif manyetik rezonans (MR) ile değerlendirilmiştir. Altı ay sonraki MR'da hasta bölgedeki perfüzyon defektinin tamamen düzeldiği ve sol ventrikül kontraktilitésinin ilerleme kaydettiği tespit edilmiştir. Bu nedenle anjiyogenez meydana gelecek artışın TMR, hüresel tedavi kombinasyonu ile daha iyi olacağı savunulmuştur (38, 44, 45).

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyonun kalp transplantasyonu uygulanacak, greftleme imkanı olmayan düşük EF'li hastalar için transplantasyon yapılınca kadar köprü amaçlı ve allograft vaskülopati tedavisi için de uygulanabileceği ileri sürülmüştür (46-48). Hetzer ve ark. iskemisi olan ve EF %30'dan düşük 30 hastaya tek tedavi olarak TMR uygulamışlar ancak miyokardiyal perfüzyon ve EF'nin önemli oranda artmadığını tespit etmişlerdir. Bir yıllık surveyi %50 buldukları bu hastalarda TMR önermemişlerdir (49). Yine aynı şekilde kardiyak allograft aterosklerozunun tedavisinde TMR uygulanmış ancak 24 ay sonunda bir yarar bulunamamıştır (50).

Sonuç

Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon çalışmaları sonrası anjinal semptomlarda belirgin iyileşme sağlanmıştır. Bu daha iyi bir yaşam kalitesi getirmiştir. Ayrıca kardiyak nedenlere bağlı hastaneye başvuru ve yatış sıklığı ve süresi azalmıştır. Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyon sonrası miyokardiyal perfüzyonun arttığı net olarak tespit edilememiştir. Sağlıkım, EF, kardiyak olaylarda azalma ve nükleer çalışmalarda miyokardiyal perfüzyon artışı açısından TMR grubunda bir artış görülmemiştir. Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyon özellikle baypas için uygun damarların olduğu durumlarda koroner baypasla birlikte baypas yapılamayan bölgeler için hibrid tedavi olarak uygulanabilir. PACIFIC çalışmasında PMR ile elde edilen olumlu bulgular daha sonraki çalışmalarda gösterilememiştir. Perkütan miyokardiyal revaskülarizasyon ile başarılı olunması durumunda, koroner revaskülarizasyon amacıyla girişimsel tedavi uygulanan hastalarda eş zamanlı olarak balon, stent konulan ve cerrahi için uygun olmayan miyokard bölgelerinde hibrid tedavi olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Mukherjee D, Bhatt DL, Roe MT, Patel V, Ellis SG. Direct myocardial revascularization and angiogenesis—how many patients might be eligible? *Am J Cardiol* 1999; 84: 598-60.
2. Svorkdal N. Treatment of inoperable coronary disease and refractory angina: spinal stimulators, epidurals, gene therapy, transmyocardial laser, and counterpulsation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8:43-8.
3. Durdu S, Akar R, Çavolli R, Eren NT, Çorapçioğlu T, Uçanok K, et al. İleri dönem kalp yetmezliğinde alternatif arayışlar. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 252-60.
4. Sen PK, Udwardia TE, Kinare SG, Parulkar GB. Transmyocardial acupuncture: a new approach to myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 50: 181-9.
5. Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeir M, Barasch E et al. Myocardial revascularization with laser. Preliminary findings *Circulation* 1995; 92: 58-65.

6. Josefson D. FDA approves heart laser treatment. *BMJ* 1998; 316: 1409.
7. Wearn JT, Mettier SR, Klump TG. The nature of vascular communication between the coronary arteries and the chambers of the heart. *Am Heart J* 1933; 9: 143-64.
8. Ruel M, Kelly RA, Sellke FW. Therapeutic angiogenesis, transmyocardial laser revascularization, and cell therapy. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, editors. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 715-50.
9. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P. Transmyocardial laser revascularization: anatomic evidence of long-term channel patency. *Tex Heart Inst J* 1994; 21: 220-4.
10. Burkhoff D, Fisher PE, Apfelbaum M, Kohmoto T, DeRosa CM, Smith CR, et al. Histological appearance of transmyocardial laser channels after 4 1/2 weeks. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1532-4.
11. Fisher PE, Kohmoto T, DeRosa CM, Spotnitz HM, Smith CR, Burkhoff D, et al. Histological analysis of transmyocardial channels: comparison of CO₂ and holmium: YAG lasers. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 466-2.
12. Genyk IA, Frenz M, Ott B, Walpoth BH, Schaffner T, Carrel TP. Acute and chronic effects of transmyocardial laser revascularization in the nonischemic pig myocardium by using three laser systems. *Lasers Surg Med* 2000; 27: 438-50.
13. Malekan R, Reynolds C, Narula N, Kelley ST, Suzuki Y, Bridges CR. Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization: a nonspecific response to injury. *Circulation* 1998; 98: 1162-5.
14. Chu V, Kuang J, McGinn A, Giaid A, Korkola S, Chiu RC. Angiogenic response induced by mechanical transmyocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 849-56.
15. Chu VF, Giaid A, Kuang JQ, McGinn AN, Li CM, Pelletier MP, et al. Thoracic Surgery Directors Association Award. Angiogenesis in transmyocardial revascularization: comparison of laser versus mechanical punctures. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 301-7.
16. Cherian SM, Bobryshev YV, Tran D, Sivaraman A, Lord RSA, Cherian KM. Cellular destruction following transmyocardial laser revascularization (TMR). *J Mol Histol* 2005; 36: 275-80.
17. Lutter G, Schwarzkopf J, Lutz C, Martin J, Beyersdorf F. Histologic findings of transmyocardial laser channels after two hours. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1437-9.
18. Huikeshoven M, Belien JA, Tukkie R, Beek JF. The vascular response induced by transmyocardial laser revascularization is determined by the size of the channel scar: Results of CO₂, holmium and excimer lasers. *Lasers Surg Med* 2004; 35: 35-40.
19. Cooley DA, Frasier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW, et al. Transmyocardial laser revascularization: clinic experience with twelve-month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 791-9.
20. Nagele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rodiger W: Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 1998; 19: 1525-30.
21. Kadipasaoglu KA, Frazier OH: Transmyocardial laser revascularization: effect of laser parameters on tissue ablation and cardiac perfusion. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 4-11.
22. Horvath KA, Mannting F, Cummings N, Shernan SK, Cohn LH. Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinic results at two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1047-53.
23. Whitetaker P. Transmyocardial revascularization: The fate of myocardial channels. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2376-82.
24. Mouli SK, Fronza J, Grene R, Robert ES, Horvath KA. What is the Optimal Channel Density for Transmyocardial Laser Revascularization? *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1326-31.
25. Brunsting LA, Binford RS, Braly KC, Swan CR. Totally endoscopic robot assisted transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 744-46.
26. Clarke SC, Schofield PM. Laser revascularization. *B Med Bull* 2001; 59: 249-59.
27. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, Coleman RB, Donovan CL. Perioperative morbidity and mortality after transmyocardial laser revascularization: incidence and risk factors for adverse events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1021-6.
28. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE, Coleman RB, Donovan CL. Diagnosis, incidence, and clinical significance of early postoperative ischemia after transmyocardial laser revascularization. *Am Heart J* 1999; 137: 1163-8.
29. Burkhoff D, Wesley MN, Resar JR, Lansing AM. Factors correlating with risk of mortality after transmyocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 55-61.
30. Kraatz EG, Misfeld M, Jungbluth B, Sievers HH. Survival after transmyocardial laser revascularization in relation to nonlasered perfused myocardial zones. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 532-6.
31. March RJ. Transmyocardial laser revascularization with the CO₂ laser: one year results of a randomized, controlled trial. *Semin Cardiothorac Vasc Surg* 1999; 11: 12-8.
32. Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP et al. Transmyocardial laser revascularization: Results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 645-53.
33. Frazier OH, Tuzun E, Eichstadt H, Boyce SW, Lansing AM, March RJ, et al. Transmyocardial laser revascularization as an adjunct to coronary artery bypass grafting: a randomized, multicenter study with 4-year follow-up. *Tex. Heart Inst J* 2004; 31: 231-9.
34. Allen GS. Mid-term results after thoracoscopic transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 553-8.
35. Dowling RD, Petracek MR, Selinger SL, Allen KB. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 73-5.
36. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP, Myers J, Resar J, Becker LG, et al. Transmyocardial laser revascularization compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomized trial. ATLANTIC Investigators. *Angina Treatments-Lasers and Normal Therapies in Comparison*. *Lancet* 1999; 354: 885-90.
37. Leon MB, Kornowski R, Downey WE, Weisz G, Baim DS, Bonow RO, et al. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of percutaneous laser myocardial revascularization to improve angina symptoms in patients with severe coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1812-9.
38. Kalangos A, Schweizer A, Licker M, Sekoranja L, Faidutti B. Partial left ventriculectomy combined with transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1397-9.
39. Lange RA, Hillis LD. Transmyocardial laser revascularization. *N Engl J Med* 1999; 341: 1075-6.
40. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 519-24.
41. Horvath KA, Ferguson TB, Guyton RA, Edwards FH. Impact of unstable angina on outcomes of transmyocardial laser revascularization combined with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2082-5.
42. Allen KB, Dowling RD, Schuch DR, Pfeffer TA, Marra S, Lefrak EA, et al. Adjunctive transmyocardial revascularization: five-year follow-up of a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 458-65.

43. Allen KB, Dowling RD, Heimansohn DA, Reitsma E, Didelot L, Shaar CJ. Transmyocardial revascularization utilizing a holmium: YAG laser. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 4: 100-4.
44. Gowdak LH, Schettert IT, Rochitte CE, Lisboa LA, Dallan LA, Cesar LA, et al. Cell therapy plus transmyocardial laser revascularization for refractory angina. *Ann.Thorac.Surg.* 2005; 80: 712-4.
45. Klein HM, Ghodsizad A, Borowski A Saleh A, Draganov J, Poll L, et al. Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in combination with TMLR. A novel therapeutic option for end-stage coronary heart disease: report on 2 cases. *Heart Surg Forum* 2004; 7: 416-9.
46. Horvath KA, Lu CY, Robert E Pierce GF, Grene R, Sosnowski BA, et al. Improvement of myocardial contractility in a porcine model of chronic ischemia using a combined transmyocardial revascularization and gene therapy approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1071-7.
47. Lutter G, Saubier B, Nitzsche E, Kletzin F, Martin J, Schlensak C, et al. Transmyocardial laser revascularization (TMLR) in patients with unstable angina and low ejection fraction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 21-6.
48. Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Radovancevic B, Cihan HB, March RJ, Mirhoseini M, et al. Transmyocardial laser revascularization in allograft coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1138-41.
49. Grauhan O, Krabatsch T, Lieback E, Hetzer R. Transmyocardial laser revascularization in ischemic cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 687-91.
50. Mehra MR, Uber PA, Prasad AK, Park MH, Scott RL, McFadden PM et al. Long-term outcome of cardiac allograft vasculopathy treated by transmyocardial laser revascularization: early rewards, late losses. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 801-4.



Prof. Dr. Sanem Nalbantgil yelkenli ile açık deniz yarışında