

Kalp Transplantasyonunda Verici Kalp Prezervasyonu

DONOR HEART PRESERVATION IN HEART TRANSPLANTATION

Ercan Eren, Kaan Kırallı, Mustafa Güler, Cevat Yakut

Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Özet

Kalp transplantasyonu sonrası erken ve uzun dönem mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörlerden birisi de verici kalbin prezervasyonudur. Başarılı bir kalp naklindeki en önemli basamaklardan birisi olan verici kalbin prezervasyonu, posttransplant greftin normal veya normale yakın fonksiyon göstermesini direkt olarak etkiler. Bu yüzden verici kalbin iskemik süre içerisinde fonksiyonlarının en optimal şekilde tutulabilmesi ancak iyi bir prezervasyonla mümkündür. Bu derlemede; prezervasyon fiziopatolojisi, saklama, reperfüzyon, perfüzyonla kalp prezervasyonu, verici kalbin prezervasyonu ve klinik olarak kullanılan solüsyonlar irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kalp transplantasyonu, verici, kalp prezervasyonu

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2004;12:145-150

Summary

One of the main factors which affects early and long-term mortality after heart transplantation is donor heart preservation. This step is one of the most important process during heart transplantation procedure and is directly related to normal or near-normal functions of posttransplant graft. Optimal protection of donor heart functions during ischemic period is only possible by means of adequate preservation method. This review presents physiologic principles of preservation, storage, reperfusion, heart preservation by perfusion, donor heart preservation, and clinical solutions, respectively.

Keywords: Heart transplantation, donor, heart preservation

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2004;12:145-150

Günümüzde kalp transplantasyonu sırasında verici kalp için kullanılan prezervasyon metodları ve kullanılan solüsyonlar halen tam olarak standardize edilememiştir. Özellikle verici organın uzak mesafelerden transportu sırasında prezervasyonunun optimal olarak yapılabilmesi, verici organ havuzunun genişletilebilmesi açısından büyük önem taşır. Bu gereksinim, verici organ prezervasyonunun daha iyi hale getirilebilmesi için yapılacak çalışmaları hızlandırmıştır. Organ prezervasyonu, transplantasyon sürecinin önemli bir komponentidir ve verici organın alıcıya implantasyonuna kadar geçen süre boyunca canlılığının korunmasını sağlar. Genel olarak organ prezervasyonu, beyin ölümünün saptanması sonrasında, vericinin ameliyat anından başlayarak alıcıda vasküler anastomozlar tamamlandıktan sonra organın fonksiyon görmeye başlamasına kadar geçen süredeki değişikliklerle ilgilidir. Bu süreç içinde temel amaç, miyokardın mikrovasküler, hücrel ve fonksiyonel bütünlüğünün mümkün olduğunca korunabilmesi ve/veya oluşacak hasarın en az olmasını sağlayabilmektir. Günümüzde kalp transplantasyonu sırasında verici kalbin güvenli iskemik süresi 4 ile 6 saat arasındadır ve bu sürelerden daha uzun iskemik zamanların postoperatif sağ kalım süresini kısalttığı belirtilmiştir [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde birbirine üstünlükleri deneysel olarak kanıtlanmamış olsa da, 167 değişik prezervasyon solüsyonu kliniklerde kullanılmaktadır [2].

Prezervasyon Fiziopatolojisi

Organ prezervasyonunda en önemli üç temel nokta hipotermi, hücre şişmesi ve serbest radikallere bağlı gelişen reperfüzyon hasarıdır. İskemi ile birlikte mitokondrilerde, hücre çekirdeğinde, endoplazmik retikulumda, lizozomlarda ve hücre zarında yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin reversibl veya irreversibl olduğunun saptanması oldukça güç olmakla beraber, mitokondrilerdeki ve hücre zarının bütünlüğündeki zedelenmelerin kalıcı fonksiyon bozukluklarına yol açtığı bildirilmektedir.

Kalp transplantasyonunda miyokardiyal korumanın temel amacı kalbin mikrovasküler, hücrel ve fonksiyonel bütünlüğünün transplantasyon süresince devam ettirilmesidir. Reperfüzyon ve kardiopulmoner bypassdan ayrılma zamanlarında kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının normal veya normale yakın fonksiyon gösterebilecek durumu sağlayabilmesi için kalpteki hücrel ve mikrovasküler hasarın mümkün olan en az seviyede olması gerekir.

Başlangıç Flaş Solüsyonu

Flaş solüsyonun temel amacı hücrel şişmeyi önlemek, intrasellüler asidozu azaltmak ve hücre membran fonksiyonunu südürebilmek için gerekli olan intrasellüler ATP seviyesini koruyabilmektir.

Hipotermi

Organ prezervasyonunda en önemli ve basit yöntem hücrel metabolizmayı azaltan, fakat tamamen yok etmeyen hipotermidir. Van't Hoff yasasına göre organ ısısındaki her 10°C'lik düşüşün metabolizmanın, yani enzimatik aktivitenin yaklaşık iki kat düşürdüğünü göstermiştir. Isısı 37°C'den +4°C'ye düşen bir organın metabolizması yaklaşık 13 kat azalır. Birçok araştırma derin hipotermisinin metabolik aktiviteyi anlamlı derecede azalttığını, fakat tamamen yok edemediğini göstermiştir. Genel olarak hipotermi koruma yöntemi olarak geniş bir kullanım alanına sahip olsa da, potansiyel olarak 0°C'de donmaya ve kristalizasyona yol açma gibi potansiyel tehlikeleri de mevcuttur. Bu yüzden +3°C'nin altında hipotermi önermemektedir. Verici kalbin diyastolik arrest edilmesinde başlangıçta soğuk solüsyon kullanılması normotermik çalışan kalpte sitozolik serbest kalsiyum miktarını artırarak ATP azalmasına yol açar ve iskemi varlığında miyokardiyal kontraktüre yol açabilir. Buna karşın Buckberg ve arkadaşları deneysel olarak sıcak kan kardiyoplejisi ile kardiyak arrest indüksiyonun iskemik period sonrası iyileşmeyi arttırdığını göstermişlerdir [3]. Günümüzde verici kalbin diyastolik arresti için indüksiyonda sıcak solüsyonların kullanılması önerilmemektedir. Düşük doz kalsiyum içeren solüsyonların hızlı diyastolik arrest için kullanılmaları, en iyi yöntem olarak gözükmektedir.

Hücrel Şişmenin Engellenmesi

Prezervasyon solüsyonundaki sodyum ve potasyum konsantrasyonu, iyonik konsantrasyonu değiştirerek hücrel şişmeyi etkiler. Teorik olarak, hücre içi düşük sodyum ve yüksek potasyum konsantrasyonu hücre içi sodyum birikmesini minimize eder. Bununla beraber, yüksek molekül ağırlıklı laktobionat ve raffinöz ve daha az olarak pentasarch, hidroksietilstarch, mannitol gibi ek maddeler kardiyoplejik solüsyonlarına eklenerek hücre içi ödemi azaltabilirler [4,5].

Intrasellüler ve Ekstrasellüler Solüsyonlar

Hücre dışı solüsyonlar vücuttaki hücre dışı ortamdaki iyon konsantrasyonlarına benzer iyonlara sahiptirler. Pratik olarak kardiyoplejik solüsyonlar 100 mEq/L'yi geçen sodyum miktarına göre isimlendirilirler. Bu gibi solüsyonlarda potasyum oranı 40 mEq/L'den azdır. Hücre içi solüsyonlarda hücre içi iyon konsantrasyonlarına benzer iyonik maddeler mevcuttur. Bu tip solüsyonlarda sodyum düşük, potasyum oranı yüksektir ve potasyum oranı 100 mEq/L'den yüksektir. Halen günümüzde hücre içi solüsyonlar birçok solid organ prezervasyonunda standart solüsyon olarak kullanılmaktadır.

Kalsiyum Doz Aşımını Önlemek

Başlangıç flaş solüsyonlarında ve reperfüzyon solüsyonlarındaki düşük doz iyonize kalsiyum oranı sayesinde hücre zarı bütünlüğünü bozacak ve hücre şişmesine yol açabilecek olan kalsiyumun doz aşımını önlenmiş olur. Bunun yanında, yüksek magnezyum konsantrasyonu, asidik pH ve kalsiyum şelasyonu sağlayan maddeler (laktobionate gibi) kalsiyum yüklenmesini önler.

Serbest Radikal Bağlayıcıları

Başlangıç flaş solüsyonuna son zamanlarda artan bir şekilde antioksidanlar eklenmekte ve böylece serbest radikallere bağlı hasar-- en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Glutatyon (GSH) en önemli ve doğal olarak ortaya çıkan bağlayıcıdır [6]. Glutatyon

düşük molekül ağırlıklı bir antioksidandır ve kardiyoplejik solüsyona eklenebilir. Bu molekülün redükte olmuş formundaki tiol parçası özellikle çift olmayan elektronların yakalanmasında etkilidir. Glutatyon peroksidazın kofaktörüdür. Bu enzim H₂O₂'yi inaktive eder ve toksik hidroksil radikallerinin oluşmasını engeller. Glutatyon iskemi sırasında harcanır ve dışardan bunun solüsyonlara eklenmesi bu azalmayı önleyebilir. Bunun yanında okside olmuş GSH'nin oto-oksjenasyon sırasında konsantrasyonu artabilir ve bu da miyokardın kollajen yapısına zarar verebilir [7].

Mannitol, osmotik bir ajan olmasına rağmen özellikle hidroksil radikallerine karşı antioksidan özelliği de vardır. Deneysel olarak, miyokardiyal korumayı daha iyi sağlayabilmek için, süperoksid dismutaz, katalaz ve peroksidazlar gibi enzimatik bağlayıcılar kardiyoplejik solüsyonlara eklenmişlerdir. N-asetil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiol grup antioksidan, hücrelere penetre olur ve iskemi sırasında azalmış olan hücre içi GSH miktarının tekrar artmasını sağlar. Bunun gibi, demir şelat ajanı deferoksamin, Fe⁺⁺ şelasyonu ile Haber-Weiss reaksiyonunu inhibe eder ve hidroksil radikallerinin oluşması için gerekli Fe⁺⁺ gibi metal katalizörlerin reaksiyona girmelerini engeller.

Allopurinol, ksantin oksidaz inhibitörüdür. Bu enzimin kalp kasındaki konsantrasyonu düşüktür ve allopurinol kalp kasındaki antioksidan özelliğini, hidroksil radikallerini bağlayarak ortaya koyar.

Enerji Maddelerinin Prezervasyonu

İskemi sırasında ATP prezervasyonu büyük oranda hücre membran bütünlüğünün korunmasına bağlıdır. Deneysel çalışmalarda ATP prezervasyonu için kardiyoplejik solüsyonlara Krebs Döngüsünün substratlarının eklenmesinin yararlı olduğu gösterilmiştir [8].

Saklama

Verici organın transport sırasında saklanmasıdaki en önemli faktör, enerji gereksinimini arttırmayacak şekilde organın derin hipotermide tutulmasıdır. +4°C organın saklanması istenen sıcaklıktır. Bunun yanında, 0°C'ye kadar soğutmak özellikle sarkoplazmik retikulumu zarar verebilir. Buz ile kalbin direkt teması da termal hasara yol açabilir.

Reperfüzyon

Basınç

Başlangıç reperfüzyon basıncı, global kardiyak iskemi sonrası iyileşmeyi birinci derecede etkiler ve basıncın 70-80 mmHg'yi aşması miyokardiyal ödeme yol açar, ventriküler kompliyansı azaltır ve endotele kaynaklı vazodilatasyonu bozar. Bunun yanında, 30 mmHg'dan düşük başlangıç basıncı, perfüzyonunun miyokarda her alana eşit olarak dağılımını önler. Kardiyopulmoner bypass ve kalp transplantasyonu sırasında sıklıkla gelişen düşük sistemik direnç "kontrollü aortik kök perfüzyonu" ile giderilebilir ve istenen basınçta kardiyoplejik solüsyon infüzyonu yapılabilir [9].

Nötrofile bağlı Reperfüzyon Hasarı

Kalp transplantasyonunda henüz nötrofil tüketimine veya nötrofile bağlı gelişen toksiteye karşı miyokardiyal koruma yöntemleri klinik olarak kullanılmamaktadır. Bu konudaki çalışmalar daha çok deneysel ve teorik alandadır. Bununla beraber, birçok araştırma nötrofil adhezyonunun ve diapedesinin önlenmesinin reperfüzyon hasarını

azaltılabileceğini göstermiştir. Reperfüzyon sırasında 10 dakika lökosit filtresinin kullanılmasının yeni doğmuş domuz kalbinde miyokardiyal iyileşmeyi arttırdığı saptanmıştır [10]. Deneysel birçok çalışmada notröfilin endotel adhezyonunu önlemek için monoklonal antikorlar ve farmakolojik olarak bloke eden ilaçlar (akadesin veya adenozin) kullanılmıştır [11]. Postiskemik reperfüzyon hasarını azaltmak için L-selektin, P-selektin ve ICAM-1'e karşı monoklonal antikorlar denenmiştir. Postiskemik perfüzyon sırasında perfluorokarbonların endotel hücrelerine nötröfil adhezyonunu engellediği gösterilmiştir.

Endotel Hasarı

Hücre içi solüsyonlardaki hiperkaleminin endotel fonksiyonlarını ve endotelin yapısal bütünlüğünü bozduğunu gösteren birçok laboratuvar çalışması mevcuttur [12]. Normal olarak endotel, düz kasları gevşetici maddeler salgılar. Bunların başlıcaları endotel-kökenli nitrik oksit (EDNO), endotel kökenli hiperpolarizan faktör (EDHF) ve prostasiklidir. Hiperkalemik solüsyonlar endotel bütünlüğünü bozarak EDNO ve EDHF oluşumunu önleyebilirler. Bunların dışında hiperkalemik solüsyonlar, soğuk iskemik süreçte hücre hasarına yol açabilen doku plazminojen aktivatörü, fibronektin, interlökin-1, endotelin gibi maddelerin salınımına da yol açar. Buna rağmen Sorajja ve arkadaşları [13] yaptıkları deneysel çalışmada, University of Wisconsin (UW) gibi hiperkalemik solüsyonların endotel ve düz kas fonksiyonlarını, bazal nitrit oksid (NO) seviyesini koruyarak bozulmadan devam ettirdiğini göstermişlerdir. Tüm bu çalışmalara rağmen, hiperkalemik prezervasyonun yan etkisi olarak ortaya çıkan endotel hasarının, verici organ morbiditesi ve mortalitesi üzerine etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Opioid Agonistler

Birçok çalışma opioid benzeri maddelerin kalp miyokard dokosunun iskemi ve hipoksiye olan toleransını arttırdığını göstermiştir [14]. Opioid reseptör aktivasyonu kardiyoprotektif etkisini, iskemiye veya adenozeine bağlı gelişen ön hazırlık durumuna benzer mekanizma ile sağlar [15]. Bunun yanında, hiberne hayvanların plazmalarında opioid benzeri peptidler elde edilmiştir. Bu peptidler "hibernasyon indükleyen peptidler" olarak adlandırılmışlardır. Bunlar non-hiberne hayvanlara verildiği zaman, hibernasyon benzeri etkiler ortaya çıkarırlar ve bu etkilerin mekanizması henüz anlaşılmalıdır.

Perfüzyonla Kalp Prezervasyonu

Organ prezervasyonunda ilk defa perfüzyon sistemini 1935 yılında Charles Lindberg kullanmıştır [16]. Kalp transplantasyonun ilk zamanlarından beri perfüzyon sistemi kalbi soğutmak için kullanılmıştır. Bu ilk zamanlarda beyin ölümü kriterleri henüz ortaya konamamıştı. Bu yüzden dolaşımın durmasından hemen sonra kalbin soğutulması gerekiyordu. Perfüzyon tekniği halen bazı merkezlerde taşınabilir oksijenatör yardımı ile kalp ve akciğerin enblok prezervasyonu için kullanılmaktadır. Günümüzde bu teknik, beyin ölümü kriterlerinin ortaya konması ve pratik, basit bir yöntem olan "tek doz flaş solüsyonu ve soğuk koruma" sayesinde çok gerekli değildir.

İlk otoperfüzyon sistemini Demikhov [17] deneysel olarak verici kalbinde kısa süreli uygulamıştır. 1959 yılında Robisceck [18], deneysel olarak kalp transplantasyonunda bu tekniğin

kullanılabileceğini göstermiştir. Otoperfüzyon klinik olarak birçok kalp ve kalp-akciğer transplantasyonunda kullanıldı, fakat teknik bir takım güçlükler yüzünden yaygın olarak kullanım alanı bulamadı.

Teknik olarak ve biyolojik yönden bakıldığında hipotermik perfüzyon tekniği günümüzde kullanılan "tek doz flaş solüsyonu ve hipotermik saklama" tekniğine göre daha uzun süre verici kalp prezervasyonu sağlar. Birçok çalışma, yalnız başına devamlı hipotermik perfüzyon sistemi ile veya koroner perfüzyon ve soğuk saklama ile kombine olarak 12 saatin üzerinde donör kalp prezervasyonu sağlandığını göstermiştir [19]. Calhoon ve arkadaşları [20] taşınabilir devamlı hipotermik prezervasyon sistemi tarif etmişlerdir. Yazarlar bu sistemi kullanarak köpek kalbinin 12 saat süre ile prezervasyonunu sağlamışlar ve oksijenize UW solüsyonu kullanarak deneysel olarak kalp transplantasyonunu gerçekleştirmişlerdir.

Günümüzde normotermik ve hipotermik perfüzyonun teknik ve biyolojik problemleri, bu tekniğin klinik transplantasyonda rutin olarak kullanılmasını engellemiştir. Buna rağmen, gelecekte bu teknik, özellikle 5 saati aşan iskemik zamanlar için rutin hale gelebilir. Uzak mesafeler için gerekli olan prezervasyon bu teknikle sağlanabilir.

Donör Kalp Prezervasyonu

Kalp transplantasyonunun ilk yıllarında verici organ merkezi olarak sadece lokal veya çok yakın merkezler kabul edilmekteydi. Buradaki temel amaç, olabildiğince iskemik süreyi kısaltmak ve operasyon sonunda hemen hemen verici organın normofoksiyone kalabilmesini sağlayabilmektir. Tipik olarak organ prezervasyonu ve organ implantasyonu hemen yan operasyon odasında yapılmaktaydı. Fakat günümüze kadar zaman içinde yapılan çalışmalar ve özellikle prezervasyonu optimal koşullarda sağlayabilecek solüsyonların kullanılmaya başlanması ile uzak mesafelerden organ transportu ve buna bağlı olarak daha uzun iskemik zamanlarda organ prezervasyonu başarı ile uygulanmaktadır. Modern anlamda bu konudaki çalışmalar 1970'ler ile 1980'lerin başında, kardiyoplejik solüsyonların miyokardiyal koruma ile beraber organ prezervasyonunda etkin ve güvenilir olarak kullanılmaya başlanması ile başladı. Buna rağmen, deneysel çalışmalarda diğer solid organlarda uzun saklama zamanları elde edilse bile, miyokardiyal iskemik zaman çok fazla uzatılmadı. Henüz birçok merkez 4 veya 5 saatlik iskemik süreyi daha fazla uzatabilecek durumda değildir. Bu sürenin üzerindeki zamanlarda metabolik "gereksinim ve tüketim dengesi" sağlanamadığı için verici organda ortaya çıkan greft disfonksiyonu 1992'de yapılan çok merkezli bir çalışmayla gösterilmiştir [21]. İskemik saklanma süresince yüksek enerjili fosfat tüketiminde artma, hücre içi pH düşmesi, iskemik metabolizmaya bağlı tüketim maddelerinin ortaya çıkması ve buna bağlı hücre zarı hasarı ortaya çıkmaktadır. İskemi zamanı uzadıkça bu faktörler artmakta ve bu metabolitler yerine konya bile ortaya daha fazla hasar çıkmaktadır. Uzamış iskemik zamanın (4-5 saatten uzun) verici organ disfonksiyonuna bağlı olarak daha fazla inotrop kullanılmına, "assist devce" uygulanmasına ve uzamış ventilasyona yol açtığı gösterilmiştir. Günümüzde iskemi zamanı önemli ölçüde sınırlı olmasına rağmen bu süreyi daha fazla uzatabilmek için birçok yöntem araştırılmaktadır. Bu amaçla birkaç perfüzyon modeli geliştirilmiştir, fakat henüz klinik kullanım alanına girmemiştir.

“Devamlı perfüzyonla saklama” sisteminin soğuk iskemik arreste üstünlükleri olarak tüketilen ürünlerin yerine yeni ürünlerin konması, iskemik metabolizma sonucunda oluşacak artık maddelerin temizlenmesi ve organın çıkarılmasından implantasyonuna kadar geçen süreyi uzatabilmesi sayılabilir. Bir başka model ise “dinamik saklama sistemidir”. Bu sistem sayesinde kalp atan durumda ve vücut sıcaklığında tutulabilmekte ve böylece ortaya çıkan metabolitlerin eliminasyonu ve tüketilen maddelerin yerine konması devamlı bir şekilde yapılabilmektedir. Buna rağmen bu sistemin günümüzdeki iskemi zamanlarının sınırları içinde uygulanması oldukça zordur. Devamlı perfüzyon sistemi daha akılcı olmakla beraber, klinik uygulamaya sokulması için bu konuda daha çok çalışma gerekmektedir.

Sonuç olarak, halen günümüzde yaygın olarak kullanılan flaş perfüzyonla arrest ve soğuk saklama standart teknik olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem diğerlerine göre daha güvenli, basit ve kolay uygulanabilir özelliktedir.

Saklama Solüsyonu

Organ transplantasyonu tarihi boyunca birçok saklama solüsyonu kullanılmıştır. Bu solüsyonlar standard kardiyopleji solüsyonlarından özel olarak formüle edilmiş ve bir takım maddelerle zenginleştirilmiş hücre içi sıvılara kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yayılırlar. Bunlara ek olarak, günümüzde kullanılan modern solüsyonlar organlara özel olarak modifiye edilmişlerdir. En yeni araştırmalar daha çok prezervasyon solüsyonlarının iskemik zaman süresince oluşacak organ hasarını en aza indirebilecek ve reperfüzyon sırasında ise maksimal organ fonksiyonunu sağlayabilecek yeni modifikasyonları üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar günümüzde, trombosit-aktivasyon faktör veya endotelin-A antagonistleri, amino asitler gibi birtakım metabolizma substratlarının eklenmesi, sitokin aktivasyonu ve solüsyonların elektrolit içeriklerinin modifiye edilmesine yönelmiştir.

Kalp Transplantasyonunda Klinik Olarak Kullanılan Solüsyonlar

Günümüzde klinik pratikte kullanılan solüsyonlar arasında en önemli ayırım içerdikleri iyon miktarları (Na^{++} ve K^{+}) ve ne kadar hücre dışı veya hücre içi içeriğe benzedikleridir. “Hipotermik arrest ve potasyumlu kardiyopleji” kardiyak verici organ hazırlanmasında ve transplantasyonunda en sık kullanılan tekniktir. 1970’lerin sonundan itibaren 1980’ler boyunca kalp transplantasyonunda Stanford solüsyonu en sık kullanılan kardiyoplejik solüsyonlardan biri idi (Tablo 1). Dünyada birçok grup Stanford solüsyonunu modifiye etmiştir. Günümüzde yeni substratlarla zenginleştirilmiş hücre içi kritalloid tip kardiyopleji solüsyonlarını kullanmaya doğru bir yönelim vardır. Bu konuda UCLA ve Kolombiya Üniversitesi tarafından yapılan iki randomize çalışmada hücre içi solüsyon olan UW ile erken dönemde iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir [22]. Günlük pratikte şu anda yaygın bir şekilde yalnızca iki solüsyon kullanılmaktadır.

University Of Wisconsin (UW), Wahlberg, Southard ve Bezler tarafından Wisconsin Üniversitesinde önce pankreas transplantasyonu için geliştirildi. Daha sonra karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer prezervasyonu için başarılı bir şekilde kullanıldı [23]. UW solüsyonu intrasellüler karakterdedir (düşük sodyum, yüksek potasyum), içindeki Na^{++} yaklaşık 20 mEq/L’dir. İçeriğinde hücre ödemi engelleyecek geçirgen

olmayan moleküller lactobionat (molekül ağırlığı 358), raffinöz (molekül ağırlığı 594) ve pentastarch bulunur. Ayrıca ATP prekürsörü olarak adenosin, membran stabilizatörü olarak ve kalsiyumun hücre içine girişini engellemek için magnezyum sülfat, antioksidan olarak GSH ve serbest radikal oluşumunu engellemek için allopurinol bulunmaktadır (Tablo 2). Deneysel ve klinik çalışmalar UW solüsyonu ile 6 saat ve biraz daha üzerindeki zamanda iyi bir prezervasyon sağlandığını göstermiştir. Günümüzde erişkin, çocuk ve yenidoğan kalp transplantasyonunda bu solüsyon başarı ile uygulanmaktadır. Tüm bu iyi sonuçlara rağmen, yüksek potasyum oranı içermesi nedeni ile bir takım zararlı etkileri de mevcuttur. Bir çalışmada UW solüsyonunun (K^{+} 120 mEq/L) reperfüzyon sırasında, endotele bağlı vazodilatatör cevabı ve nitrit oksid oluşumunu bozduğu, bu etkinin solüsyondaki K^{+} konsantrasyonunun 24 mEq/L düşürülmesi ile normale döndüğü gösterilmiştir [24]. Solüsyonun ısı da önemlidir. $+4^{\circ}C$ ’den $+10^{\circ}C$ ’ye getirilen standart UW solüsyonuna bağlı endotel disfonksiyonu minimale inmektedir. Potansiyel olarak yüksek potasyum oranının yarattığı hasar ve laktobionat, raffinöz gibi maddelerin hücre ödemi azaltıcı önemli rollerinin olduğunun ortaya konması ile deneysel ve klinik çalışmalar hücre dışı özellikteki solüsyonlara doğru kaymıştır. Bunlara örnek olarak Celsior solüsyonu verilebilir [25]. Celsior içerik bakımından UW solüsyonuna benzer. UW solüsyonundan farkı antioksidan ve enerji sağlayan substrat olarak glutamat eklenmesidir. Bunların yanında, redükte glutatyon, histidin ve mannitol gibi diğer antioksidanlar solüsyona eklenmişlerdir. Kalsiyum doz aşımını ise yüksek magnezyum oranı, düşük

Tablo 1. Stanford Solüsyonu.

Potasyum	17	mmol
Sodyum	14.5	mmol
Magnezyum	-	
Klorür	17.4	mmol
Bikarbonat	14.5	mmol
Mannitol	72	mmol
Glukoz	250	mmol
pH	7.8	mmol

*(1 lt içinde)

Tablo 2. UW Solüsyonu.

Pentafraction	50	gr
Laktobionik asit	100	mmol
Fosfat	25	mmol
Magnezyum sulfat	5	mmol
Raffinöz	30	mmol
Adenosin	5	mmol
Allopurinol	1	mmol
Redükte glutatyon	3	mmol
Insülin	40	unite
Deksametason	16	mg
Potasyum	120	mEq
Sodyum	30	mEq
Total Osmolarite	323	
pH	7.4	

*(1 lt içinde)

Tablo 3. Celsior Solüsyonu.

Mannitol	60	mmol
Laktobionat	80	mmol
Glutamat	20	mmol
Histidin	30	mmol
Kalsiyum klorid	0.25	mmol
Potasyum klorid	15	mmol
Magnezyum klorid	113	mmol
Sodyum hidroksid	100	mmol
Redükte glutatyon	3	mmol
pH	7.30	

*(1 lt içinde)

iyonize kalsiyum oranı ve histidin tampon etkisi ile oluşan hafif asidoz (pH 7.3) sayesinde önlenmiştir (Tablo 3).

Birçok merkez birden çok solüsyon kullanmasına rağmen, halen solüsyonların birbirine üstünlükleri açık olarak ortaya konamamıştır. Tüm bunlara rağmen hücre içi tipi solüsyonların erken post transplant dönemde daha iyi sonuçlar yol açtığı görülmektedir. Sonuç olarak, hücre içi solüsyonların arrest ve saklama solüsyonu olarak diğer solüsyonlara üstün olduğunu belirtebilmek için daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Adenozin, serbest oksijen radikalleri tutucuları, monoklonal antikorlar, aminoasitler, kolloidler ve elektrolitler gibi birçok ek maddelerin kardiopleji solüsyonlarına eklenmesi ile ilgili birçok araştırma halen yapılmaktadır. Bunlardan biri olan lazaroidler (kalsiyum antagonistlerine benzer etki gösteren serbest oksijen radikal tutucusu) erken dönem çalışmalarda tam olarak net sonuçlar vermemiştir ve daha ileri çalışmaların bu konuda yapılması gereklidir [26]. Bir diğer çalışma, endotel reseptör antagonistleri üzerine odaklanmıştır. Buradaki amaç, uzamış iskemik zaman sonucu ortaya çıkan endotel disfonksiyonunu önlemek ve/veya azaltmaktır. Post transplant allograft vaskülopatiyi azaltmak için gerekli iki önemli yaklaşımdan biri hücre-matriks adhezyon moleküllerini modifiye etmek, diğeri ise immünomodülasyondur. Vasküler endotel hasarını en aza indirmek için birçok çalışma grubu adhezyon molekül antagonizmi hakkında araştırma yapmaktadırlar. Forbess ve arkadaşları [27] ise, lökosit adhezyonunu bloke ederek lökosit-endotel interreaksiyonunun etkilerini azaltmak için monoklonal antikorları kullandılar.

Genel olarak değerlendirdiğimizde, günümüzde donör kalbin prezervasyonunda 4 ile 6 saatlik iskemik süre için, soğuk iskemik saklama etkili ve sıklıkla kullanılan bir metoddur. Bu tekniğin en önemli öğeleri, hipotermi ve kullanılan solüsyonların kimyasal içerikleridir. Retrospektif çalışmaların da gösterdiği gibi, hücre içi elektrolit kompozisyonuna sahip solüsyonlar daha iyi prezervasyon sağlamaktadırlar. Bütün bunlara rağmen, kalp transplantasyonunda daha uzun süreli iskemik süreler sağlayabilmek için verici kalp prezervasyonu ile ilgili daha detaylı çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Keck BM, White R, Bren TJ, Daily OP, Hosenpud JD. Thoracic organ transplants in the United States: A report from the UNOS/ISHLT Scientific Registry for Organ Transplants, United Network for Organ Sharing, International Society for Heart and Lung Transplantation.

2. Demmy TL, Biddle JS, Bennet LE, Walls JT, Schmaltz RA, Curtis JJ. Organ preservation solutions in heart transplantation-patterns of usage and related survival. *Transplantation* 1997;63:262-9.
3. Folette DM, Fey K, Buckberg GD, et al. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusion calcium, potassium, pH, and osmolarity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:221-38.
4. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid organ-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988;45:673-6.
5. Tokunaga Y, Wicomb WN, Concepcion W, Nakazato P, Collins GM, Esquivel CO. Successful 20-hour rat liver preservation with chlorpromazine in sodium lactobionate sucrose solution. *Surgery* 1991;110:80-6.
6. Menasche P, Pradier F, Peynet J, et al. Limitation of free radical injury by reduced glutathione: An effective means of improving the recovery of heart transplants. *Transplant Proc* 1991;23:2440-2.
7. Wolkowicz PE, Caulfield JB. Cardioplegia with aged UW solution induces loss of cardiac collagen. *Transplantation* 1991;51:898-901.
8. Pisarenko OI, Portnoy VF, Studneva IM, Arapov AD, Korostylev. Glutamate-blood cardioplegia improves ATP reservation in human myocardium. *Biomed Biochim Acta* 1987;46:499-504.
9. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG eds. *Cardiac Surgery*. New York:Churchill Livingstone, 1993.
10. Wilson IC. Leukocyte depletion in a neonatal model of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1993;55:12-9.
11. Mathew JP, Rinder CS, Tracey JB, et al. Acadesine inhibits neutrophil CD11B upregulation in vitro and during in vivo cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:448-56.
12. Crisp SJ, Dunn MJ, Rose ML, Barbir M, Yacoub MH. Antiendothelial antibodies after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:81-92.
13. Sorajja P, Cable DG, Schaff HV. Hypothermic storage with University of Wisconsin solution preserves endothelial and vascular smooth muscle function. *Circulation* 1997;96:297-303.
14. Mayfield KP, D'Alecy LG. Delta-1 opioid receptor dependence of acute hypoxic adaptation. *J Pharm Exp Therap* 1994;268:74-7.
15. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res* 1996;78:1100-4.
16. Lindbergh CA. An apparatus for the culture of whole organs. *J Exp Med* 1935;62:409.
17. Demikhov VP. *Experimental Transplantation of Vital Organs*. Authorized transplantation from the Russian by Haigh B. New York: Consultants Bureaus, 1962.
18. Robiscek F, Masters TN, Duncan GD, Denyer MH, Rise HE, Etchison M. An autoperfused heart lung preparation: Metabolism and function. *J Heart Transplant* 1985;4:333.
19. Shimada Y, Yamamoto F, Yamamoto H, Oka T, Kawashima Y. Temperature-dependent cardioprotection of exogenous substrates in long-term heart preservation with continuous perfusion: Twenty four hour preservation of isolated rat

- heart with St. Thomas' Hospital solution containing glucose, insulin, and aspartate. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:485-95.
20. Calhoun JH, Bunegin L, Gelineau JF, et al. Twelve-hour canine heart preservation with a simple, portable hypothermic organ perfusion device. *Ann Thorac Surg* 1996;62:91-3.
 21. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin M, et al. Pretransplant risk factors for death after cardiac transplantation: A multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:191.
 22. Jeevanandam V, Auteri JS, Sanchez JA, et al. Improved heart preservation with University of Wisconsin solution: Experimental and preliminary human experience. *Circulation* 1991;84:324-8.
 23. Wahlberg JA, Southard JH, Belzer FO. Development of a cold storage solution for pancreas preservation. *Cryobiology* 1986;23:466-82.
 24. Lee J, Drinkwater DC Jr, Laks H, et al. Preservation of endothelium-dependent vasodilatation with low-potassium University of Wisconsin solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:103-10.
 25. Pietri S, Culcasi M, Albat B, Alberici G, Menasche P. Direct assessment of the antioxidant effects of a new heart preservation Solution, Celsior. *Transplantation* 1994;6:739-42.
 26. Hausen B, Waeller P, Bahram M, Ramsamoj R, Mams RE, Hewitt AW. Donor treatment with the lazaroid U74389G reduces ischemia-reperfusion injury in a rat lung transplant model. *Ann Thorac Surg* 1997;64:814-20.
 27. Forbess JM, Hiramatsu T, Nomura F, et al. Anti CD11b monoclonal antibody improves myocardial function after six hours of hypothermic storage. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1238-44.