

## Miyokardiyal Korumanın Fizyolojik Temelleri

### *Physiological Basic Principles of Myocardial Protection*

Son 45 – 50 yılda oluşan gelişmeler sonucunda kalp cerrahisi "rutin" hale geldi. Cerrahi teknikler, kardiyak anestezi ve yoğun bakımdaki gelişmeler kalp ameliyatlarındaki mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak azalttı. Ancak, bütün bu gelişmelerin yanında miyokardiyal koruma yöntemlerindeki gelişmelerin ayrı bir önemi bulunmaktadır. Kardiyopleji kompozisyonu ve sıcaklığı konusundaki tartışmalar halen sürmektedir (1-4). Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin bu sayısında yayınlanan "Kardiyopulmoner Baypas'ta Glutamat ve Aspartatın Miyokardiyal Koruma Üzerine Etkisi" (5) başlıklı araştırma ile miyokardiyal korumanın fizyolojik temelleri ve miyokardiyal korumadaki etkinliğin nasıl ölçümlenebileceği konusunun daha detaylı irdelenmesi gereği ortaya çıkmıştır.

Kalp ameliyatı sırasında amaç; operasyonu kansız ve hareketsiz bir ortamda gerçekleştiren miyokardın, hasarlanmasına engel olmak ve operasyon sonrası, kalbin yeterli hemodinamiyi sağlamasını olanaklı kılmaktır. Günümüzde kullanılan miyokardiyal koruma yöntemleri genelde yeterlidir. Bu nedenle miyokardiyal koruma yöntemleri karşılaştırılırken genelde hastaların hemodinamik parametrelerinde belirgin farklılıklar tespit edilememektedir. Ancak, özellikle sol ventrikül atım iş indeksi (LVSWI), farklı miyokardiyal koruma yöntemlerinin karşılaştırıldığı araştırmalarda diğer hemodinamik parametreler ile birlikte bir standart oluşturmaktadır. Adı geçen yazıda kalp debisinin ölçülemediği olması, inotropik desteklerin ve intraaortik balon (IABP) desteğinin ampirik yöntemlerle başlatılmış olması araştırmanın zayıf tarafı olarak karşımıza çıkmaktadır. İki değişik kardiyoplejik solüsyonun incelendiği bu çalışmada elimizde hemodinamik parametreler bulunmamaktadır (5).

Açık kalp cerrahisi, özellikle koroner arter baypas cerrahisi sırasında miyokardiyal hasarın tanınması zordur. Son zamanlarda kardiyak troponin I (CTnI) açık kalp cerrahisi sırasında miyokardiyal hücre hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, kardiyak troponin I'nin kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB), laktat dehidrojenaz (LDH) ve miyoglobulin'e göre özellikle miyokardiyal iskemide daha gü-

venilir bir gösterge olduğunu ortaya koydu (6,7). Yorumlanan çalışmada da , kardiyak troponin I ve CK-MB miyokardiyal hasarlanmanın göstergesi olarak kabul edilmiştir (5). Adams ve ark. (8) CTnI'nin insan kalp kasındaki dağılımını incelediler ve % 3'nün sitoplazmada ve % 97'sinin ise miyofibrillere bağlı olduğunu saptadılar. Açık kalp cerrahisi sırasında genelde çok yüksek oranda miyokardiyal hasarlanma olmamakta ancak kullanılan kardiyoplejik yöntemlere bağlı olarak miyokard operasyonun belirli aşamalarında iskemik kalabilmektedir. İskemik miyokarddan olan kardiyak enzim salınımı ile miyokard infarktüsü sırasındaki salınım birbirinden farklılık göstermektedir. İskemi sırasında ilk aşamada miyokardiyal hücre zar geçirgenliği bozulmakta ve molekül ağırlığı nispeten hafif olan sitozolik yapılar hücre dışına çıkmaktadır. Kardiyak troponin I 28.000 kd, CK-MB 80.000 kd ve LDH 180.000 kd dir (6,9). Dolayısı ile hücre zar geçirgenliği iskemiyeye bağlı bozulduğunda serum CTnI değerleri derhal yükselirken, bu dönemde CK-MB ve LDH değerlerinde yükselme olmamaktadır. Langendroff tekniği ile iskemi-reperfüzyon hasarı incelendiğinde CTnI salınım profilinin, CK ve CK-MB salınım profilinden belirgin olarak farklı olduğu tespit edildi. Kardiyak troponin I salınımında erken ve geç olarak iki yükselme olmaktadır, sadece geç dönemde olan yükselme CK ve CK-MB ile paralellik göstermektedir. Kardiyak troponin I'deki ilk yükselme iskemiyeye bağlı hücre zar geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak ortaya çıkmakta, daha sonra iskemik olay devam ederse, hücrede ölüm yani infarktüs oluşmakta, hücre zarı parçalanmakta, ve miyofibriller CTn-I, CK-MB hücre dışına çıkmakta ve serum düzeylerinde yükselme olmaktadır. İşte bu nedenle kardiyopleji sırasında ortaya çıkan olası iskemik dönemlerin değerlendirilmesinde CTn-I değerleri, CK-MB ve CK değerlerine göre daha duyarlı olarak kabul edilmektedir. Chocron yaptığı çalışmaları ile bu konuya öncülük etmektedir (6, 10-12).

Yorumladığımız çalışmada, daha önce başka araştırmacılar tarafından ortaya konulan glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş ılık kan kardiyoplejisinin sağladığı üstün miyokardiyal koruma göz önüne al-

arak, glutamat ve aspartatın soğuk kristalloid kardioplejiye eklenmesinin kristalloid kardioplejiye bir üstünlük kazandıracağı düşünülmüş ve araştırma bu şekilde planlanmıştır. Ancak, kan kardioplejisinin fizyolojik özellikleri ile kristalloid kardioplejinin fizyolojisi bir birinden farklıdır. Yazının ilerleyen bölümlerinde bu farklılığı tarihsel gelişim içinde vurgulamaya çalışacağım.

Miyokardiyal koruma tekniklerinin hepsi miyokardın oksijen ihtiyacı ile miyokarda sunulan oksijen miktarını dengelemeyi amaçlamaktadır. Miyokardın oksijen ihtiyacı, kalbin elektromekanik aktivitesinden, bazal metabolik hızından ve duvar geriliminden etkilenmektedir. Bu nedenle miyokardiyal korumanın temelini, genelde potasyum ile oluşturulan elektromekanik arrest, hipotermi ile sağlanan bazal metabolik hızdaki azalma ve dekompresyon oluşturmaktadır (4).

Miyokardiyal korumanın tarihsel gelişimini incelediğimizde Bigelow, Lindsay, Greenwood 1950'lerde ve Shumway, Lower 1959'da miyokardiyal korumada hipotermi önemi ortaya koymuşlardır (13,14). Melrose ise potasyum infüzyonu ile elektromekanik kardiyak arrest sağlayarak hareketsiz bir ortamda operasyonların gerçekleştirilebilmesine olanak sağlamıştır (1). Bu iki yöntemin birlikte kullanılması ise kalp ameliyatlarında önemli bir dönüm noktası olmuştur.

Hipotermi kalp korumasındaki temel etkisi, miyokardın bazal metabolik hızında ve oksijen talebinde azalma sağlamasıdır. Ancak hipotermi ne kadar derin olursa olsun metabolizmayı hiç bir zaman sıfıra indiremez. Hipotermi tek başına miyokardiyal oksijen tüketimini %10 düşürürken, kardiyak arrest ile kombine edildiğinde bu oran %97'yi bulmaktadır (4,13-15). Kardiyak arrest ve hipotermi altında dahi hücrelerin canlılığını sürdürebilmesi ve hücre bütünlüğünün korunabilmesi için bazal bir enerjiye gereksinimleri bulunmaktadır. Miyokardiyal oksijen tüketimindeki bu azalmanın en büyük kısmı 37 °C ile 28 °C arasında meydana gelmekte ve miyokardın daha fazla soğutulması oksijen tüketimini daha fazla düşürmemektedir (12,15,16). Yapılan çalışmalar iskemi sırasında sıcaklığa bağlı miyokard korumasının en büyük kısmının 28 °C'ye kadar olan soğutma ile gerçekleştiğini gösterdi (4).

Miyokarda kardioplejik solusyonlar ile oksijen verilebileceği fikri ile oksijenize kristalloid kardiopleji ve en önemlisi, kan kardioplejisi yöntemi geliştirildi. Kan kardioplejisi ilk defa 1955 yılında Melrose ve arkadaşları tarafından kullanıldı daha sonra kristalloid kardiopleji ile sağlanan başarılı sonuçlar sonunda popüleritesini yitirmekle birlikte ilerleyen yıllarda da-

ha riskli hastaların ameliyata alınması ile daha iyi bir miyokardiyal koruma gereksinimi ile 1977 yılında tekrar kullanılmaya başlandı (1, 17,18).

Yapılan çalışmalar genelde kanlı kardioplejinin, kristalloid kardioplejiye göre daha üstün olduğunu, miyokardiyal ultrastrüktürü ve miyokardiyal ATP düzeylerini daha iyi koruduğunu ortaya koydu (4,19,20).

Kan kardioplejisinin hangi sıcaklıkta kullanılacağı konusunda tartışmalar sürmektedir (1, 4). Antegrad intermittant sıcak ve soğuk kan kardioplejisi bir çok çalışmada incelendi (12). Calafiore ve ark. (21) non-randomize olarak yaptıkları bir çalışmada sıcak kan kardioplejisi ile klinik sonuçların daha iyi olduğunu gösterdiler. Pelletier ise klinik sonuçlar arasında fark olmamakla beraber kardiyak troponin T ve CK-MB kitle indeksinin sıcak grupta daha az olduğunu, dolayısı ile miyokardın sıcak kan kardiopleji ile daha iyi korunduğunu ortaya koydular (22). Chocron ve ark. (12) da yaptıkları çalışmalarda CTnI değerlerine bakarak sıcak kardioplejinin soğuk kardioplejiye göre miyokardı daha iyi koruduğunu vurguladılar. Bu çalışmalar sonucunda özellikle kan kardioplejisi kullanılan durumlarda miyokardın çok fazla soğutulmasının bir faydası olmadığı ortaya çıktı.

İleri derecedeki hipotermik şartların; miyokard'a niçin zarar verdiği incelendiğinde şu gerçek ile karşılaşıldı; Arrest altındaki miyokardın bazal hücresel aktivitelerinin ve hücre zarı fonksiyonlarının devam edebilmesi için az da olsa enerjiye ihtiyacı bulunmaktadır. Intermittant kan kardioplejisi kullanılan durumlarda, kardiopleji aralarında veya kristalloid kardiopleji uygulamalarında kardiyak arrest sırasında, bu enerji anaerobik glikoliz ile sağlanmaktadır. Ancak derin hipotermi, anaerobik glikolizi inhibe etmekte, bu şekilde sağlanabilecek enerjiye engel olarak, miyokardın bazal hücresel aktivitelerini bozarak, miyokardın hasarlanmasına neden olmaktadır (4,23).

Yukarıda anlatılanların dışında, soğuk kardiopleji, miyositlerde mitokondriyal disfonksiyona neden olarak, miyokardiyal glükoz, laktat ve yağ asidi oksidasyonunu inhibe etmekte, mitokondriyal evre 3 respirasyonda defekte ve sitrat sentetaz aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır (24-26). Soğuk kardiopleji süresince mitokondriyal ve sarkolemma fonksiyonlarında meydana gelen bu depresyonun, membran lipid bileşenlerindeki faz değişikliklerine bağlı olabileceği gösterildi (26). Koroner arter endotel hücrelerinin iskemik hasara karşı miyokard hücrelerine oranla çok daha duyarlı olduğu ve soğuk kardioplejinin koroner arter endotelinde de disfonksiyona neden olduğu saptandı (27,28). Normotermik ve ılık kan kardi-

yoplejisi ise membran disfonksiyonuna ve oksidatif metabolizmada bozulmaya neden olmaktadır. Yorumladığımız çalışmada, yazarların da belirttiği gibi, glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş ılık kan kardiyoplejilerinin başarılı olduğu halde kendi kullandıkları zenginleştirilmiş soğuk kristaloid kardiyoplejinin, soğuk kristaloid kardiyoplejiye göre üstünlük sağlayamamasının nedeni belkide soğuk kardiyoplejinin kendisinin miyokardi yeterince koruyamaması olabilir.

"Miyokardın daha fazla soğutulmaya çalışılmasının fizyolojik bir temeli olmadığı gibi miyokardiyal metabolizmayı bozarak ve enerji üretimi için gerekli olan ara kademelerin kaybedilmesine neden olarak postiskemik dönemde miyokardın daha geç düzelmesine neden olmaktadır" (4, 29-32). Bu nedenle günümüzde kan kardiyoplejisinde ılık (tepid) bazen izotermik sıcaklık tercih edilmekte ve bunun değişik uygulamaları karşımıza çıkmaktadır (16, 24, 33).

Sonuç olarak: Antegrad yoldan verilen glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş soğuk kristaloid kardiyoplejinin, soğuk kristaloid kardiyoplejiye göre hemodinami ve kardiyak enzim salınımı bakımından üstünlük sağlayamaması, her iki yöntemin miyokardi aynı derecede koruduğu veya hasarladığı sonucuna vardır.

Özetle, günümüzde kullanılan geliştirilmiş miyokardiyal koruma yöntemleri ile daha riskli hastalar düşük mortalite ve morbidite ile opere edilebilmektedirler. Yıllardır yapılan bir çok araştırma sonucunda kan kardiyoplejisinin, soğuk kristaloid kardiyoplejiye göre miyokardi daha iyi koruduğu ortaya konmuştur (34). Kan kardiyoplejisinin glutamat/ aspartat ile zenginleştirilmesi, kardiyoplejiye antioksidan ajanların eklenmesi, L-Arginine kullanımı ile nitrik oksit konsantrasyonunun artırılması (34,35) ve kardiyoplejide kalsiyum homeostazının sağlanması miyokardiyal korumanın etkinliğini belirgin olarak artırmaktadır. Yakın gelecekte ise iskemik önkoşullanmanın sağlanması (belki kullanılan anestezi gazları isofluran ile), Na-H değiştiricisi inhibisyonu (cariporide), gen tedavisi konusunda yapılacak deneysel ve klinik araştırmalar özellikle ileri sol ventrikül disfonksiyonu, akut iskemik miyokard, hipertrofik miyokardiyum gibi çok yüksek riskli kalp ameliyatlarında da optimal miyokardiyal korumayı sağlayabilecektir (34). Ülkemizde de bu yeni ön görüşler doğrultusunda bir çok yeni çalışmanın yapılması mümkündür.

**Dr. Atilla Aral**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim

## Dalı Öğretim Üyesi ANKARA Kaynaklar

1. Barner HB. Blood Cardioplegia; a review and comparison with crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1354-67.
2. Tabayashi K, Suzuku Y, Nagamine S, İto Y, Mohri H. A clinical trial of allopurinol (Zyloric) for myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101: 713-18.
3. Rashid MA, Olsson GW. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 127-29.
4. Mauney MC, Kron IL. The physiologic basis of warm cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 819-23.
5. Özcan V, Beşoğul Y, Tünerir B, et al. Kardiyopulmoner baypasta glutamat ve aspartatın miyokardiyal koruma üzerine etkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 114-9.
6. Chocron S, Alwan K, Toubin G, et al. Effects of myocardial ischemia on the release of cardiac troponin I in isolated rat hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 508-13.
7. Raman JS, Bellomo R, Hayhoe M, Tsamitros M, Buxton BF. Metabolic changes and myocardial injury during cardioplegia: a pilot study. *Ann Thorac Surg* 2001; 60: 819-23.
8. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994; 40: 1291-5.
9. Hornykewycz S, Gabriel H, Huber K. Biochemical markers of myocardial necrosis in acute myocardial infarction and thrombolysis. *Ann Hematol* 1994; 69: 59-63.
10. Chocron S, Alwan K, Toubin G, Clement F, Etievent JP. Crystalloid cardioplegia route of delivery and cardiac troponin I release. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 481-5.
11. Etievent JP, Chocron S, Toubin G, et al. The use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1192-4.
12. Chocron S, Kaili D, Yan Y, et al. Intermediate lukewarm (20C) antegrade intermittent blood cardioplegia compared with cold and warm blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 610-6.
13. Buckberg GD. Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991; 102: 895-903.
14. Allen BS, Buckberg GD, Rosenkranz ER, et al. Topical hypothermia in patients with coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 626-31.
15. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 87-94.
16. Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD, Shirai T, Ivanov J, Carson SM. The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:961-71.
17. Buckberg GD. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and again reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;

- 93: 127-39.
18. Buckberg GD, Beyersdorf F, Allen BS, Robertson JM. Integrated myocardial management: background and initial application. *J Card Surg* 1995; 10: 68 – 89.
  19. Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:803-15.
  20. Follette DM, Steed DL, Foglia R, Fey K, Buckberg GD. Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aorta clamping. *Circulation* 1977; 58 (suppl 1):200-9.
  21. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 398- 402.
  22. Pelletier LC, Carrier M, Leclerc Y, Cartier R, Wesolowska E, Solymoss BC. Intermittent antegrade warm versus cold blood cardioplegia: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 41-8.
  23. Kaijser L, Jansson E, Schmidt W, Bomfim V. Myocardial energy depletion during profound hypothermic cardioplegia for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;80:896- 900.
  24. Dişçigil B, Gürcün U, Badak İ, ve ark. Miyokard korumasında tepid kan kardiyoplejisi kullanımı ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisi. *TGKDÇD* 1999;7: 426-9.
  25. Teoh KH, Mickle DA, Weisel RD, et al. Improving myocardial metabolic and functional recovery after cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95: 788- 98.
  26. See YP, Weisel RD, Mickle DA, et al . Prolonged hypothermic cardiac storage for transplantation: the effects on myocardial metabolism and mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 817- 24.
  27. Aoki M, Kawata H, Mayer JE. Coronary endothelial injury by cold crystalloid cardioplegic solution in neonatal lambs. *Circulation* 1992;86: 346-51.
  28. Yau TM, Ikonomidis JS, Weisel RD, et al . Ventricular function after normothermic versus hypothermic cardioplegia . *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:833-44.
  29. Christakis GT, Koch JP, Deemar KA, et al. A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1992;54:449-59.
  30. Martin TD, Craver JM, Gott JP, et al . Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994;57:298-304.
  31. Hayashida N, Weisel RD, Shirai T, et al. Tepid antegrade and retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:723-9.
  32. Kaukoranta P, Lepojarvi M, Nissinen J, Raatikainen P, Peuhkurinen KJ. Normothermic versus mild hypothermic retrograde blood cardioplegia: a prospective; randomized study. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1087-93.
  33. Aral A. Aralıklı izotermik kan kardiyoplejisinin, aralıklı soğuk kan kardiyoplejisi ile karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Kalp ve Damar Cerrahisi* 2002; 3: 106-14.
  34. Nicolini F, Beghi C, Muscari C, et al. Myocardial protection in adult cardiac surgery: current options and future challenges. *Eurn J of Cardio- Thorac Surg* 2003; 24: 986-93.
  35. Kızıltepe U, Taşöz R, Aral A ve ark. L-Arjinin kardiyoplejisi ve non-kardiyoplejik L-arjinin eklenmiş kan ile kontrollü reperfüzyonun miyokardiyal korumada etkinliği. *MN*



Geçmiş zaman olur ki hayali cihana değer.

(1984 TÜBİTAK Yaz Okulu-Eskişehir)