

T. C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

POTASYUM KANAL BLOKERİ TETRAETİL AMONYUM İLE  
GÜÇLENDİRİLMİŞ St. THOMAS HASTANESİ KARDİYOPELJİ  
SOLÜSYONUNUN MYOKARD KORUMASINDAKİ ROLÜ

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

(Uzmanlık Tezi)

Dr. A. Kürşat BOZKURT



İSTANBUL - 1993

**Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında değerli katkılarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Kenan Aktan'a ve eğitimimde emeği geçen Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Yılmaz Karaözbek, Prof. Dr. Mehmet Özer, Prof. Dr. Aytekin Erdağ, Prof. Dr. Güven Erdoğ, Prof. Dr. Hasan Coşkun, Doç. Dr. Ayla Gürel Sayın, Doç. Dr. Erkan Ahat, Doç. Dr. Hasan Tüzün ve Yard. Doç. Dr. Fikret Sami Vural' a teşekkür ederim.**

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

**GİRİŞ** 1

**GENEL BİLGİLER** 2

**MATERYEL VE METOD** 14

**BULGULAR** 22

**TARTIŞMA** 27

**SONUÇ** 34

**ÖZET** 35

**KAYNAKLAR** 37

## GİRİŞ

Son 10 yılda perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) tekniğindeki ilerlemeler nedeniyle uzun süreli kardiyoplejik arrest gerektiren daha komplike koroner vakaları opere edilmektedir. Buna ek olarak kompleks kalp anomalilerinin daha sık yapılması ve kalp transplantasyonu amacıyla donör kalbinin uzun süre saklanması gerekmesi optimal özellikler içeren kardiyoplejik solüsyon arayışının sürmesine yol açmıştır. Klasik uygulamada en yaygın kullanım alanı bulunan St. Thomas hastanesi solüsyonunun myokardı koruyucu özelliğini arttırmak amacıyla çeşitli farmakolojik maddeler bu solüsyona eklenmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri, allopürinol gibi bazı ilaçlar uzun süren deneysel araştırmalar sonrası son 2 yılda klinikte kullanılmaya başlanmıştır.

Biz bu çalışmada kardiyoplejik arrestin sağlanması ve korunmasında en önemli yeri tutan potasyum kanallarının tetraetilamonyum (TEA) ile reversibl blokajının myokard korunmasındaki rolünü araştırdık. Henüz klinik uygulaması bulunmayan ve sinir fiziyojisi çalışmalarında potasyuma hassas kanalların bloke edilmesinde kullanılan TEA' un aynı amaçla kardiyoplejik arrestte de etkili olabileceğini düşündük ve Langendorff perfüzyon sisteminde izole sıçan kalpleri kullanarak hazırladığımız deneysel çalışmamızda bu tezin geçerliliğini araştırdık.

## **GENEL BİLGİLER**

Kalp ameliyatlarında oksijenatörlerin kullanılması ile ilgili ilk çalışmalar 1930' lu yılların sonunda Gibbon tarafından başlatılmıştır. Uzun yıllar süren laboratuvar çalışmaları sonrası 1953 yılında bir genç kadında ilk başarılı ASD tamiri yapılmış ve modern anlamda açık kalp cerrahisi başlamıştır (13). Ancak daha ilk günlerde kardiyopulmoner bypass sonrasında düşük kalp debisi sıklıkla gözlenmiş, buna karşın nedeni açıklanamamıştır. Taber ve arkadaşları açık kalp ameliyatı sonrasında ölmüş kişilerin kalplerini incelemişler ve sol ventrikülün yaklaşık % 30' unu kaplayan myokardiyal nekroz alanları görmüşlerdir (29). Najafi 1967 yılında myokardın kardiyopulmoner bypass sırasında gereksinme-karşılama oranının bozulduğunu ve sonuçta subendokardiyal iskemi geliştiğini savunmuştur (24). 1970 yılından sonra sıklıkla uygulanmaya başlanan koroner by-pass ameliyatları sonrasında çok yüksek oranlarda perioperatif infarktüs görülmüştür. Hultgren koronerleri normal olan hastalarda bile açık kalp operasyonu sırasında % 7 oranında akut transmural infarktüs gözlemiş ve en kısa zamanda daha iyi myokard korunması için yöntemler geliştirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (14).

Kalbin 1/4 iç kısmı (subendokardiyal alan) gereksinimi olan kanın hemen tamamını diyastolde alır. Bunun nedeni sistol sırasında intramyokardial basıncın yüksek olması ve bu bölgedeki arter dallarının kapanmasıdır. Bu nedenle kalbin subendokardiyal alanı koroner arter hastalığı ve kalp ameliyatlarında hasara en duyarlı bölgedir. Kardiyopulmoner bypass sırasında retrograd olarak gelen nonpulsatil kan özellikle boş durumda

ve intramyokardiyal basıncı yüksek olan bu bölgede yetersiz beslenmeye yol açar (17).

Pek çok kalp ameliyatı perfüzyonu devam eden ve çarpan kalpte yapılabilir. Ancak aort klampe edilerek kansız bir ortamda çalışmak cerraha çok büyük rahatlık sağlar. Gerek fibrilasyon, gerek aralıklı cross-clamp teknikleri kalbi iskemiye uğratabileceğinden bu dönemde hücre fonksiyonlarının en aza indirgenmesi ameliyatın en önemli aşamasıdır. Bu ise daha iskeminin başlangıcında kalbin elektromekanik aktivitesinin ani olarak kesilip kardiyopleji sağlanması ile gerçekleştirilebilir (17).

Daha 1883 yılında Ringer, kalsiyum ve potasyumun kalp üzerine etkilerini incelemiş ve kalsiyumun kontraktiletiyi artırdığını, potasyumun ise kasılmayı azaltıp sonuçta kalbi durdurduğunu bildirmiştir (30). Hooker 1929 yılında potasyum-klorid solüsyonunun ventriküler fibrilasyon sırasında kalbi durduracağını belirtmiştir (30). Bu iki araştırmacının da bulguları ekstrakorporal dolaşımın bulunmasına kadar klinik bir değer taşımamıştır. 1955 yılında Melrose, Ringer ve Hooker'ın çalışmalarını izleyerek potasyum kardiyoplejisinin kalp cerrahisinde kullanımı ile ilgili ilk deneysel çalışmalara başlamıştır (23). Önce 245-980 mEq/L potasyum-sitrat kullanmış ve dirençli ventriküler fibrilasyon ve yetersiz ventriküler fonksiyon gözlemiştir. Ardından 10-50 mEq/L kullanmış ve tam kardiyak arrest ve rahat yeniden çalışma gözlemiştir. Üçüncü deney grubunda ise 20 cc kan ile seyreltilmiş 2 ml % 25 lik potasyum-sitrat (250 mEq/L potasyum) kullanmış ve iyi bir arrest sağlamıştır. Buna karşın fonksiyonel derlenmeyi araştırmamıştır.

**Çalışma sonuçlarında 10-50 mEq potasyum ile iyi bir kardiyak arrest ve 45 dakikada hemen tam bir derlenme görülmesine karşın gerek deneysel gerek klinik kullanımda 250 mEq potasyum kullanılmış ve fokal myokardiyal nekroz, kötü ventrikül fonksiyonları ile karşılaşmıştır. Sonuçta yöntem uygulanmamıştır.**

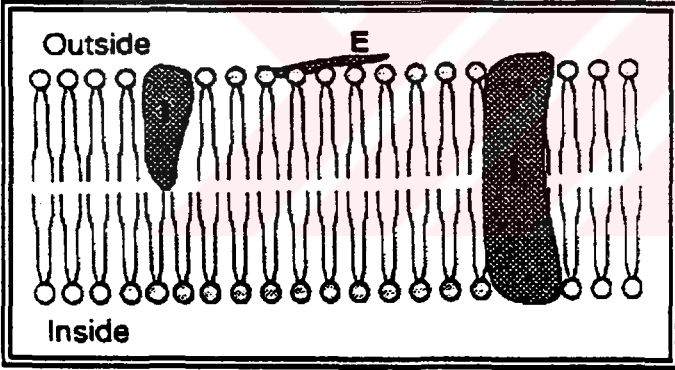
**1970'li yılların başında potasyum kardiyoplejisi yeniden gözden geçirilmiştir. Gay ve Ebert 1973 yılında 12-15 mEq/L potasyum ile 60 dk arrest uyguladıkları hayvanlarda yalnızca hafif bir ventrikül fonksiyon bozukluğu saptamışlar ve mikroskopik olarak hafif intersitisyel ödem görmüşlerdir (12). Melrose solüsyonunda gereğinden 10 kat fazla potasyum bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu solüsyonda osmolaritede 400 mOsm'den büyük olduğundan myokardiyal hasarın arttığını saptamışlardır.**

**Bretschneider (5) ve Kirsch (19) öncelikle kalsiyum içermeyen bir solüsyon tanımlamışlardır. Ancak St. Thomas Hastanesi'nden Jynge, Hearse ve Braimbridge (16) yaptıkları çalışmalar sonucu sitoplazmik kalsiyum düşüşüne ve kalsiyum paradoksuna yol açtığı için akalsemik solüsyonların kullanılmaması gerektiğini savunmuşlardır. Bunları izleyen pek çok çalışma sonucu kardiyopleji - hipotermi kombinasyonunun o zamana kadar kullanılan yöntemlere üstünlüğü gösterilmiştir. İntraoperatif myokard infarktüsü insidensinde de önemli bir azalma saptanmıştır.**

**Kardiyoplejik myokard korunmasında temel olan cross-clamp dönemindeki iskemik arrestte hücrelerin oksijen gereksinimini en aza**

indirgemektir. Böylece var olan enerji depolarıyla hücre yapısı ve fonksiyonları korunabilmektedir. Bu sistemin çalışmasının anlaşılabilmesi için bazı temel kavramların bilinmesi gerekmektedir.

Hücre membranı 2 tabakalı bir fosfolipid tabakasından oluşur. Fosfolipidlerin hidrofobik karakterli yağ asidi zincirleri ortada, polar uçları ise membranın iç ve dış yüzeylerine yerleşmiş konumdadır. Bunların arasında ise ekstrensek ve intrinsek proteinler yer alır (şekil 1). Ekstrensek proteinler membrana sağlamlık kazandırırken tüm membran boyunca uzanan intrinsek proteinler reseptör ve iyon kanalı görevindedirler (3).



Şekil 1. Myokard hücre membranı yapısı.

Membran iyon kanallarının anatomi ve fizyolojisi yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarla kısmen ortaya konmuştur (3). Bu kanallar membrandan iyonların geçirilmesinden sorumludur. Her kanal belli iyonlara daha fazla



geçirgendir. Örneğin potasyum kanalları potasyuma ileri derecede geçirgen iken sodyum ve kalsiyuma kısmen geçirgendir. Bu kanallar transmembran voltaj gradienti ile yakın ilişkili olarak çalışırlar. Bu gradient belli bir eşik değerine ulaştınca iyonlara permeabl hale gelirler.

Kalp hücrelerinde ekstrasellüler sıvıya oranla diyastol sırasında transmembran voltaj gradienti  $-90$  mV düzeyindedir. Bu farklılığın sağlanmasında temel rolü oynayan sodyum ve potasyum iyonlarının hücre içi ve dışı konsantrasyonlarıdır. Sodyum hücre dışında  $140$  mM/L, içinde  $25$  mM/L iken potasyum için  $4$  mM/L ve  $150$  mM/L dir. Yapılan çalışmalar potasyum iyonunun  $-90$  mV luk transmembran voltaj gradientinin sağlanmasında temel iyon olduğunu göstermiştir. Örneğin hücre dışı potasyum düzeyinin  $3.8$  den  $6$  mM/L ye yükseltilmesi ile birlikte transmembran voltaj gradienti  $-90$  dan  $-80$  e düşer (3).

Uyarılabilir özelliği olan diğer hücreler gibi kalp kası hücrelerinde aktive edildiklerinde aksiyon potansiyeli oluştururlar. Bu süreç 5 ara bölümde incelenir (şekil 2):

### **Faz 0: Hızlı depolarizasyon**

Atriyum lifleri, ventrikül lifleri ve Purkinje lifleri gibi kalp hücrelerinin büyük kısmı hızlı aksiyon potansiyeline sahiptirler. Uyarılarla aktive olan membranda önce hücre dışı sodyum iyonları kendine özel kanallardan hücre içine girer. Bu işlemin gerçekleşmesinde anahtar rolü oynayan faktör transmembran voltaj gradientidir. Normal koşullarda  $-90$  mV düzeyinde uyarılarla sodyum kanalları açılır ve süreç başlar. Sözkonusu değer  $-60$  düzeyinde olması bile en güçlü uyarılmaya karşın hücrenin

depolarize olamamasına yol açar. Hücre içine yoğun sodyum akımı ile birlikte transmembran voltaj gradienti + 30 düzeyine ulaşır. Bu durumda repolarizasyon oluşana dek yeni bir uyarılma gerçekleşemez.

### Faz 1 : Erken hızlı repolarizasyon

Bu safha sodyum kanallarının inhibisyonu ve klorun hücre içine girmesi ile oluşur.

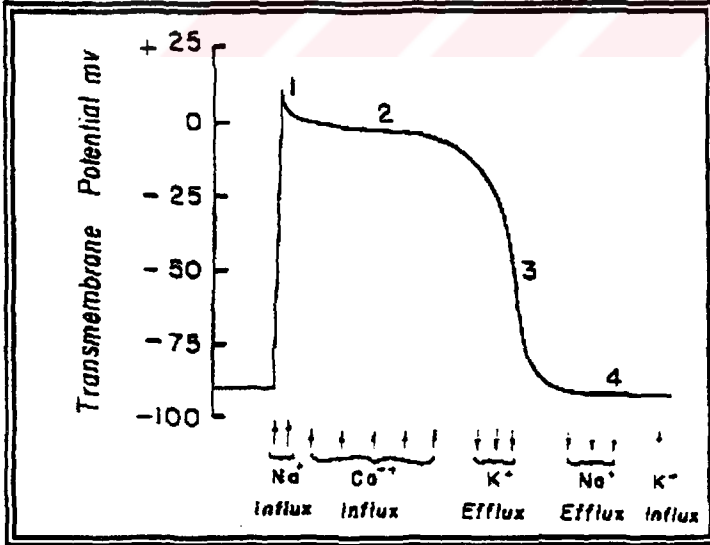
### Faz 2-Plato safhası

Bu safha voltaja duyarlı kanalların açılarak kalsiyumun hücre içine girmesi ile oluşur. Kasılma bu safhada hücre içine giren kalsiyum ve sarkoplasmik retikulumdan salgılanan kalsiyumun etkisi ile başlar. Kalbin SA düğüm ve AV düğüm gibi bazı bölümlerinde faz 0 da oluşan hızlı depolarizasyon özelliği zayıf veya yoktur. Aksiyon potansiyelinin başlaması ve yayılmasından bu yavaş faz sorumludur.

### Faz 3- Hızlı repolarizasyon

Kalsiyum kanallarının kapanması ve potasyum kanallarının açılması ile oluşur. Böylece istirahat membran potansiyeli sağlanır.

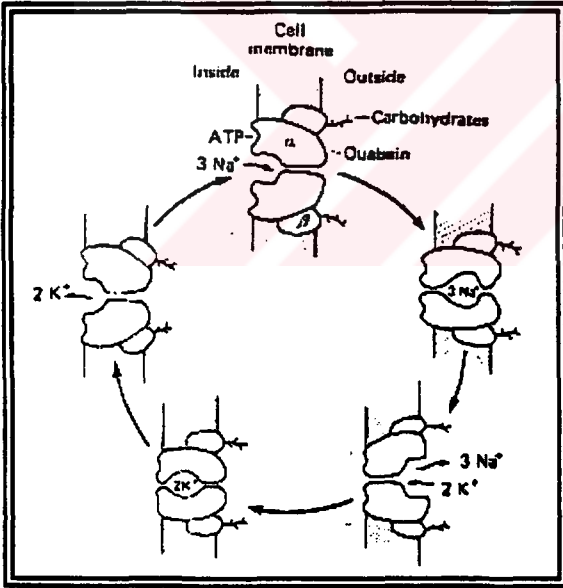
### Faz 4. Diyastolik aralık (11)



Şekil 2. İnsan myokardında aksiyon potansiyelinin yayılması.

Transmembran voltaj gradienti -90 dan - 60 düştüğünde hücre dışına doğru akım başlar ve + 20 da bu dışa akımdan sorumlu kanallar tümüyle aktive olur. Yapılan alışmalar voltaja bağımlı potasyum kanallarının açılmasının repolarizasyonun temel unsuru olduğunu göstermiştir (11).

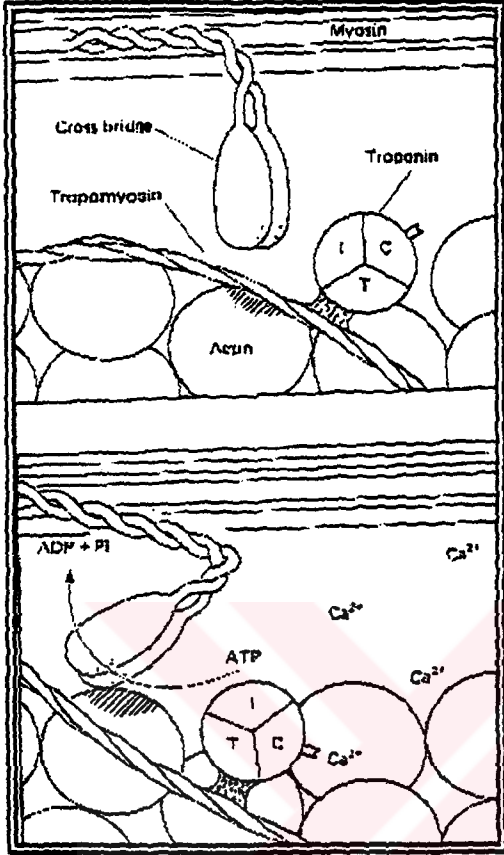
Hücre içine giren sodyumun dışarı atılması ve potasyumun içeri geri alınması enerji gerektiren bir mekanizma olan sodyum-potasyum pompası ile sağlanır (11). Sodyum-potasyum-ATPase enzimi yardımı ile 1 mol ATP hidrolize olur ve ortaya çıkan enerji ile 3 sodyum dışa pompalanır, 2 potasyum hücre içine alınır (şekil 3).



şekil 3: Sodyum-potasyum pompasının alışması.

Potasyum kardiyoplejisinin etki mekanizması Faz 0 düzeyindedir. Yüksek potasyum içeriği olan solüsyon verilmesi ile ekstrasellüler potasyum düzeyi normal değeri olan 5 mM/L' den 16 mM/L' ye yükselir. Böylece transmembran voltaj gradienti - 50 mV' a düşer. Bu düzeyde ise sodyum kanalları aktive olamayacağından içeriye doğru erken sodyum girişi olmaz, depolarizasyon ve kasılma gerçekleşemez (3). Buna karşın kalsiyum girişi ile karakterize Faz 2' de standart kardiyoplejiklerin bu etkisi tartışmalıdır (17). Bazı durumlarda normalde hızlı akım taşıma karakteri (Faz 0) ön planda olan Purkinje lifleri gibi dokular bu yavaş ileti sistemi ile uyarılabilme özelliklerini sürdürürler. Potasyum kardiyoplejisi sodyum girişi ile karakterli Faz 0' ı engellerken Faz 2 üzerine etkisizdir. Sonuç olarak kalpte yavaş amplitüdü elektrikselleştirir (3).

Depolarizasyonunun başlamasından hemen sonra kalp hücresinde kasılma başlar. Bu kasılma aksiyon potansiyel süresinin yaklaşık 1.5 katıdır. Kalsiyum eksitasyon-kontraksiyon mekanizmasında temel rolü oynar (şekil 4). Kalp hücre membranı depolarizasyonu hücre içinde transvers T sistemine yayılır. Depolarizasyonun Faz II evresinde hücre içine yoğun kalsiyum girişi olur. Bu kalsiyum akımı sarkoplasmik retikülumdan kalsiyum serbestleşmesini aktive eder. Sitozolde yüksek seviyeye ulaşan kalsiyum troponin C' ye bağlanır. Hücrede troponin-tropomyosin kompleksi aktin ve myosinin, dolayısıyla kasılmanın inhibisyonuna yol açan karaktere sahiptir. Troponin C' ye bağlanan kalsiyum bu kompleksde yapısal değişikliklere yol açar ve inhibe edici özellik ortadan kalkar. Aktin ve myosinin etkileşimi ile kasılma oluşur (11).



Şekil 4. Aktin-myosin etkileşmesi ile kasılmanın oluşması.

Relaksasyonu başlatan uyan tam olarak belli değildir. Fosfolamban tarafından denetlenen kalsiyum ATP-ase enzimi tarafından sarkoplasmik retikulumda kalsiyum yeniden toplanır. Sonuçta sitoplazmada kalsiyum düzeyinin düşmesi troponin C' ye kalsiyumun bağlantısını azaltır ve aktin-myosin etkileşmesi inhibe olur.

Hücrede tüm bu işlemlerin gerçekleştirilmesi için gerekli enerji ATP tarafından sağlanır. Kalp hücresinde gerekli enerjinin % 99' u aerobik glikolizle sağlanır. Bir mol glikozun bu yolla yıkılması sonucu net olarak

36 mol ATP açığa çıkar . Bu reaksiyonun gerçekleşmesinde temel rol oksijen varlığıdır. Normal koşullarda kalp hücresinin ATP gereksiniminin yalnızca % 1 i anaerobik yolla sağlanır. Hipoksik koşullarda bu oran %10' a ulaşabilir. Anaerobik glikolizisle 2 mol ATP yıkılması ile 4 mol ATP ortaya çıkar. Ancak tam anerobik koşullarda oluşan enerji ventrikül kontraksiyonlarına yetecek düzeye ulaşamaz. Oksijen ve substrat gereksiniminin karşılanamadığı bir ortamda kalbin çalışmasının sürmesi ise myokard hücrelerinde nekrozla sonuçlanır (18).

Kalp cerrahisi sonrasında myokard hücresinde nekroz global iskemi ile başlar ve genelde reperfüzyon injürisi ile tamamlanır. Aortun klampe edilmesinden hemen sonra intramyokardiyal pH azalmaya başlar. Mitokondride enerji kullanımı ile gerçekleşen oksidatif metabolizma, elektron transportu ve ATP oluşumu hızla azalır. Daha yetersiz bir yol olan anaerobik glikolizle bir miktar ATP oluşmaya devam eder. Laktat ve protonların birikimi ile intrasellüler asidoz artar. Bu gelişmeler hücre membranı hasarı ve dolayısıyla hücrede şişme, kalsiyum toplanması ve membran iyon transportunda hasara yol açar. Bu dönemde ultrastrüktürel bulgular glikojen granüllerinde azalma ve intrasellüler şişme ile sınırlıdır (18).

İskemi süresi uzadıkça daha çok serbest asit myosit içinde toplanır. İlk 15 dakikada başlayan hücre membran permeabilitesini kontrol yeteneğinin kaybı gittikçe şiddetlenir ve nonspesifik membran geçirgenliği artar. Adenozin, laktat ve diğer küçük moleküller hücre dışına çıkarken interstisyumda lenf toplanmaya başlar. Bu lenf içindeki

**makromoleküller daha küçük, ancak ozmotik olarak daha aktif metabolitlere dönüşerek hücrede şişme aşırı boyutlara ulaşır. Sellüler metabolizma ve ATP üretimi hemen tamamen durur, glikojen depoları tükenir. Glikoliz ve mitokondri fonksiyonları tamamen durunca hücrede otoliz başlar. Bundan sonra irreversibl myosit hasarı ve kontraktür oluşur (18).**

**Global iskemi sırasında myosit dışında endotelial hücreler ve ileti hücreleri de önemli derecede hasar görür. Özellikle iletide görevli hücrelerin geçici global iskemi sonrası toparlanmaları myosite oranla uzun sürer. Bunun tipik örneği cross-clamp kaldırılmasından hemen sonra pacemaker ile myosit kasılabilirken hala asistolünün devam etmesi ve 3-5 dakika sonra sinüs ritminin geri dönmesidir (1).**

## **TETRAETİLAMONYUM**

**Yakın zamanda potasyum kanallarının hücre fizyolojisindeki rolü kısmen de olsa anlaşılması ve bu kanalları inhibe edici maddeler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Heksametonyum benzeri ganglion bloke edici etkisi olan TEA' un aynı zamanda potasyum kanallarını bloke ettiğide gösterilmiştir. On yıl kadar önce benzer etkisi olan 4 aminopiridin ( 4 AP ) geliştirilmiştir (26).**

**Voltaja duyarlı potasyum kanallarını bloke edici etkileriyle bu iki ilaç membran repolarizasyon süresini önemli ölçüde artırırlar (11, 26). Dört AP'nin multipl skleroz, nöromusküler blokerlerin etkisinin giderilmesi ve myastenia gravis de kullanımına ilişkin deneysel ve nadir klinik çalışmalar sürmektedir. Bulantı ve konvülziyonlara yol açmaları klinik kullanımlarını güçleştirmektedir.**



## **MATERYEL VE METOD**

**Bu çalışmada kullanılan Langendorff perfüzyon sistemi ana hatlarıyla 3 grupta incelenebilir (şekil 5, resim 1).**

- a. Sıçan kalbinin bağlandığı kanül ve kasılmaları yazdırıcıya ileten ipek ve transdüser**
- b. Perfüzyonu yapılacak solüsyonların konduğu 2 kap**
- c. Sistemde dolaşan sıvının sıcaklığını ayarlayan ısı değiştirici ve bunun bağlantıları.**

**Perfüzyonu yapılacak sıvıları içeren kaplar kalp seviyesinden 85 cm yukarıda hazırlandı. Bu kaplar tüm sistemle birlikte kapalı, iç ısı 37°C de tutulan bir odacıkta bulunuyordu. Sıvıyı bu kaplardan sıçan koronerlerine taşıyan boruların etrafında da ısıyı istenilen sıcaklıkta sabit tutmak amacıyla sıcak su dolaşıyordu.**

**Cihaz birbirine paralel 2 sütun olarak hazırlandı. Her sütunda değişik bir solüsyon bulunuyordu. Deneydeki sıraya göre üçlü musluklar aracılığı ile istenilen solüsyon aort kanülünden sıçan koronerlerine verildi.**

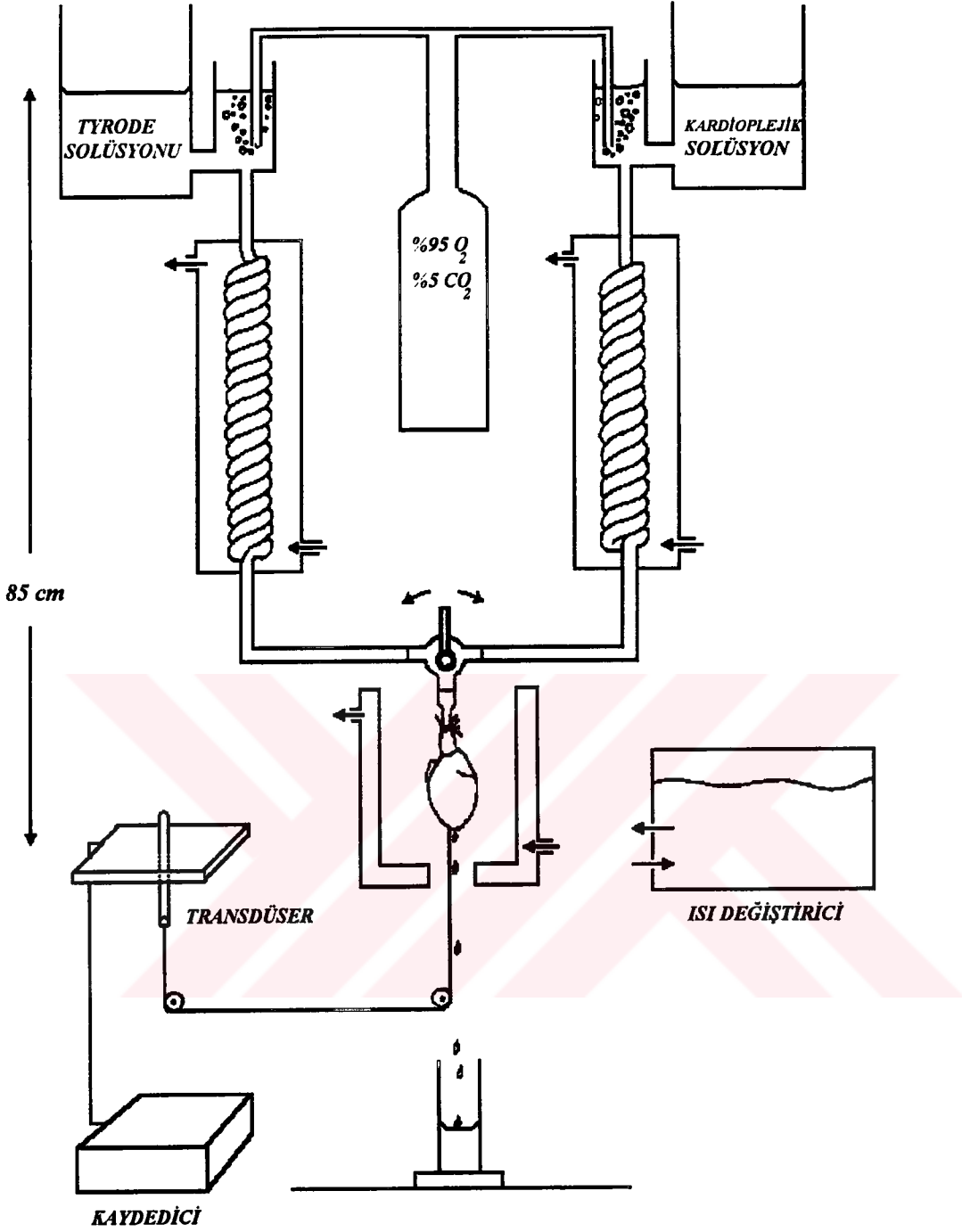
**Çalışma sırasında 3 solüsyon kullanıldı:**

- a. Tyrode solüsyonu**
- b. St.Thomas Hastanesi kardiyopleji solüsyonu**

**c. Tetraetil amonyum (TEA) eklenmiş St.Thomas Hastanesi solüsyonu**

**Bu solüsyonların tümü deney sabahında taze olarak hazırlandı. Eklenecek maddeler 0.1 mg hassasiyetinde Messner terazi ile tartıldı. Oldukça küçük çaplı olan sıçan koronerlerinde partikül embolisi önemli bir sorun oluşturduğundan tüm maddeler distile suda çözüldü ve 5 µm hassasiyette filtreden geçirildi.**





**ŞEKİL 5. LANGENDORFF PERFÜZYON CİHAZI**

İçeriği tablo 1 de gösterilmiş olan Tyrode solüsyonu eksize edilmiş kalplerin ilk takılmadan sonra stabilizasyon döneminde ve reperfüzyonda kullanıldı. St. Thomas Hastanesi solüsyonu ve TEA ile güçlendirilmiş St. Thomas Hastanesi solüsyonu çeşitli tiplerde kardiyopleji amacıyla kullanıldı (tablo 1).

mMol	Tyrode	Kardiyoplejik solüsyon	
		St. Thomas	TEA eklenmiş St. Thomas
NaCl	128	105	85
KCl	4.7	16	16
CaCl <sub>2</sub>		1.2	1.2
NaHCO <sub>3</sub>	20	10	10
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.36	-	-
MgCl <sub>2</sub>	1	16	16
Glucose	10	10	10
TEA	-	-	20

**Tablo 1: Çalışmada kullanılan solüsyonların içerikleri.**

A sütununda Tyrode solüsyonu, B sütununda St. Thomas Hastanesi solüsyonu veya TEA eklenmiş St. Thomas Hastanesi solüsyonu bulunuyordu. Her 2 kaptaki solüsyonada % 95 oksijen ve % 5 karbondioksit karışımı ile yukarıdan oksijenlendirildi. Kalbe ulaşan sıvıda elde edilen pO<sub>2</sub> değeri 600 mmHg civarında idi.

**Deneyler 3 temel grupta planlandı. Her grupta 12 olmak üzere toplam 36 sıçan kullanıldı. Birinci grupta 30 dk. devamlı kardiyopleji, ikinci grupta 3 dk. kardiyopleji sonrası 30 dk. global iskemi ve son grupta 3 dk. kardiyopleji sonrası 45 dk. global iskemi uygulandı.**

**Deneyle ilişkili tüm ön hazırlıklar tamamlandıktan sonra sıçanlar sert bir çubukla kafaya vurulan darbe ile öldürüldü. Eter gibi maddelerin kalbe depresif etkileri bulunduğu için kullanılmamasından kaçınıldı. Göbekten boyuna kadar yapılan insizyonla toraks açıldı. Henüz atmakta olan kalp, aortda en az 2 mm.' lik bir mesafe kalacak şekilde çıkartıldı. Önceden hazırlanmış olup buz içinde bekleyen +4°C' de, heparinlenmiş Tyrode solüsyonuna kondu. Bu sıvı içinde aort etrafındaki dokular temizlenip preparasyon tamamlandı ve ardından kalp Langendorff perfüzyon sistemine asıldı. Aort kanüle edilirken Tyrode solüsyonu akıtılarak aort kanülü içinde hava kalmamasına ve koronerlerde hava embolisine engel olundu. Kalbin eksize edilmesinden Langendorff' da retrograd perfüzyon başlamasına kadar geçen süre 60 sn. altında tutuldu. Hazırlama süresi 60 sn üstünde ise, çarpmakta olan kalpde mevcut enerji kaynakları tükenip hızla doku hasarı gelişeceğinden bu denekler çalışma dışı bırakıldı. Aortdan Langendorff kanülüne bağlanan kalp 4/0 ipekle tesbit edildi. Retrograd Tyrode solüsyonu ile perfüzyon devam ederken ventrikül kasılmalarının yazdırılması için kalbin apeksinden 4/0, 13 mm iğneli atravmatik ipek geçirildi (resim 2). Sabit ısıda tutulabilmesi için atriyal odanın kapakları kapatılıp kalp izole edildi (resim 3). Apeksdeki ipek bir makaradan geçirilerek transdüserle bağlandı. Transdüserin yazdırıcı ile bağlantısı sağlandı ve kontraksiyonların en iyi kaydedildiği gerginlik saptandı (resim 4).**

Apeksin altına konan ölçülü kap ile koroner sıvısı toplandı (şekil 5). Bu sıvı deneyin tüm periyodlarında ayrı olarak toplanarak koroner akım hesaplandı. Toplanan sıvı ardından buz içine konarak laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin kinaz (CK) tayini için laboratuvara götürüldü. Aynı gün enzim tayini yapıldı. Tüm deney süresince kontraksiyon amplitüdüleri kaydedildi.

## **DENEY GRUPLARI**

**Çalışma 36 sıçan üzerinde 3 grupta yapıldı:**

- a. 30 dakika devamlı kardiyopleji**
- b. 3 dakika kardiyopleji sonrası 30 dakika global iskemi**
- c. 3 dakika kardiyopleji sonrası 45 dakika global iskemi**

## **OTUZ DAKİKA DEVAMLIL KARDİYOPLEJİ**

Bu grupta normotermik devamlı kardiyopleji tekniğinde TEA 'un rolü araştırıldı. İlk 6 sıçana Tyrode solüsyonu ile 15 dk. stabilizasyon uygulandıktan sonra 30 dk. St. Thomas Hastanesi solüsyonu devamlı verildi. Arrest dönemi sonrası 37°C de oksijenlendirilmiş Tyrode ile reperfüzyon yapıldı. Tüm deney boyunca kalp kasılmaları kaydedildi. Stabilizasyon döneminde, arrest sırasında her 10 dakikada bir ve reperfüzyonda olmak üzere 5 kez koroner akım ve enzim tayinleri yapıldı. Bu denekler devamlı kardiyopleji tekniğinin kontrol grubu kabul edildi. Diğer 6 sıçana ise kardiyopleji amacıyla TEA eklenmiş St. Thomas Hastanesi solüsyonu 30 dk. süresince verildi. Bu grupta da deneyin planlanması aynı idi.

## **ÜÇ DAKİKA KARDİYOPLEJİ VE 30 DAKİKA İSKEMİK ARREST**

**Bu grupta 6 sıçana yine Tyrode solüsyonu ile 15 dk. stabilizasyon uygulandıktan sonra 37°C ısıdaki St. Thomas hastanesi solüsyonu 3 dk. verildi. Ardından 30 dk. iskemik arrest uygulandı ve bu grup kontrol kabul edildi. Altı sıçana TEA ile güçlendirilmiş St. Thomas Hastanesi solüsyonu yine 3 dk. verildi ve 30 dk. iskemik arrest uygulandı. Bu grupta 30 dk. global iskemi sırasında koroner perfüzyon olmadığından, stabilizasyon ve reperfüzyon dönemlerinde olmak üzere 2 kez koroner kan akımı ve enzim tayini yapıldı. Arrest sonrası Tyrode ile reperfüzyon yapıldı.**

## **ÜÇ DAKİKA KARDİYOPLEJİ VE 45 DAKİKA İSKEMİK ARREST**

**Bu son çalışma grubunda ilk 6 kalbe 3 dk. St. Thomas Hastanesi solüsyonu ile kardiyopleji sonrası 30 dk. yerine 45 dk. global iskemi uygulandı ve kontrol değerleri elde edildi. Ardından diğer 6 kalbe TEA ile güçlendirilmiş St. Thomas Hastanesi solüsyonu verildi ve 45 dk. iskemik arrest yapıldı.**

## **ARAŞTIRILAN PARAMETRELER**

### **a. Kontraksiyon amplitüdlerinin ölçülmesi**

**Sol ventrikül apeksinden geçirilen 4/0 bir ipek, makara sisteminden geçirilip Gould FT 03 transdüserle bağlandı. Transdüser Grass model**

5 polygraph'a bağlanıp kontraksiyonlar kaydedildi ve 0.25 mm/sn hassasiyette, 0.2 mV/sn hızla ölçümler kaydedildi (resim 5, 6, 7, 8).

**b. Koroner akım ölçülmesi**

Kalbin altına ölçülü bir kap kondu. Aortdan koroner sinüse geçip oradan sağ atrium yoluyla dışarı boşalan koroner akım ölçüldü. Bu değerler enzim hesaplamalarında kullanıldı.

**c. LDH ve CK enzimleri**

Doku hasarı göstergesi olan bu enzimler çalışma boyunca I. deney grubunda 5, diğer 2 grupta 2 safhada bakıldı. Örnekler buzlu su içinde bekletildi ve aynı gün Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Merkez Laboratuvarında ölçüm yapıldı. Tüm ölçümler Hitachi System 717 Automated Analyser ile yapıldı. Çalışmada Lactate Dehydrogenase EC 1.1.1.27 (Boehringer Mannheim GmbH) ve Creatine Kinase EC 2.7.3.2 (Boehringer Mannheim GmbH) kitleri kullanıldı. Elde edilen değerler İÜ/dk/gr kuru kalp ağırlığı olarak belirtildi.

**İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Çalışmada elde edilen verilerin ortalaması ve standart hatası hesaplandı. İstatiksel incelemede Student t testi uygulandı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Otuz dk. devamlı kardiyopleji uygulanan sıçanlarda kontrol ve TEA gruplarında elde edilen sonuçlar tablo 2 de gösterilmiştir. İki grup arasında LDH düzeylerinde anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Buna karşın CK değerleri irdelendiğinde kontrole göre anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0.05$ ) (tablo 3).

		0	0-10dk	10-20dk	20-30dk	30-40dk
KONTROL 30 dk.	Ortalama	0.17	0.21	0.17	0.17	0.21
	St. hata	0.04	0.05	0.05	0.05	0.06
TEA 30 dk. (DEVAMLI)	Ortalama	0.1	0.23	0.17	0.12	0.11
	St. hata	0.04	0.03	0.02	0.02	0.03
p						

Tablo 2. 30 dk. devamlı kardiyopleji grubu, LDH değerleri.

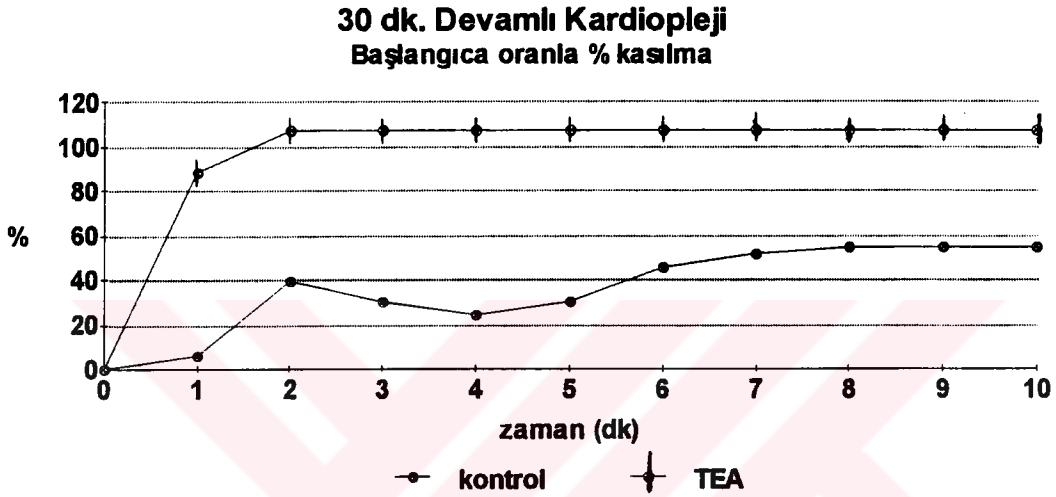
		0	0-10dk	10-20dk	20-30dk	30-40dk
KONTROL 30 dk.	Ortalama	0.03	0.05	0.12	0.33	0.61
	St. hata	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03
TEA 30 dk. (DEVAMLI)	Ortalama	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04
	St. hata	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02
p				$p < 0.01$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

Tablo 3. 30 dk. devamlı kardiyopleji grubu, CK değerleri.

Kasılma değerlerinde TEA grubunda kontrole oranla 2, 4 ve 6. dakikalarda ( $p < 0.001$ ) ve 8, 10. dakikalarda ( $p < 0.01$ ) anlamlı farklılık saptanmıştır (tablo 4, grafik 1).

		0	2. dk.	4. dk.	6. dk.	8. dk.	10. dk.
KONTROL	Ortalama	0	39.39	24.24	45.45	54.55	54.55
	St. hata	0	7.2	4.62	12.73	14.77	14.77
TEA 30 (DEVAMLI)	Ortalama	0	88.51	107.32	107.32	107.32	107.32
	St. hata	0	4.8	3.53	3.53	3.53	3.53
P			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.01	p<0.01

Tablo 4. 30 dk. devamlı kardiyopleji kasılma değerleri.



Grafik 1. Kontrol ve TEA gruplarında kasılma grafikleri.

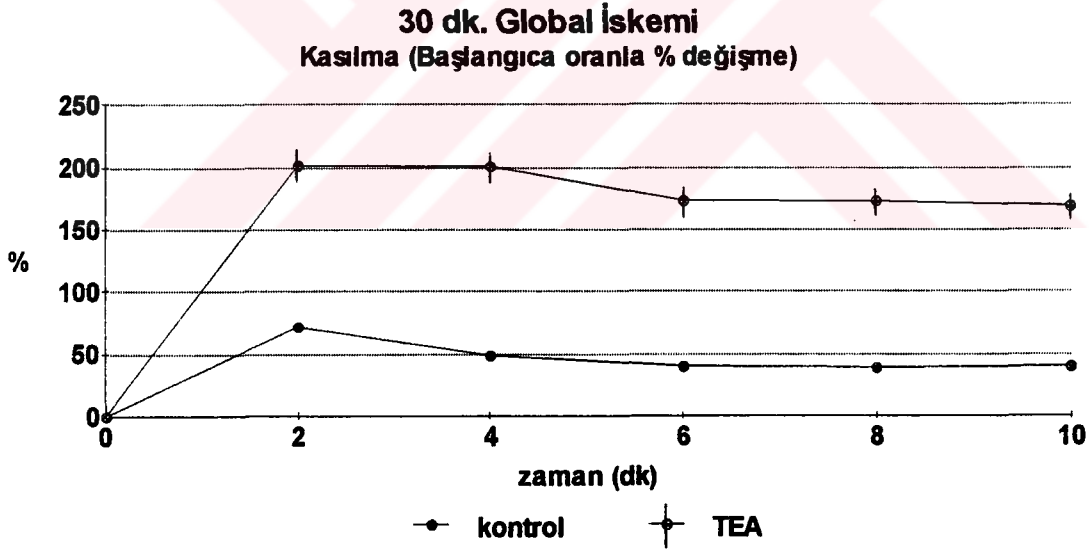
Üç dk. kardiyopleji sonrası 30 dk. global iskemi uygulanan grupta LDH ve CK değerlerinde kontrol ve TEA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir (tablo 5). Buna karşın TEA grubunda kontrole oranla kasılma amplitütleri çok daha yüksek olup 2,4,6,8, ve 10. dakikalarda bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001) (tablo 6, grafik 2).

		LDH		CK	
		A	B	A	B
KONTROL 30 DK.	Ortalama	0.21	1.18	0.13	0.49
	St. hata	0.07	0.37	0.03	0.26
TEA 30 DK.	Ortalama	0.56	1.72	0.07	0.84
	St. hata	0.14	0.34	0.02	0.16
p					

Tablo 5. 30 dk. global iskemi grubunda enzim değerleri.

		0	2. dk.	4. dk.	6. dk.	8. dk.	10. dk.
KONTROL	Ortalama	0	71.5	48.4	39.7	38.8	39.7
	St. hata	0	8.5	3.7	4.2	2.6	3.8
TEA 30 DK.	Ortalama	0	201.3	200.6	172.8	172.7	168.9
	St. hata	0	9.6	10.1	8.7	6.8	7.9
p			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

Tablo 6. 30 dk. global iskemi, kasılma değerleri.



Grafik 2. 30 dk. global iskemi grubunda kasılma grafiği.

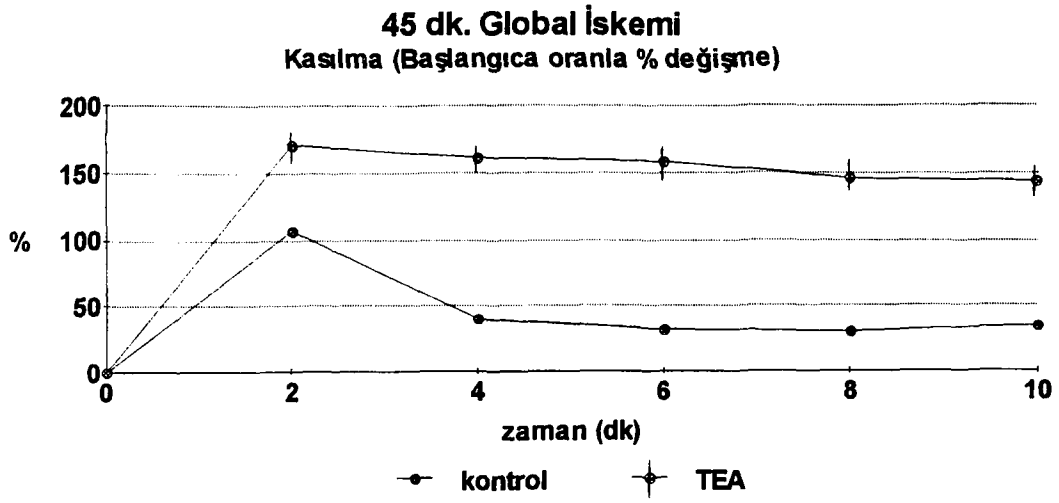
Son çalışma grubunda 3 dk. kardiyopleji sonrası 45 dk. global iskemi uygulanmıştır. Bu grupta kontrole oranla TEA uygulanan kalplerde LDH ve CK salınımı anlamlı ölçüde azdır ( $p<0.05$ ) (tablo 7). Kasılma amplitütleri ise TEA grubunda 2, 4, 6, 8, ve 10. dakikalarda anlamlı olarak kontrole oranla daha yüksektir (tablo 8, grafik 3).

		LDH		CK	
		A	B	A	B
KONTROL	Ortalama	1.45	8.97	0.16	0.85
	St. hata	0.41	2.71	0.04	0.23
TEA 45 DK.	Ortalama	0.44	1.5	0.08	0.24
	St. hata	1.04	0.81	0.03	0.11
p		p<0.05		p<0.05	

Tablo 7. 45 dk. global iskemi grubunda enzim değerleri.

		0	2. dk.	4. dk.	6. dk.	8. dk.	10. dk.
KONTROL	Ortalama	0	106.4	40.5	31.7	30.3	34.3
	St. hata	0	9.2	3.1	2.6	2.9	3.4
TEA 45 DK.	Ortalama	0	171	160.9	158.1	146.1	143.8
	St. hata	0	8.7	6.8	5.9	4.8	5.2
p			p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

Tablo 8. 45 dk. global iskemi, kasılma değerleri.



**Grafik 3. 45 dk. global iskemi grubunda kasılma grafiği.**



## TARTIŞMA

1970'li yıllardan sonra potasyum kardiyoplejisi kalp cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaya başlandı ve gerek morbidite, gerek mortalite oranlarında önemli düşüşler gözlemlendi. Buna karşın ideal denebilecek özellikler taşıyan bir kardiyoplejik solüsyon henüz geliştirilememiştir. Batı ülkelerinde son yıllarda akut eklem romatizmasının çok nadir görülmesi nedeniyle ameliyata giden kapak hastalarında düşüş başlamış ve erişkin kalp operasyonlarının çoğu koroner arter cerrahisi haline gelmiştir. Koroner arter hastalarının basit olanları medikal tedavi veya perkütan transluminal anjioplasti ile tedavi edilmekte ve cerrahi için sıklıkla 3 damar hastası, yaşlı ve ventrikülü bozuk hastalar gelmektedir. Diğer taraftan kompleks konjenital kalp operasyonları daha çok yapılmaya başlanmıştır. Bu vakalarda cross-clamp daha uzun sürmekte ve daha iyi korunma istenmektedir. Ayrıca son 10 yılda kalp transplantasyonu eski dönemlere oranla daha sık ve yüksek başarı ile yapılmaktadır. Donör sayısındaki yetersizlik nedeniyle uzak mesafelerden kalp getirilmekte ve bu daha uzun süre koruyucu yöntemler gerektirmektedir. Bu nedenlerden dolayı kardiyoplejik solüsyonlar üzerine deneysel ve klinik araştırmalar yoğun olarak sürmektedir.

Teorik olarak pek çok maddenin eklenmesi ile kardiyoplejik solüsyonların etkinlikleri artırılabilir. Bir maddenin myokard korunmasında rolünü araştırmak için başlangıç deney hayvanı olarak sıçanlar tercih edilmektedir. Kolay üreyebilen, ortam koşullarına oldukça

dayanıklı olan bu hayvanın kalbi Langendorff perfüzyon sisteminde çalıştırılmakta ve kardiyoplejiklerin ön çalışmaları yapılabilmektedir (10). Langendorff sisteminde kobay ve hamster gibi deneklerle de çalışılabilmekte ancak bunların maliyeti sıçana oranla 4-5 kat fazla olmaktadır. Bu perfüzyon sisteminde kalp vücuttan tamamen izole olduğundan canlı dokudaki hormon, kimyasal mediatörler gibi pek çok madde işe karışmamakta ve yalnızca etkisi araştırılan maddeye yönelik çalışmalar yapılabilmektedir. Bu deneylerde anlamlı sonuçlar elde edilirse köpek, domuz gibi hayvanlarda kardiyopulmoner by-pass altında çalışılmakta ve en son aşama olarak insan çalışmalarına başlanabilmektedir.

Biz bu çalışmayı Langendorff perfüzyon sisteminde planladık. Steinberg ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada glukoz eklenmiş ve oksijenlenmiş kardiyoplejik solüsyonla yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin daha iyi korunduğunu bildirmişlerdir (28). Bu nedenle bizde sıçan myokardlarını daha iyi koruyabilmek için Thyrode ve kardiyoplejik solüsyonları tam olarak oksijenledik ve glukoz ekledik.

St. Thomas Hastanesi solüsyonu günümüzde en yaygın kullanılan kristaloid kardiyoplejik solüsyondur (18). Cross-clamp süresi 60 dk. altında olan vakalarda oldukça iyi koruma sağlamaktadır. Buna karşın uzun süren vakalarda postoperatif düşük kalp debisi gibi komplikasyonların sık görülmesi nedeniyle özellikle son 10 yılda Buckberg ve arkadaşları potasyumlu kan kardiyoplejisini popüler hale getirmişler ve kristaloid kardiyoplejiye oranla daha iyi myokard korunması sağlandığını bildirmişlerdir (8). Oksijen ve hücre

metabolizması için gerekli olan çeşitli maddeleri içermesi nedeniyle kan kardiyoplejisi ile 2 saate kadar süren vakalarda bile yüksek enerjili fosfatların daha iyi korunduğu bilinmektedir. Kan kardiyoplejisinin bir dezavantajı ise hipotermik koşullarda oksijen-hemoglobin affinitesinin artması ve eritrositlerden oksijenin serbestleşememesidir (15). Bu nedenle kan kardiyoplejisinin de optimal olmadığı düşünülmektedir.

Kalp cerrahisinde myokard hasarının arrest süresinde değil reperfüzyonda daha çok olduğunun saptanması sonrası bu injurinin nedeni araştırılmıştır. Serbest oksijen radikallerinin reperfüzyon injürisinde önemli bir rolü olduğu bulunmuştur. Bu serbest radikallerin oluşumu 3 bölgede gerçekleşebilir:

- a. Mitokondride elektron transport sistemi
- b. Endotelial hücrelerden köken alan ksantin oksidaz ve ksantin dehidrogenaz
- c. Nötrofiller

İskemik hücrede ani oluşan reoksijenasyon ile membranda poliansatüre lipidlerin peroksidasyonu sonucu permeabilitenin arttığı ve içeriye ani kalsiyum girişi ile hasar olduğu düşünülen mekanizmadır (2). Oluşan önemli oksijen metabolitleri süperoksit anyon, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksittir. Bu radikallerin oluşturduğu hasarı ise süperoksit dismutaz , katalaz ve allopürinol gidermektedir (31) . Özellikle allopürinölün myokard korunmasındaki rolü deneysel çalışmalarla ortaya konmuş ve klinik uygulaması ile ilgili çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (25 ,6, 30, 7).



**Kardiyopleji çalışmalarında son zamanlarda ilgi çeken diğer bir konu glutamat gibi bazı aminoasitlerin kullanılmasıdır. Bu maddelerin eklenmesi ile global iskemi sırasında kullanılacak enerji kaynaklarının arttığı bildirilmektedir ( 21).**

**Reperfüzyon injurisinde kalsiyumun hücre içine girişinin rolü anlaşılmış ve kalsiyum kanal blokerleri de son 10 yıldır sürdürülen araştırmalar sonrası çeşitli serilerde kullanılmaya başlanmıştır (22). Oluşturdukları negatif inotropik etki rutin kullanımlarını engellemektedir.**

**Biz bu deneysel çalışmada potasyum kanallarının reversibl blokajının myokard korunmasındaki rolünü araştırdık. Potasyum kardiyoplejisinin hücre düzeyinde etki mekanizmasını incelerken son birkaç yıldır önemi ortaya çıkan potasyum kanalların bloke edilmesinin hücre depolarizasyon-repolarizasyon sürecinde etkili olabileceğini düşündük. TEA ve 4 AP adlı iki ilacın bu kanalları spesifik olarak bloke ettiğini ve sinir fizyolojisinde bu amaçla kullanıldığını gözledik. Buna karşın yaptığımız literatür taramasında her 2 ilacında herhangi bir kardiyopleji çalışmasında şu ana dek kullanılmadığını gördük. Bu nedenle öncelikle ideal doz çalışmaları yaptık ve 20 mM/lit dozunda TEA ile tatmin edici ön sonuçlar aldık. 4 AP ile yaptığımız pek çok denemeye karşın kalpler iyi durmadı veya yeniden çalışmadı. Bu nedenle çalışmayı TEA'a yönelttik.**

**TEA tek başına kullanıldığında kalbi durdurmadı. Bu nedenle bu ilacın günümüzde en sık kullanılan kardiyoplejik olan St. Thomas Hastanesi solüsyonuna eklenmesi ile elde edilen myokard korunma düzeyi**

araştırıldı. Bu tür deneysel araştırmalarda Langendorff perfüzyon sistemiyle, izole sıçan kalplerinde ve genellikle normotermik veya hipotermik koşullarda 30 ve 45 dk. kardiyak arrest ile çalışıldığını gözledik. Biz de çalışmada 30 dk. devamlı kardiopleji, 3 dk. kardiopleji ardından 30 ve 45 dk. global iskemi grupları oluşturarak sonuçları irdeledik.

30 dk. devamlı kardiopleji uyguladığımız grupta TEA eklenmiş St. Thomas Hastanesi solüsyonu ile kontrol grubuna oranla daha iyi kasılma ve daha az CK salınımı gözledik. Bu iki parametredeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.01$ ). LDH düzeyi ise gruplar arasında anlamlı ölçüde farklı değildi. Üç dk. kardiopleji sonrası 30 dk. global iskemi uyguladığımız kalplerde ise TEA eklenmiş St. Thomas Hastanesi solüsyonu ile reperfüzyonda kontraksiyon amplitüdü daha iyi idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ). Ancak bu iki grupta doku yıkım enzimleri (CPK, LDH) arasındaki fark gruplar arasında anlamlı ölçüde farklı değildi. Kırkbeş dk. global iskemi uygulanan grupta ise CK ve LDH salınımları TEA uygulanan sıçanlarda anlamlı derecede azdı ( $p<0.05$ ). Kasılma amplitütleri ise TEA grubunda deneyin 2. dakikasında ( $p<0.01$ ) ve diğer aşamalarında ( $p<0.001$ ) anlamlı olarak üstündü.

Çalışmanın erken dönemlerinde TEA eklediğimiz grupta reperfüzyon döneminde her 3 deney grubunda da daha iyi kasılma sağlanmasını reperfüzyon injürisini engellemeye bağladık. Reperfüzyon injürisinde temel etmenin kalsiyum kanallarının açılması ve hücrede aşırı kalsiyum birikimi olduğu bilinmektedir (2). Yaptığımız incelemede potasyum kanallarının kalsiyum kanallarından farklı olduğunu ve reperfüzyonda

oluşan membran yapısal değişikliklerinin yalnızca bir grup kanalın bloke edilmesi ile giderilemeyeceğini düşündük.

Yüksek potasyum içeriği olan kardiyoplejik solüsyonlar temelde hücre depolarizasyonunun Faz 0 düzeyinde hızlı sodyum girişini engeller. Ancak özellikle iskemik koşullarda genelde hızlı iletim karakteri gösteren Purkinje lifleri gibi bazı kalp hücrelerinin yavaş ileti taşıyabileceği de gösterilmiştir. Bu ise hücre fonksiyonları ve enerji kullanımının devam ettiği anlamındadır. Landymore ve arkadaşları kardiyoplejik arrest sırasında düşük amplitüdü elektriksel aktivitenin ve dolayısıyla enerji kullanımının sürdüğünü göstermişlerdir (20). Depolarizasyon sürecinin bu önemli 2 fazında tamamlandığı son nokta ise potasyuma geçirgenliğin artması ve repolarizasyondur. Elimizdeki bilgiler ışığında TEA'un potasyuma hassas kanalların tıkanması ile hücrede repolarizasyonunu engellediğini düşünüyoruz. Sonuçta hücre repolarize olamadığından doğal olarak yeni bir aksiyon potansiyeli yaratılamayacak ve tam kardiyoplejik arrestte kalacaktır. Böylece gerek hızlı (Faz 0), gerek yavaş (Faz 2) depolarizasyon gerçekleşmeyecek ve enerji kullanımı en alt düzeyde kalacaktır. Biz bu mekanizma ile TEA eklenmesi ile daha iyi myokard korunması sağlandığını düşünüyoruz. Çalışmamızda kontraksiyon amplitütleri TEA uygulanan tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olarak kontrol gruplarından yüksekti. Otuz dk. devamlı kardiyopleji ve 3 dk. kardiyopleji sonrası 45 dk global iskemi uyguladığımız gruplarda enzim düzeyleri TEA gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü. Otuz dakika global iskemi grubunda böylesine bir farklılık oluşmamasını mevcut bilgiler ışığında açıklayamıyoruz.

**İlgimizi çeken diğere bir gözlem ise prokain ile ilgilidir. Özellikle Avrupa ülkelerinde kardiyoplejik solüsyonlara eklenen bu maddenin iki temel kalp cerrahisi kitabında etki mekanizması membran stabilizasyonunun sağlanması (17) ve sodyum kanallarının tıkanması ile birlikte kalsiyumun hücre içine girişinin engellenmesi olarak bildirilmektedir (27). Prokainin az bilinen diğere bir etkisi sodyuma ek olarak potasyum kanallarını da bloke etmesidir (4) ve belki de bu ilacın tam olarak ortaya konulamamış etki mekanizması potasyum kanallarının blokajı ile ilişkilidir. Bu bulguda bizim elde ettiğimiz sonuçları destekler niteliktedir.**



## SONUÇ

Langendorff perfüzyon sistemi kullanılarak izole sıçan kalpleri üzerinde ve normotermik koşullarda yapılan bu deneysel çalışmada potasyum kanallarının TEA ile tıkanması sonucu tüm çalışma gruplarında kasılma amplitütlerinde kontrole oranla daha iyi korunma sağlanmıştır. Otuz dk. devamlı kardiopleji ve 45 dk. global iskemi gruplarında doku yıkım enzimlerinde kontrol gruplarına oranla daha az salınım saptanmıştır. Ancak 30 dk. global iskemi grubunda enzim düzeyleri açısından bir fark gösterilememiştir. Bu ön çalışmanın verileri ışığında daha değişik ısı ve hayvan modellerinde TEA' un etkisinin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğine inanıyoruz.

## **ÖZET**

**Bu çalışmada günümüzde kalp cerrahisinde en yaygın kullanım alanı bulan kristaloid kardioplejik olan St. Thomas Hastanesi solüsyonuna potasyum kanal blokeri tetraetil amonyum (TEA) eklenmiş ve myokard korunmasındaki rolü araştırılmıştır.**

**Çalışma Wistar türü 36 sıçan kullanılarak 3 grupta yapılmıştır. İlk grupta 6 sıçana standart St. Thomas hastanesi solüsyonu ile 30 dk. devamlı kardiopleji uygulanmış ve kontrol grubu kabul edilmiştir. Diğer 6 sıçana TEA ile güçlendirilmiş St. Thomas solüsyonu uygulanmıştır. İkinci grupta 6 sıçana standart St. Thomas solüsyonu ile 3 dk. kardiopleji uygulanmış ve ardından aort 30 dk. süresince klampe edilerek global iskemi uygulanmıştır. Bu grup kontrol kabul edilip diğer 6 sıçana TEA eklenmiş St. Thomas solüsyonu uygulanmıştır. Son çalışma grubuna 2. gruptan farklı olarak 30 dk. yerine 45 dk. global iskemi uygulanmıştır.**

**Deneyler sırasında kasılma amplitütleri izlenmiş ve koroner perfüzyon sıvısında LDH ve CK ölçümleri yapılmıştır. Student t testi ile istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.**

**TEA eklenmiş St. Thomas Hastanesi solüsyonu uygulanan tüm kalplerde kasılma amplitütleri kontrole oranla anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Otuz dk. devamlı kardiopleji ve 3 dk. global iskemi sonrası**

**45 dk. global iskemi uygulanan kalplerde, TEA grubunda anlamlı ölçüde az doku yıkım enzimi salınımı gözlenmiştir.**

**Bu ön çalışmanın sonuçları ışığında St. Thomas Hastanesi solüsyonuna TEA eklenerek potasyum kanallarının tıkanması ile daha iyi bir myokard korunması sağlandığı düşünülmektedir. Değişik hayvan , doz ve ısı modellerinde yapılacak yeni deneylerle bu ilacın etkisinin ayrıntılı olarak araştırılması gerektiğine inanıyoruz.**



## LITERATÜR

1. Baerman JM, Kirsh MM, de Buitleur M, Hyatt L, Juni JE, Pitt B, Morady F: Natural History and determinants of conduction defects following coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 44: 150-153, 1987.
2. Bando CA, Tago M, Teramoto S: Prevention of free radical-induced myocardial injury by allopurinol. Experimental study in cardiac preservation and transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95: 465-473, 1988.
3. Bigger JT: The electrical activity of the heart. In: *The Heart*. ed. by Hurst JW. New York: McGraw-Hill, 1990, pp 77-90.
4. Boyle JP, Davies JM, Foster RW, Good DM, Kennedy I, Small RC: Spasmogen activation in guinea pig isolated trachealis: Involvement of membrane potassium channels and consequences of potassium channel blockage. *Br. J. Pharmacol* 93: 319-330, 1988.
5. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG: Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 16 :241-260, 1977.
6. Chambers DJ, Braimbridge MV, Hearse DJ: Free radicals and cardioplegia: Allopurinol and oxypurinol reduce myocardial injury following ischemic arrest. *Ann Thoracic Surg* 44: 291-297, 1987.
7. Emerit I, Fabiani JN, Ponzio O, Murday A, Lunel F, Carpentier A: Clastrogenic factor in ischemia-reperfusion injury during open heart surgery: Protective effect of allopurinol . *Ann Thorac Surg* 46(6): 619-624, 1988.



8. Follette D, Klaus F, Becker H, Steed D, Mulder DG, Buckberg DG: Superiority of blood cardioplegia over asanguinous cardioplegia: Experimental and clinical study. *Circulation* 60 (suppl II); II-36, 1979.
9. Freedman BM, Pasque MK, Pellom GL, Deaton DW, Frame JR, Wechsler AS: Effects of delay in administration of potassium cardioplegia to the isolated rat heart. *Ann Thorac Surg* 37: 309-312, 1984.
10. Galinanes M, Hearse DJ: Assessment of ischemic injury and protective interventions. The Langendorff versus the working rat heart preparations. *J Cardiol Vol 6 No 2* : 65-69, 1990.
11. Ganong WF: *Review of Medical Physiology*. New York: Appleton and Lange Company, 1991, pp 1-56.
12. Gay WA, Ebert PA: Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium induced cardioplegia. *Surgery* 74: 284-290, 1973.
13. Gibbon JH: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. In: *Recent Advances in Cardiovascular Physiology and Surgery*. Minneapolis: University of Minnesota, 1953, pp 107-113.
14. Hultgren HN, Miyagawa M, Buch W, Angel WW: Ischemic myocardial injury during cardiopulmonary by-pass surgery. *Am Heart J* 85: 167-176, 1973.
15. Johnson DL, Greene PS, Gott VL, Gardner TJ: New pluronon free perfluorocarbon cardioplegia improves myocardial oxygenation. *Circulation* 78 (suppl III): III-153-III-157, 1988.
16. Jynge P, Hearse DJ, Braimbridge MV: Protection of the ischemic myocardium : volume-duration relationships and the efficacy of myocardial infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76: 698-705, 1978.

17. Kirklin- Barrat-Boyes: Myocardial protection during cardiac surgery with cardiopulmonary by-pass. Cardiac Surgery. I. Edition, New York: Wiley Medical Publication, 1986, pp 83-108.
18. Kirklin- Barrat-Boyes: Cardiac Surgery. II. Edition. New York: Churchill Livingstone, 1993, pp 129-166.
19. Kirsch V, Rodewald G, Kalmar P. Induced ischemic arrest: clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. J Thoracic Cardiovasc Surg 63: 121-130, 1972.
20. Landymore RW, Marble AE, MacAulay MA, Li QY, Fris J :Oxygenated cardioplegia ameliorates the adverse effects of small amplitude electrical recording of activity on myocardial metabolic and functional recovery. Eur J Cardiothoracic Surg 5 (1): 37-40, 1991.
21. Lazar HL, Yang XM, Rivers S, Stockwell D, Shemin RJ. Superiority of substrate enhancement over oxygen free radical scavengers during extended periods of cold storage for cardiac transplantation. Surgery 108(2): 423-429, 1990.
22. Melendez FJ, Gharagozloo F, Sun SC, Benfell CA, Austin RE, Shemin RJ. Effects of diltiazem cardioplegia on global function, segmental contractility and the area of necrosis after acute coronary artery occlusion and surgical reperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 95 (4): 613-617, 1988.
23. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JBE: Elective cardiac arrest. Preliminary communication. Lancet 2: 21- 22 ,1955.
24. Najafi H, Henson D, Dye WS, Javid H, Hunter JA, Callaghan R, Eisenstein R, Julian OC: Left ventricular hemorrhagic necrosis. Ann Thoracic Surg 7: 550- 561 ,1969.

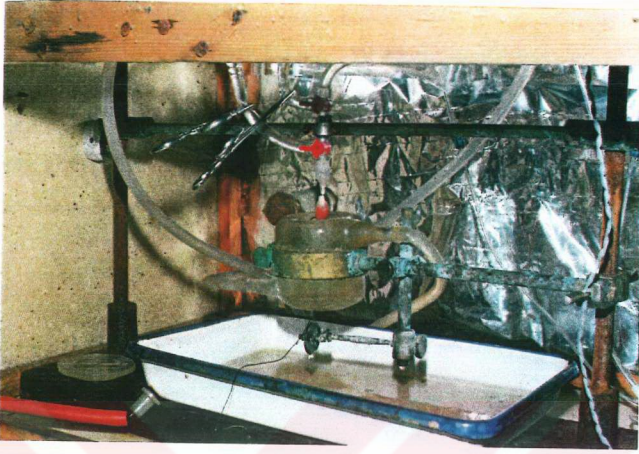
25. Quayumi AK, Jamieson WR, Godin DV, Lam S, Ko KM: Response to allopurinol pretreatment in a swine model of heart - lung transplantation. *J Invest Surg* 3(4): 331-340. 1990.
26. Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*. II. Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1991, pp 309-345.
27. Rankin JS, Sabiston DC: Physiology of coronary blood flow, myocardial function, and intraoperative myocardial protection. In: *Surgery of the Chest*. vol 2, ed. by Sabiston DC. 5. Edition, Philadelphia: W.B Saunders Company, 1990 pp 1635-1655.
28. Steinberg JB, Doherty NE, Munfach NA, Geffin GA, Titus JS, Hoaglin DC, Denenberg AG, Dagget WM. : Oxygenated cardioplegia: The metabolic and functional effects of glucose and insulin. *Ann Thorac Surg* 51: 620-629, 1991.
29. Taber RE, Morales AR, Fine G: Myocardial necrosis and the postoperative low-cardiac-output syndrome. *Ann Thorac Surg* 4: 12-28, 1967.
30. Tarhan S: Myocardial preservation, In: *Cardiovascular anesthesia and postoperative care*. ed. by Tarhan S. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1982 pp. 303-314.
31. Tayabashi CA, Suziki CA, Nagamine S, Ito Y, Sekino Y, Mohri H: A clinical trial of allopurinol (Zycloric) for myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 (4): 713-718, 1991.
32. Zweng TN, Lynch MJ, Bove EL, Fox MH, Lannettoni MD, Bolling SF, Gallagher PH: Recovery of the neonatal heart after normothermic ischemia. Effect of oxygen catalase. *J Thorac Cardiovasc* 101: 326-336, 1991.



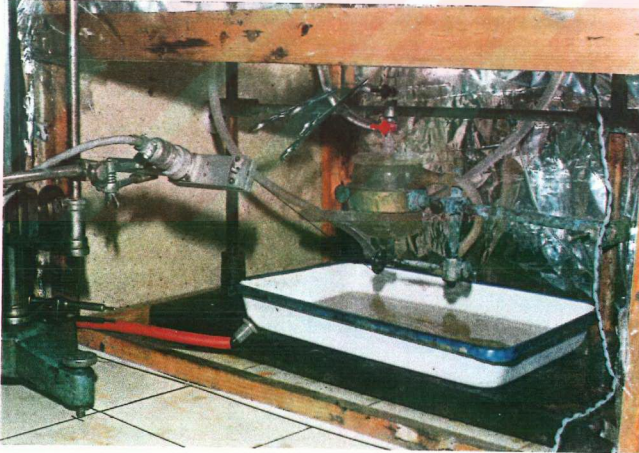
**Resim 1. Çalışmanın yapıldığı sistem: a. Solda kasılma amplitütlerinin kaydedildiği çok kanallı yazdırıcı b. Ortada transdüser c. Sağda ısı yalıtımı amacıyla etrafı kapatılmış Langendorff perfüzyon sistemi.**



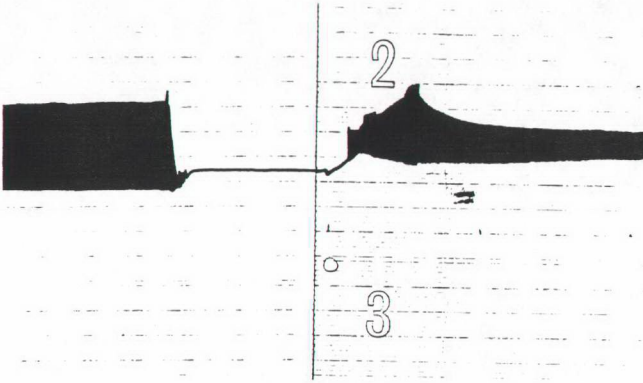
**Resim 2. Eksize edildikten sonra aortdan Langendorff perfüzyon sistemine asılmış ve kontraksiyonların kaydedilmesi için apeksinden ipek geçirilmiş kalp.**



**Resim 3. Kalp sabit ısıda çalışmak üzere deney boyunca kapalı bir sisteme alınmakta.**

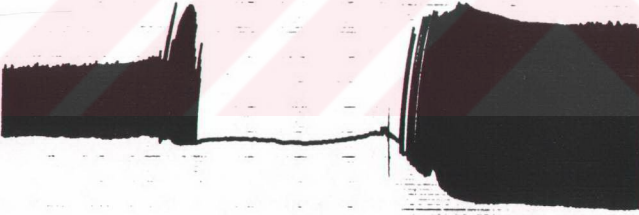


**Resim 4. Kapalı sistemdeki kalp apeksden geçen ipek aracılığı ile transdüserle, oradan çok kanallı yazdırıcıya bağlanmış halde.**

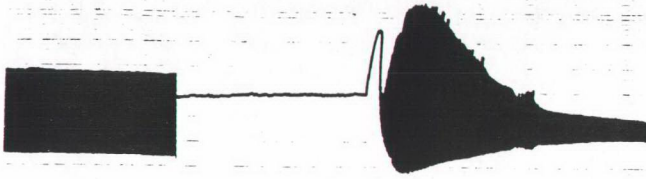


**Resim 5:** a. Solda 15 dakika Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen bir kalpte kontrol kasılma amplitütü b. Ortada St Thomas solüsyonu ile sağlanan kardioplejik arrest dönemi c. Sağda 30 dk. global iskemi sonrası reperfüzyonda kasılma amplitütü

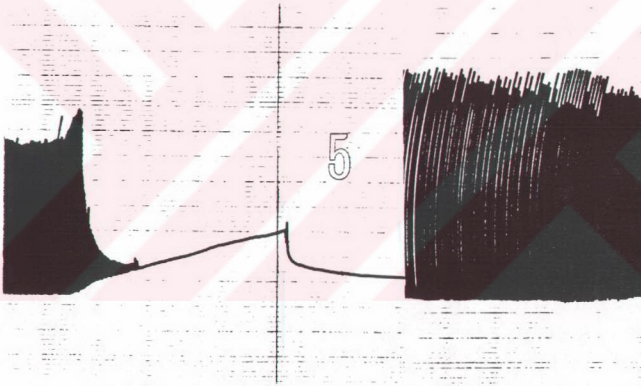
**Not:** Deneyin 3 aşamasının aynı resimde görülebilmesi için arrest dönemi kayıtları kısmen çıkartılmıştır.



**Resim 6.** a. Solda 15 dakika Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen bir kalpte kontrol kasılma amplitütü b. Ortada bir önceki deneyden farklı olarak TEA ile güçlendirilmiş St. Thomas solüsyonu ile sağlanan kardioplejik arrest dönemi c. Sağda 30 dk. global iskemi sonrası reperfüzyonda kasılma amplitütü. Bir önceki deneyle karşılaştırıldığında arada anlamlı fark görülmektedir.



**Resim 7. St. Thomas Hastanesi solüsyonu ile arrest sağlandıktan sonra 45 dk. global iskemi uygulanan kalpte kontrol ve reperfüzyonda kasılma değerleri.**



**Resim 8. TEA ile güçlendirilmiş St. Thomas hastanesi solüsyonu ile kardiyoplejik arrest sağlanıp 45 dk global iskemi sonrası kasılma amplitütleri. Kasılma amplitütleri önceki deneyle oranla anlamlı olarak farklıdır.**