

İskemik Miyokard İnjurisi ve İntraoperatif Miyokard Korunmasına Genel Bir Bakış

Dr. Mehmet Salih Bilal, Dr. Tayyar Sarioğlu

İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Kalp cerrahisinde operatif morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin başında intraoperatif miyokard korunması gelmektedir. Yazımızda önce iskemik miyokard hasarı ve reperfüzyon injurisi ele alınmakta, sonra miyokard korunması yöntemleri ve günümüzde yaygın olarak kullanılan kardiopleji teknikleri üzerinde durulmaktadır.

GKD Cer. Derg. 1992;1: 118-126

Ischemic Myocardial Injury and the Methods of Myocardial Protection

Intraoperative myocardial protection is one of the most important factors which effects on operative morbidity and mortality in cardiac surgery. In this article, ischemic myocardial injury, and reperfusion damage were reviewed and recent methods of myocardial preservation were discussed.

GKD Cer. Derg. 1992;1: 118-126

İskemik Miyokard İnjurisi

İskemi, doku perfüzyonunun azalması sonucunda gelişen oksijen yoksunluğu olarak tanımlanabilir.

Kalp normal fonksiyonunu sürdürebilmek için devamlı olarak oksijen teminine ihtiyaç duyar. Miyokard oksijen tüketiminin yaklaşık %80'i kontraksiyon sırasındaki elektromekanik iş için kullanılır⁽¹⁾. Fibrilasyonda bulunan veya iskemide çalışan bir kalp, arresteki kalpten daha fazla enerjiye gereksinim gösterir. Miyokard oksijen ihtiyacının diğer belirleyicisi miyokardın duvar gerilimidir. Üçüncü faktör ise metabolizma hızının direkt olarak etkileyen miyokard ısısıdır⁽²⁾. Koroner arter kanının miyokardan her geçişinde kalbe sunulan oksijenin %75'i harcanır. Buradan anlaşılacağı gibi kalp, oksijen sağlanmasında meydana gelecek kısıtlamalara karşı çok duyarlıdır. Miyokard oksijen sağlanmasına o kadar duyarlıdır ki; akut koroner oklüzyonunu taki ben doku ve koroner sinüs oksijen içeriği hemen

düşer. Damarlar içinde bulunan ve miyoglobine bağlı haldeki oksijen yalnız 2 ile 6 kalp vuruşu için yeterli olabilir. İnsanlarda koroner oklüzyonundan sonraki 10'uncu vuruşta kalbin kontraktıl fonksiyonunda azalma oluşur⁽³⁾. Böylece miyokardın oksijen rezervi iskeminin başlangıcından itibaren birkaç saniye içinde tüketilir ve doku oksijen basıncının 5 mm Hg altına düşmesiyle oksidatif fosforilasyon, elektron transportu ve mitokondriyal ATP yapımı durur. Mitokondriyal aktivitenin azalması sonucu aerobik metabolizma yerine anaerobik glikolizis esas enerji kaynağı haline geçer. Glikolizis, glikolitik ara maddelerin birikmesi ve NADH'nın azalmasına yol açar. Glikolitik aktivitenin devamı için gereken NAD'yi oluşturmak için piruvat, laktat'a indirgenir. Böylece miyokard hücrelerinde laktik asit birikir ve dolaşıma geçer. Miyokardda laktik asit birikimi iki yan etkiye yol açar. Birincisi, glikolitik zincirin anahtar enzimlerinin inhibe olmasıdır. Bu durum, şiddetli bir iskemiden sonra birkaç dakika içerisinde anaerobik glikolizisin durmasına neden olur. İkincisi, şiddetli intrasel-

lüler asidozisin meydana gelmesidir. Bu da kontraktıl fonksiyonu, enzim transportunu ve hücre membranının bütünlüğünü bozar. Hücre membranının bütünlüğünün bozulması intrasellüler potasyumun kaybına ve sodyum, klor, kalsiyum ve suyun patolojik bir biçimde intrasellüler birikmesine yolaçar⁽⁴⁾. Anaerobik glikolizisin devamı için glikoz ve glikojen gibi substratlara ve uygun metabolik ortama (Ph) ihtiyaç vardır.

Reperfüzyon İnjurisi

Reperfüzyon hasarı geçici bir iskemi döneminden sonra reperfüzyon sırasında oluşan fonksiyonel, metabolik ve yapısal değişiklikleri kapsar. İskemi sırasında oluşan zararlı değişikliklerin reperfüzyonla daha şiddetli ve belirgin hale gelmesi ile kendini gösteren bu tablo, hücre içinde kalsiyum birikmesi, irreversibl hasar görmüş miyositlerin nekrozunun hızlanması, miyokardial ödemin artışı ve ventrikül kompliansında azalma, intramiyokardiyal kanama, no-reflow fenomeni, aritmiler, sitotoksik oksijen serbest radikallerinin oluşumu ve kan akımı ve oksijen içeriği normale döndüğü zaman oksijeni kullanamama ile karakterizedir^(2,5).

Kalsiyum içermeyen bir perfüzyon ile kalbin kısa süreyle perfüze edilmesinden sonra, kalsiyum içeren bir perfüzyon uygulandığında, bu durum yaygın doku yıkımı, enzim açığa çıkması, kontraktür gelişimi ve yüksek enerjili fosfat depolarında önemli düşüşe neden olmaktadır. Bu tablo Zimmerman ve ark. tarafından "kalsiyum paradoksu" olarak tanımlanmıştır⁽⁶⁾. Reperfüzyon sırasında kalsiyum aşırı biçimde hücre içine girmekte ve intrasellüler sıvı dengesini düzenleyen mekanizmalar bozulmaktadır. Kalsiyumun hücre içine geçişi serbest radikallerin oluşumunu tetikleyebilir, sarkolemmaya hasar veren fosfolipazlar aktive olabilir ve mitokondrilerde hasar oluşabilir. Hipoksik veya anoksik durumdaki miyokarda yeniden oksijen sağlanması, kardiyak enzimlerin aşırı biçimde serbestlenmesine yol açmakta ve kontraktüre neden olabilmektedir⁽⁷⁾. Oksijen paradoksu denilen bu durum birçok yönüyle kalsiyum paradoksuna benzemektedir⁽⁷⁾. Miyokarda yeniden oksijen sağlanmasıyla elektron transport zincirlerinin tekrar enerji kazanması, sitoplazmik kalsiyumun mitokondriler tarafından kontrolsüz bir şekilde tutulmasına yol açmaktadır. Sitoplazmik kalsiyumun azalmasıyla reperfüzyon sırasında, kalsiyum, pasif di-

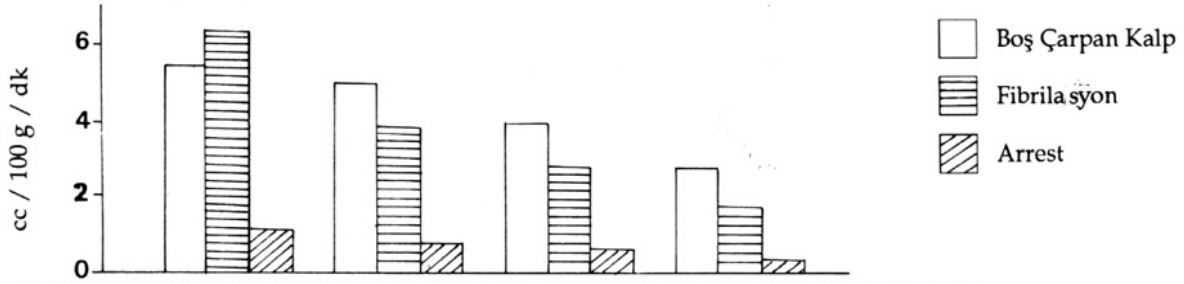
füzyon ile hücre içine geçer. Reperfüzyon içindeki kalsiyum konsantrasyonunun düşürülmesi kalbin mekanik fonksiyonlarında belirgin düzelme yaratır⁽⁸⁾.

İskemik miyokardiyumun reperfüzyonu reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumuna yol açmaktadır⁽⁹⁾. Bu metabolitler, (superoksid anyon (O₂⁻), hidroksil radikal (OH) ve hidrojen peroksit (H₂O₂)) reperfüzyon injurisinin önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Serbest radikaller açık bağları nedeniyle kimyasal olarak reaktif olduklarından sitotoksik etkilidirler. Bu maddeler poloansatüre yağ asitleriyle reaksiyona girerek hücrel hasara neden olurlar. Bu reaksiyon sonucunda lipid peroksit ve hidroksiperoksit oluşmaktadır⁽¹⁰⁾. Ayrıca enzimatik proteinleri denatüre ederek etkili oldukları düşünülmektedir⁽¹⁰⁾.

İskemiden kaynaklanan biokimyasal anormalliklerin hangi mekanizmalarla kontraktıl fonksiyonun kaybına yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir. Sarkoplazmik retikulum tarafından serbestlenen kalsiyumun azalması, kontraktıl alanlara ulaşan kalsiyum düzeyinin düşmesi, intrasellüler hidrojen birikmesi ve bunun kalsiyum ve kontraktıl proteinler arasındaki etkileşimde oynadığı rolün, kontraksiyon anormalliklerine neden olduğu sanılmaktadır⁽⁵⁾.

İskeminin oluşturduğu mekanik etkiler konusunda yapılan çalışmalarda, miyokard kan akımının %10-20 kadar azalmasının miyokard segment kılalmasında yaklaşık olarak aynı derecede bir azalmaya yaklaşık olarak aynı derecede bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Kan akımında %80 azalma akinezi ile sonuçlanmakta, %95 azalma ise diskineziye neden olmaktadır⁽¹¹⁾. Sol ventrikülün %20-25'inde kontraksiyon bozulduğunda, sol ventrikül yetersizliğinin hemodinamik bulguları ortaya çıkar. Fonksiyonel miyokardın %40 veya daha fazlasının kaybı şiddetli pompa yetersizliğine yol açar. Eğer bu kayıp akut olarak oluşmuşsa genellikle kardiyojenik şok gelişir ve ölümcül olabilir⁽¹²⁾. Miyokard iskemisi kalbin sadece sistolik fonksiyonlarını değil, aynı zamanda sol ventrikülün diastolik basınç-hacim ilişkilerini de etkilemektedir. İskemi sonucunda ventriküllerin genişleme kapasitesinde azalma, ventrikül duvarında incelleme ve izovolümetrik relaksasyon zamanında uzama görülür⁽¹³⁾.

Sol ventrikülün subendokardiyal bölgesi, intramiyokardiyal damarların sistol sırasında sı-



Şekil 1. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında, sol ventrikülün değişik ısılardaki oksijen ihtiyacı.

kışarak daralması yüzünden yalnız diastolde beslenebildiği için iskemiyeye en duyarlı bölgedir⁽²⁾. Oksijen gereksiniminde artış olunca, normal kalplerde koroner arterlerin genişlemesi ile kan akımı yükselebilir (otoregülasyon). Ventriküler hipertrofi veya koroner arter hastalığı bulunması halinde, subendokardiyal damarların genişleme ve kan akımını ayarlayabilme kapasitesinde azalma söz konusudur⁽²⁾.

Klinik uygulamalarda yer almakta olan yöntemler, elektrokardiyografi, spesifik serum miyokard enzimleri, Swan-Ganz kateterleri ile yapılan hemodinamik ölçümler ve radyonüklid olarak ejeksiyon fraksiyon oranı ve sol ventrikül bölgesel duvar hareketlerinin değerlendirilmesi, küçük derecelerdeki perioperatif miyokard disfonksiyonunun ayırılmasına çok defa imkan vermemektedir. İntramiyokardiyal PH monitazasyonu, biyopsi ile miyokard ultrastrüktürünün ve yüksek enerjili fosfat düzeylerindeki değişikliklerin incelenmesi daha duyarlı yöntemlerdir⁽¹⁴⁾.

Miyokard Korunması

Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri, morbidite ve mortalitenin büyük oranda postoperatif kardiyak pompa yetersizliği ile ilgili olduğu dikkati çekmiştir. Özellikle 1970'li yıllardan itibaren yaygınlaşan koroner arter cerrahisi döneminde, postoperatif kardiyak pompa yetersizliğinin en önemli nedeninin iskemik kardiyak arrest ve reperfüzyon sırasında oluşan miyokardiyal injuri olduğu iyice anlaşılmıştır⁽¹⁵⁾.

Geçmişte bir çok cerrah, kalbi oksijensiz bırakmadan hareketsiz bir ameliyat sahası elde etmek için "Devamlı koroner perfüzyonu ile ventriküler fibrilasyon" tekniğini kullanmıştır. Ancak bu yöntemle ECC sırasında koroner kan akımı daha çok subepikardiyal bölgeye yönelmekte ve subendokardiyal hasar gelişmektedir⁽²⁾. Normal sol ventriküle sahip bir kalp boş olarak çalışırken nispeten düşük bir kan akımına ihtiyaç duyar.

Normal bir kalp fibrilasyonda iken, normotermik fibrilasyon ile yükselen oksijen gereksinimini karşılamak üzere, sol ventrikülün daha iç tabakalarına giden kan miktarında belirgin artış olmaktadır. Kalp cerrahisinde, normal ventriküllere sahip hastalar ile daha seyrek karşılaşmaktadır. Hipertrofik sol ventrikül boş çalışırken, normal sol ventriküle oranla daha fazla oksijen ve kan akımına ihtiyaç duyar⁽¹⁶⁾. Fibrilasyondaki hipertrofik ventrikülde, yüksek enerji ihtiyaçlarını karşılamak için subendokardiyal kan akımını ayarlayan otoregülasyon yetersiz kalmakta ve bu iskemiyeye neden olmaktadır. Bir saat boyunca elektriksel olarak fibrilasyonda tutulan kalpler aynı süre "İskemik arrest ve topikal hipotermi" uygulanmış kalplerle aynı derecede iskemik hasar gösterir⁽²⁾. Bu çalışmaların sonucunda, hem ventriküler fibrilasyon yöntemi, hem de topikal hipotermiyle beraber uygulanan iskemik arrest yönteminin belli ölçüde subendokardiyal hasar oluşturduğu ve sonuçta kalp fonksiyonlarında depresyon yaratarak açık kalp cerrahisinde klinik yönden yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır⁽²⁾. Bu nedenle miyokard korunması kalp cerrahisinin en önemli konularından biri haline gelmiş ve bu konuda sayısız araştırmalar yapılmıştır. Halen ideal miyokard korunmasına yönelik arayışlar sürmektedir. Günümüzde yaygın olarak uygulanmakta olan miyokardiyal koruma çabaları,

- Genel hipotermi ve topikal miyokardiyal soğutma,
 - Kardiyopleji,
 - Reperfüzyon injurisini önlemeye yönelik çabalar,
- olarak özetlenebilir.

Genel olarak hücre metabolizmasını yavaşlatarak oksijen gereksinimini azaltmak düşüncesinden hareketle topikal miyokardiyal soğutmaya da içeren hipotermi uygulaması çok yakın zamanlara kadar miyokard korunmasının esasını teşkil etmiştir. Değişik ısılardaki miyokardın oksijen ihtiyacı şekil 1'de görülmektedir. Hipo-

termi son yıllarda ortaya çıkan normotermik aerobik arrest yöntemi dışında bütün tekniklerde kombine olarak kullanılmaktadır. Aort klempinden sonra iskemik arrest sırasında kalbin hemen durdurulmasını sağlamak ve bu arada gereksiz elektromekanik iş için enerji harcanmasını önlemek amacıyla kardiyopleji uygulaması geliştirilmiştir. Daha sonraları en düşük ısılarda bile hücrel metabolik faaliyetin devam etmekte olduğu ve bunun için çok az miktarda da olsa oksijene gereksinim duyulması gerçeği "Oksijene kardiyopleji" uygulamasına temel teşkil etmiştir⁽¹⁷⁾. Önceleri "oksijene kristalloid kardiyopleji" şeklinde olan bu uygulama, hemoglobinin oksijen transportundaki üstünlüğü ve kanın diğer özellikleri nedeniyle "oksijene kan kardiyoplejisi" uygulanmasına dönüşmüştür⁽¹⁸⁾. Ayrıca reperfüzyon injurisinden korunma çabaları son yıllarda miyokard korunmasında en önem verilen konu haline gelmiştir. Bu amaçla geliştirilen terminal sıcak kan kardiyoplejisi⁽²⁾ ve antegrad/retrograd devamlı sıcak kan kardiyopleji teknikleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır^(19,20). Aşağıda, günümüzde miyokard korunmasında çok önemli yeri olduğuna inandığımız, kardiyopleji ve özellikle kan kardiyoplejisinin değişik uygulama metodları gözden geçirilmiştir.

Kardiyopleji

Elektif ve kimyasal olarak kardiyak arrest sağlama tekniği olan kardiyopleji, ilk olarak 1955 yılında Melrose tarafından kalp cerrahisinde uygulanmıştır⁽²¹⁾. Hareketsiz ve kansız bir ortam sağlayarak ameliyat koşullarını düzelttiği için kalp cerrahları tarafından yaygın olarak kabul gören bu teknik, yüksek konsantrasyondaki potasyum sitrata bağlı olarak gelişen miyokard hasarının anlaşılmasından sonra terkedilmiştir. Bretschneider ve Kirsch, on yıl kadar sonra daha az toksik kardiyoplejinin Avrupa'da yeniden klinik uygulamaya girmesini sağlamışlardır. Kardiyopleji 1973 yılına kadar ABD'de yeniden kabul edilmedi. 1973 yılında Hultgren ve ark. çeşitli kalp ameliyatları geçiren normal koroner arterlere sahip hastalarda %7 oranında akut transmural miyokard infarktüsü gözlendiğini bildirmişler ve "Kalp cerrahisi sırasında, kalbin daha iyi yöntemlerle korunmasına kesinlikle acil ihtiyaç vardır" görüşünü dile getirmişlerdir⁽²²⁾.

Kimyasal kardiyoplejinin amaçları kalbi em-

niyetle durdurmak, devam eden enerji üretimi için uygun ortam yaratmak ve iskeminin zararlı etkilerine karşı koymaktır. Kardiyoplejik solüsyonda bulunması gereken özellikler genel olarak şöyle özetlenebilir:

-Hızlı arrest sağlamak: İskemik dönemde elektromekanik işi bir an önce ortadan kaldırarak enerji ihtiyacını düşürmeyi amaçlar. Bu özellikle oksijenlenmemiş kardiyopleji solüsyonları için geçerlidir. Oksijenlenmiş kardiyopleji solüsyonları ile indüksiyon yapıldığında yüksek enerjili fosfat depoları daha zenginleşebilir⁽²³⁾ ve asistolide gecikme problemi oluşabilir. Arrest, potasyum (20-30mEq/lt), magnezyum, procain ve bazı hipokalsemik solüsyonlar ile elde edilebilir.

-Soğuk: Kardiyopleji solüsyonunun soğuk olarak (0-4°C) perfüzyonu, soğuk kardiyopleji uygulamalarının en önemli özelliğidir.

-Substrat: Aort klempinden sonra anaerobik ve aerobik enerji üretimini devam ettirmek için substrat sağlanmalıdır. Bu maddeler oksijen, glikoz, glutamat ve aspartat olabilir⁽²⁾.

-PH: Hipoksi sırasında metabolizmayı istenilen düzeyde devam ettirebilmek ve oluşan asidozu nötralize etmek amacı ile kardiyoplejik solüsyonun PH'sı yüksek tutulmalıdır. Bu nedenle bütün kardiyopleji solüsyonlarında PH tamponlayıcı bir maddenin bulunması gereklidir. Bu amaçla Tris (hydroxymethyl) aminoethane (THAM), bikarbonat veya fosfat kullanılabilir.

-Membran stabilizasyonu: Kalsiyum içermeyen kardiyopleji solüsyonları sarkolemmal membrana hasar verebileceğinden kalsiyum ilave edilmesi gereklidir⁽²⁴⁾. Kalsiyum antagonistleri kalsiyumun hücre içine girişini bloke ederek yararlı olabilir⁽²⁵⁾. Steroidlerin ve procain'in rolü ve membran stabilizasyonunu nasıl etkilediği bir çok çalışmalara rağmen kesinleşmiş değildir⁽²⁶⁾. Oksijen radikal temizleyicileri (sulfuroxid dismutase, catalase, allopurinol, coenzyme Q10) sitotoksik oksijen metabolitelerini etkisiz hale getirirler⁽²⁶⁾.

-Ozmolarite: Miyokard ödemi iskemik hasara daima eşlik ettiğinden, solüsyonun ozmolaritesinin yüksek olması (350-370 mosm) iyatrojenik olarak ödemin artışına neden olmamak için dikkat edilmesi gereken bir noktadır⁽²⁷⁾.

Kan Kardiyoplejisinin Özellikleri

Oksijen kan, florokarbonlar, hemoglobin solüs-

yonları ve kristaloid içinde çözülmüş olarak temin edilebilir. Kanın fizyolojik bir oksijen kaynağı olarak ECC sisteminde zaten bulunması ve çok miktarda kardiyopleji gerektiğinde sistemik hemodilüsyon oluşturmaması önemli tercih nedenleridir. Kan kardiyoplejisi kullanıldığında, hipotermi etkisiyle oksihemiglobin dissosiyasyon eğrisinde sola sonucu doku oksijen alımında azalma olması, 15°C'den düşük ısılarda kanın balçıklaşma ihtimali, koroner lezyonlarının ötesine kristaloid solüsyonlarının daha iyi dağılım göstereceği düşüncesi ve kan kardiyoplejisi için daha karışık sistemlere ihtiyaç duyulduğu görüşleri yapılan çalışmalarla geçersiz kılınmıştır⁽²⁾. Aynı miktarlarda kan ve kristaloid solüsyonlarının infüzyonunda sonra kan kardiyoplejisiyle daha yüksek aort kökü basıncı oluştuğu ve obstrüksiyonlu koroner arterlerde lezyonun ötesine daha iyi dağıldığı ve böylece daha iyi miyokard soğuması elde edildiği bildirilmektedir. Bu bulgular düşük viskoziteli kristaloid solüsyonların obstrükte damarlardan ziyade normal koroner arterlere dağıldığını göstermektedir⁽²⁸⁾.

Oksijen taşıma kapasitesi kan kardiyoplejisinin yararlarından birisidir. Soğuk kristaloid kardiyopleji solüsyonları hipotermi ve arrest durumundaki kalbin ihtiyacı olan düşük miktardaki oksijeni temin edebilirler. Ancak oksijen ihtiyacı ve tutulumu bazal seviyenin belirgin olarak üzerine çıkmış durumdaki hasar görmüş kalplerde hücrel onarım için gereken daha yüksek metabolizmayı karşılamaya yetecek miktarda oksijen sağlayamaz⁽²⁹⁾. Oksijenlenmiş kan kardiyoplejisiyle sıcak indüksiyon ve reperfüzyon sırasında kalp oksijenasyonu devam ettiği için iskemik sürede uzama oluşmamaktadır.

Kanın protein içeriği doğal kardiyopleji solüsyonunun onkotik basıncını sağlar. Böylece kristaloid kardiyopleji ile meydana gelecek iyatrojenik sistemik hemodilüsyonun neden olduğu interstisyel sıvı artışını sınırlarken miyokardiyal ödemi de azaltır⁽³⁰⁾. Kan proteinlerinin, özellikle histidin-imidazol gruplarının tamponlama kapasiteleri ilave bir avantaj teşkil etmektedir⁽³¹⁾. Oksijenlenmiş kristaloid kardiyoplejiye kıyasla kan kardiyoplejisinin papiller adale perfüzyonunu daha iyi sağlaması, koroner vasküler direnç ve ödem oluşumunda azalmaya yol açması eritrositlerin mikrosirkülasyon üzerindeki yararlı reolojik etkilerine atfedilmekte-

dir. Eritrositler aynı zamanda bol miktarda superoxide dismutase, catalase, glutathione gibi endojen serbest oksijen radikal temizleyicileri içerirler⁽³²⁾. Bu da reperfüzyon hasarının daha az olmasını sağlar.

Kardiyoplejinin Uygulanışı

Ameliyat sırasında kardiyopleji uygulama stratejisi üç bölümde ele alınabilir:

- 1) Indüksiyon
- 2) Kardiyoplejinin idamesi ve dağılımı
- 3) Reperfüzyon

1) Indüksiyon

Soğuk veya sıcak şekilde yapılabilir. Normal veya normale yakın enerji rezervi olan kalplerde soğuk indüksiyon yeterli olabilmektedir. Soğuk indüksiyon hızlı olarak kalbi durdurmak, oksijen ihtiyacını azaltmak için hipotermi oluşturmak, iskemik hasardan korunmak amacıyla kardiyopleji dozları arasındaki süre boyunca anaerobik enerji üretimini devam ettirmeyi sağlayacak uygun ortamı yaratmak amacıyla taşır. 4-8°C ısıda olması ve 20-25 mEq/lit potasyum içermesi hızlı arrest sağlaması için yeterlidir. Verilecek kardiyopleji miktarı kalp kasının kütlesine bağlı olarak toplam 750-1500 ml arasında değişebilir. Kardiyopleji infüzyon basıncının 80 mmHg'den yüksek olması miyokard ödemi artırabilir. Hipoterminin Na-K pompasının etkinliğini azaltarak intrasellüler sıvı dengesini bozması ödemi şiddetlendirir⁽²⁾.

Kardiyojenik şok, akut miyokard infarktüsü, ECC öncesi hemodinamisi bozulan iskemik kalpler veya ileri derecede sol veya sağ ventrikül hipertrofisi veya disfonksiyonu gösteren hastalarda miyokard koruması daha güç bir problem teşkil etmektedir. Böyle kalpler enerji rezervleri ve glikojen seviyelerinin yetersiz olması nedeniyle iskemiye daha az tolere eder ve kan akımı kesilince hücrel metabolizmayı devam ettiremeyip reperfüzyon sırasında da oksijeni etkili biçimde kullanamaz⁽³³⁾. Oksijenlenmiş kardiyoplejik solüsyonlar indüksiyon sırasında daha fazla enerji kaybını sonra da reperfüzyon hasarını önleyebilmekte⁽³⁴⁾ ve sıcak olarak verildikleri takdirde metabolik yönden daha yararlı olmaktadır⁽³⁵⁾. Enerjisini tüketmiş olan bu kalplerde indüksiyon

dönemi bir bakıma reperfüzyonun ilk fazını oluşturmaktadır. Beş dakika sürecek sıcak oksijenlenmiş kardiyopleji infüzyonu böyle kalplerde bir çeşit aktif resussitasyon yöntemi olarak kullanılabilir⁽³³⁾. Normotermi ile hücrel onarım mekanizmaları daha iyi çalışırken Krebs çemberinin aminoasit prekürsörleri (aspartat, glutamat) ile solüsyonun zenginleştirilmesi oksijen kullanım kapasitesini artırır⁽²⁾. Soğuk kardiyoplejik indüksiyona zıt olarak normotermik indüksiyon sırasında kardiyoplejinin verilmiş süresi, verilen miktardan daha önemlidir.

2) Kardiyoplejinin idamesi ve dağılımı

Bütün kalpler perikardiyal bağlantılar aracılığıyla, değişen miktarlarda nonkoroner kollateral kan akımı alır. Miyokardın yeniden ısınmasında rol oynayan nonkoroner kollateral kan akımını kontrol etmek için sistemik perfüzyon basıncını azaltmak, sistemik kan akımını düşürmek veya daha derin hipotermi sağlamak gerekir. Sistemik ısı 25-30°C civarında tutulduğunda kardiyopleji yıkanmış olsa da ventriküler aktivite genellikle başlamamaktadır. Kardiyoplejinin yaklaşık 20 dakikada bir verilmesi nonkoroner kollateral akımın etkisini ortadan kaldırır. Elektromekanik aktivite başlamamış bile olsa kardiyopleji dozunun periyodik olarak tekrarlanması gereklidir⁽³⁶⁾. Periyodik olarak kardiyopleji verilmesi, arrestin devamını sağlar, arzulanan hipotermi derecesini temin eder, asidozu giderir, anaerobik metabolizmanın devamını engelleyen asit metabolitleri uzaklaştırır, oksijenlenmiş kardiyopleji veriliyorsa yüksek enerjili fosfatların oluşumunu artırır⁽³⁴⁾, iskemi sırasında tüketilen substratları yerine koyar⁽³⁷⁾ ve hiperosmolaritesi ile ödemi azaltır. İndüksiyon sağlandıktan sonra, kardiyopleji solüsyonunda daha düşük (8-10 mEq/l) potasyum bulunması yeterli olup sistemik hiperpotasemi riskini de azaltır. Oksijenlenmiş kardiyopleji solüsyonlarının 200-250 ml/dk şeklinde 2 dakika süreyle uygulanması yeterlidir.

Kardiyopleji solüsyonunun iyi bir şekilde dağılımının sağlanması özellikle koroner hastalarında çok önem taşır. Bunun için, proksimali tamamen tıkalı büyük koroner arterlere önce bypas yapılması ve her distal anastomozdan sonra greftlerden kardiyopleji solüsyonu perfüze edilmesi, proksimal anastomozların aort klempinin konulmadan önce yapılması ve retrograd olarak ko-

roner sinüs içerisinde kardiyopleji solüsyonu verilmesi yöntemleri uygulanabilmektedir.

Sağ kalbin izolasyonu ve sağ atrium içerisine kardiyopleji verilmesi yöntemi ilk olarak Fabiani ve Carpentier tarafından uygulanmıştır⁽³⁸⁾. Sağ atriotomi ve direkt koroner sinüs kanülasyonunu ise ilk olarak Menache 1982 yılında tatbik etmiştir⁽³⁹⁾. 1990 yılında Drinkwater ve ark. infüzyon sırasında düşük basınçla balonu şişen bir koroner sinüs kateterinin kullanımını bildirmişlerdir⁽⁴⁰⁾. Retrograd kardiyoplejinin sağladığı avantajlar şunlardır:

- 1) Diffüz koroner arter hastalığında kardiyopleji solüsyonunun dağılımının daha iyi olmasını sağlar⁽⁴¹⁾.
- 2) Aort kapağı hastalığında geç dönemde ostial stenoz nedeni olabilen direkt ostial kanülasyonu gereksiz kılar.
- 3) Kapak replasmanı gerektirmeyen aort yetersizliği vakalarında aortotomi ve direkt ostial kanülasyon ihtiyacını kaldırır.
- 4) İnternal mammarya arter greftleri kullanılan hastalarda bu bölgeye antegrad yolla yeterli kardiyopleji solüsyonu verilemediğinden iyi korunamaz. Retrograd kardiyoplejinin dezavantajları ise barotravma ve koroner sinüs rüptürü olasılığı, basıncın 50 mmHg değerini aşması halinde miyokardiyal ödem ve kanama oluşabilmesidir⁽⁴²⁾.

Antegrad ve retrograd kardiyoplejinin birlikte uygulanmasının daha iyi miyokard koruması sağladığına dair bir çok çalışma mevcuttur^(42,43). Buckberg'in uygulanmakta olduğu kan kardiyoplejisi protokolünde sıcak indüksiyon, sonra multidoz soğuk kardiyoplejinin yarısı antegrad yarısı ise retrograd yolla verilmektedir⁽²⁾.

3) Reperfüzyon

Terminal sıcak kan kardiyoplejisi: Postiskemik reperfüzyon hasarından kaçınmak veya etkisini azaltmak için, aort klempinin açılmadan önce 15-20 mEq/l K⁺ içeren sıcak (37°C) oksijenlenmiş kan kardiyoplejisinin yaklaşık 3-5 dakika süreyle verilmesi önerilmektedir⁽²⁾. Reperfüzyon ödemi azaltmak için hipertonic özellikte olan bu solüsyonun infüzyon basıncı 50 mmHg altında olmalıdır. Doku asidozunu gidermek, metabolik ve enzimatik fonksiyonları düzeltmek için solüsyonun alkali özellikte olması önerilmektedir. Ayrıca substrat (glutamat, aspartat) ilavesiyle aer-

obik enerji üretimi optimal hale getirilebilir. Elektromekanik işin kalktığı bu dönemde, aerobik metabolizmanın başlatılmasıyla üretilen enerji, hücrel onarım işlevlerinde kullanılır.

Sekonder kardiyopleji: ECC'den çıkıldıktan sonra kalp fonksiyonlarının bozulması halinde birçok cerrah geçici olarak yeniden pompaya girmeyi belli bir süre sonra tekrar çıkmayı dener. Bu gibi durumlarda her zaman yeterli hemodinamik düzelmeye görülemez. Buckberg, böyle durumlarda aortaya klemp koyup 5 dakika süreyle oksijenlenmiş sıcak kan kardiyoplejisi vererek arrest sağlanmasıyla oksidatif metabolizmanın normale dönebileceğini ve kalp fonksiyonlarının normale yakın düzelebileceğini bildirmektedir⁽²⁾. Sekonder kardiyoplejinin tedaviye direnç gösteren ventriküler aritmilerde de yararı gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾.

Devamlı Oksijenlenmiş Sıcak Kan Kardiyoplejisi (DOSKK)

Son yıllarda normotermik kardiyopulmoner bypass ile birlikte antegrad ve/veya retrograd yöntemle DOSKK uygulanması heyecan verici bir gelişme olarak ele alınabilir. Bu yöntemle mükemmel sonuçlar elde edilmesiyle hipotermi- nin kalp cerrahisindeki yerinin gözden geçirilmesi gündeme gelmiştir. Hipotermi- nin bilinen yararlarının yanısıra, enzim fonksiyonları, membran stabilitesi, kalsiyum sekestrasyonu, glikoz kullanımı, ATP yapımı ve kullanımı, dokuların oksijeni alabilmesi, osmotik homeostaz ve PH yönünden olumsuz etkileri sözkonusudur⁽¹⁹⁾. Ayrıca iskemik arrest içeren çoğu hipotermik yöntemlerde prosedür tamamlandıktan sonra reperfüzyon sağlanması gerekir ki, bunun sonucunda da reperfüzyon hasarı kaçınılmaz olmaktadır. Kan kardiyoplejisinin dokulara oksijen transfer yeteneği, PH düzenleyici etkisi ve miyokard hücreleri için uygun osmotik ortam yaratması şeklindeki yararlı özellikleri normotermide optimal olup, kan ısısının düşmesiyle azalır veya kaybolur. Hearse ve ark. farelerde yaptıkları çalışmada normotermik kardiyoplejik solüsyonun devamlı infüzyonu ile elektromekanik arrest sağlanmasının test edilen diğer bütün miyokard koruması yöntemlerine üstün olduğunu bildirmişlerdir. Bu yöntemle miyokard fonksiyonlarının arrest öncesi kontrol değerlerine göre %115 oranında düzeldiği ve miyokard kreatinin fosfat seviyesinin kontrol değerlerinin %170'ine kadar çıktığı gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾.

Normotermik kardiyopulmoner bypass ve DOSKK yöntemiyle aerobik arrest sağlanmaktadır. Bu şekilde iske- mi periyodu ortadan kaldırılmakta, hipotermi- nin olumsuz etkileri görülmekte ve reperfüzyon hasarının oluşması önlenmektedir⁽¹⁹⁾. Lichtenstein ve ark. aort klemp zamanı ortalama 204 dk. olan 22 hastada yaptıkları araştırmada bu yöntemi güvenli ve etkili bulduklarını açıklamışlardır⁽⁴⁶⁾. DOSKK yöntemiyle, altı saat ile bir hafta arasında yeni akut miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda devamlı oksijenlenmiş soğuk kan kardiyoplejisi yöntemine göre daha düşük mortalite ve perioperatif miyokard infarktüsü bildirilmiştir⁽⁴⁷⁾.

DOSKK antegrad yolla uygulandığında ameliyat sırasında kalbin pozisyonuna bağlı olarak aort kapağı kompetansı bozulabileceğinden devamlı verilemez. Normotermide kardiyopleji perfüzyonun ne kadar süre güvenle durdurulabileceği bilinmemektedir. Retrograd olarak DOSKK uygulanmasıyla bu sorun ortadan kalkmakta ve retrograd kardiyopleji yönteminin diğer avantajlarından da yararlanmak mümkün olmaktadır.

İnfanlarda Miyokard Koruması

Yenidoğan miyokardiyumu, yapısal olarak daha fazla su ve nonkontraktıl proteinler ve daha az kollajen içerir. Yenidoğan miyositleri tek nükleuslu, iyi gelişmemiş intercalated disklere sahip, daha fazla mitotik aktivite gösteren, daha zengin glikojen depoları içeren, daha az olgun mitokondrileri ve daha az miyofibrilleri olan hücrelerdir. Yenidoğan miyokardiyumu daha az ventriküler kompliansa ve daha sınırlı preload kapasitesine sahip olup izometrik kasılma gücü de daha azdır. Yenidoğan kalplerinde inotropik rezervin daha az olduğu gösterilmiştir. Ancak hipoksi ve iskemiden sonra neonatal kalplerin daha iyi komplians gösterdiği ve düzeldiği bildirilmektedir. Yenidoğanlarda hipotermik iske- mi döneminden sonra kalp debisi, kalp hızı, ve stroke work belirgin olarak daha iyi bulunmuştur⁽⁴⁸⁾. Neonatal kalplerin iske- miye daha iyi tolerans göstermesinin nedeni olarak glikojen depolarının daha zengin oluşu ve anaerobik yolla ATP üretiminin daha fazla olması düşünülmektedir. Yenidoğan miyokardiyumu kalsiyum düzeyine daha bağımlı olarak çalışmakta ve bu nedenle kalsiyum kanal blokajı yapan ilaçlar erişkinlere göre daha fazla depresyon yaratmaktadır⁽⁴⁸⁾.

Yenidoğan insan kalbinde iske- miye karşı metabolik ve fonksiyonel toleransın daha iyi olduğu

klirik olarak gözlenmemiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, benzer tekniklerle iskemik arrest uygulanmasından sonra daha düşük ATP ve daha yüksek laktat düzeyleri, histolojik olarak miyofibriler aparatın ve kontraksiyon bantlarının yıkılması ve kalsiyum çökmesi bulguları saptanmıştır. Ayrıca erişkinlere göre albümin kapillerden 3-4 kez fazla ekstrasvaze olmaktadır. Konjenital kalp hastalıklarının yarattığı hemodinamik ve metabolik bozukluklar miyokardiyal hasar oluşumunu daha da artırabilir. Sınırlı rezerve sahip böyle kalplerin kardiyopulmoner bypass ve arrest altında yapılan cerrahi prosedürlere cevabı belirgin biçimde bozulabilmektedir⁽⁴⁸⁾.

Yenidoğanlarda hipokalsemik kardiyoplejik solüsyonlardan kaçınılması önerilmektedir⁽⁴⁸⁾. Kan kardiyoplejisi bilinen avantajları nedeniyle pediatrik miyokardiyum için daha uygun olabilir⁽⁴⁸⁾. Bebeklerde, sıcak indüksiyon⁽⁴⁹⁾ ve terminal sıcak kan kardiyoplejisinin⁽⁴⁸⁾ daha iyi miyokard koruması sağladığı gösterilmiştir. Multidoz kristaloid kardiyoplejinin derin hipotermi altında bebek kalplerinde miyokardiyal kontrektüre yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾.

Kaynaklar

1. Bernard WF, Schwartz HF, Malick NP: Selective hypothermic cardiac arrest in normothermic animals. *Ann Surg* 1961; 153:451
2. Buckberg GD: Myocardial protection during adult cardiac operations. Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. 5th ed. editor, Arthur E. Baue. Prentice Hall. 1991,1417-1441.
3. Brover RW, Meij S, Serruys PW: A model of asynchronous left ventricular relaxation predicting the bi-experimental pressure decay. *Cardiovasc Res* 1983; 17:482.
4. Katz A M, Reuter H: Cellular calcium and cardiac cell death. *Am J Cardiol* 1979; 44:188.
5. Patel B, Seroudi OM, Bolli R: Pathogenesis of ischemic myocardial injury and methods for myocardial protection. The science and practice of pediatric cardiology. Ed, Gerson A, Bricker TS, McNamara DG. Lca & Febiger, Philadelphia / London. 1990; 226-279.
6. Zimmerman A, et al: Morphological changes of heart muscle caused by successive perfusion with calcium-free and calcium-containing solutions (calcium paradox). *Cardiovasc res* 1967; 1:201.
7. Hearse DJ: Reperfusion of the ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1977; 9:605.
8. Shine KI - Douglas AM: Low calcium reperfu-

- sion of ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1983; 15:251.
9. Werns SW, Shea MJ, Lucchesi BR: Free radicals and myocardial injury: Pharmacologic implications. *Circulation* 1986; 74:1.
10. Thompson JA, Hess ML: The oxygen free radical system: A fundamental mechanism on the production of myocardial necrosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 28:449
11. Vatner SF: Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ Res* 1980; 47:201.
12. Sobel BE: Cardiac and noncardiac forms of acute circulatory failure (shock). in *Heart Diseases*. 2nd Ed. Ed, E. Braunwald. Philadelphia. W.B. Saunders. 1980, 578.
13. Barry WH, Brooker JZ, Alderman EL, Harrison DC; Changes in diastolic stiffness and tone of the left ventricle during angina pectoris. *Circulation* 1974; 40:255.
14. Roberts AJ, Woodhall DD, Knauf DG, Alexander JA: Coronary artery bypass graft surgery: Clinical comparison of cold blood potassium cardioplegia, warm cardioplegic induction, and secondary cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:483.
15. Assad-Morell JL, Wallace RB, Elveback LR, et al: Serum enzyme data in diagnosis of myocardial infarction during or early after aorta-coronary saphenous vein bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:851.
16. Hottenrott CE, Towers B, Kurkji J F, et al: The Hazzard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66:742.
17. Fabiani JN, Perier P, Chelly J, et al: Blood versus crystalloid cardioplegia. A Textbook of Clinical Cardioplegia ed, Engelman RM, Levitsky S. Mt. . Kisco, New York, Futura Publishing Co, 1982, 285-295.
18. Roberts AJ, Moran JM, Sanders JH, et al: Clinical evaluation of the relative effectiveness of multidose crystalloid and cold blood potassium cardioplegia in coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 1982; 33:42.
19. Lichnestein SV, Ashe KA, Dalati HE, Cusimano RJ, et al: Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:269.
20. Salerno TA, Houck JP, Barrozo CAM, Panos et al: Retrograd continous warm blood cardioplegia: A new concept in myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:245.
21. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, et al: Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955; 2:21.
22. Hultgren HN, Myagawa M, Buch W, Angell WW: ischemic myocardial injury during cardiopulmonary bypass surgery. *Am Heart J* 1973; 85:167.
23. Catinella FP, Cunningham JN, Spencer FC: Myocardial protection during prolonged aortic cross-

- clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 77:803
24. Langer GA: Control of calcium movement in the myocardium. *Eur Heart J* 1983; 4(2):5.
 25. Yamamoto F, Manning AS, Braimbridge MV, et al: Cardioplegia and slow calcium channel blockers. Studies with verapamil. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:252.
 26. Steward JR, Blacwell WH, Crute SL, et al: Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavenger. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86, 262.
 27. Foglia RP, Steed DL, Follette DM, et al: Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78(21):217.
 28. Robertson JM, Buckberg GD, Vinten-Johansen J, et al: Comparison of distribution beyond coronary stenoses of blood and asanguineous cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 86⁽¹⁾:80.
 29. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, et al: Safety of prolonged aortic damping with blood cardioplegia. Aspartate enrichment of glutamate blood cardioplegia in energy depleted hearts after ischemic and reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:428.
 30. Buckberg GD: Oxygenated cardioplegia: Blood is a many splendored thing. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:175.
 31. Reeves RB: What are normal acid-base conditions in man when body temperature changes? Acid-base regulation and body temperature, ed. H Rah, O Paraksh, Boston Martinus Nijhoff, 1985:13-32.
 32. Van Asbeck B, Hoidal J, Verceletti GM, Schwartz BA, Moldow CF, Jacob HS: Protection against lethal hyperoxia by tracheal insufflation of erythrocytes: Role of red cell glutathione. *Science* 1985; 227:756.
 33. Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, et al: Benefits of normothermic induction of cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidoses cold blood cardioplegic infusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84⁽⁵⁾:667.
 34. Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AJ, et al: Reversal of ischemic damage with amino acid substrate enhancement during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 88⁽⁵⁾: 702.
 35. Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AM, et al: Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acid during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80⁽³⁾:350.
 36. Ferguson TB, Smith PK, Buhrman WC, et al: Studies on the physiology of the conduction system during hypercalemic, hypothermic cardioplegic arrest. *Surg Forum* 1983; 34:302.
 37. Penhkurinen KJ, Takala TES, Nuutinen EM, et al: Tricarboxylic acid cycle metabolites during ischemia in isolated perfused rat heart. *Am J Physiol* 1983; 244: 281.
 38. Fabiani JM, Carpentier AF: Comparative evaluation of retrograde cardioplegia through the coronary sinus and the right atrium. *Circulation* 1983; 63(3):251.
 39. Menasche P, Kural S, Fauchet M, et al: Retrograde coronary sinus perfusion. A safe alternative for ensuring cardioplegic delivery in aortic valve surgery. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:647.
 40. Drinkwater DC, Laks H, Buckberg GD: A new simplified method of optimizing cardioplegia delivery without right heart isolation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:56.
 41. Saylam A, Aytaç A, Andaç O, Tuncer I ve ark.: Koroner arter cerrahisinde miyokard korunmasının retrogram olarak koroner sinüsten soğuk perfüzyon ile sağlanması. (DeneySEL çalışma) *Hacettepe Tıp / Cerrahi Bülteni* 1981; 14:379.
 42. Buckberg GD: Antegrad cardioplegia, retrograd cardioplegia, or both? *Ann Thorac Surg* 1988; 45:589.
 43. Bhayana JN, Kalmbach T, Booth FVM, Mentzer RM, Schimert G: Combined antegrad/retrograd cardioplegia for myocardial protection: A clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:956.
 44. Robicsek F: Biochemical termination of sustained fibrillation occurring after artificially induced ischemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87⁽¹⁾:143.
 45. Hearse JD, Stewart DA, Chain EB: Recovery from cardiac bypass and elective cardiac arrest. *Cir Res* 1974; 35:4481.
 46. Lichenstein SV, El-Dalati H, Panos A, Slutsky AS: Long cross clamp time with warm heart surgery. *Lancet* 1989; 1:1443.
 47. Lichenstein SV, Abel JG, Salerno TA: Warm heart surgery and results of operation for recent myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:455.
 48. Billingsley A, Laks H, Haas GS: Myocardial protection in children. Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. 5th ed. editor, Arthur E. Baue. Prentise Hall. 1991, 915-924.
 49. Williams WG, Kebeyka İM, Tibshirani RJ, et al: Warm induction blood cardioplegia in the infant: A technique to avoid rapid cooling myocardial contracture. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:896.
 50. Sawa Y, Matsuda H, Shimazaki Y, Kadoba K, et al: Comparison of single dose versus multiple dose crystalloid cardioplegia in neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:229.