

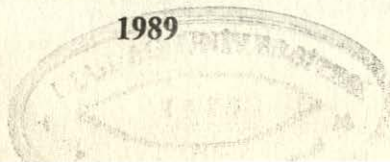
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YAYINLARI
Supplementum No: 20

DeneySEL Ortotopik Transplantasyon İÇİN Uzun Süreli Kalp Prezervasyonu

PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ

DR. METE CENGİZ

1989



DeneySEL Ortotopik Transplantasyon İçin Uzun Süreli Kalp Prezervasyonu

Mete CENGİZ*

ÖZET

Bu çalışmada, transplantasyon için kalbin uzun süreli prezervasyonunda UW solüsyonunun (University of Wisconsin Solution) etkisi araştırıldı. İlk olarak UW ve modifiye Collins solüsyonları karşılaştırıldı. İkinci olarak UW solüsyonu ile modifiye bir şekil olan UW-sukroz solüsyonları karşılaştırıldı. Her bir grupta 6 köpek kalbi 4°C'de 24 saat prezeve edildikten sonra ortotopik pozisyonda transplante edildi. Transplantasyon işlemi bittikten 45 dakika sonra 1, 2 ve 3. saatlerde sol ventrikül fonksiyonları ölçüldü. Deneyin sonunda doku su, sodyum, potasyum, Adenozin Trifosfat (ATP) ve Laktat düzeylerinin tayini için örnekler alındı.

UW solüsyonunun kalbin uzun süreli prezervasyonunda, modifiye Collins solüsyonu ile karşılaştırıldığında daha iyi koruduğu ve UW grubunun sol ventrikül fonksiyonlarının daha üstün olduğu belirlendi.

Deneylerin ikinci kısmında, UW solüsyonu ile modifiye şekli olan UW-sukroz karşılaştırmasında su, sodyum, potasyum, ATP ve laktat düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu fakat UW-sukroz grubundaki sol ventrikül fonksiyonları daha iyiydi. Bunun nedeninin sukrozun molekül ağırlığının hidroksetil nişastaya göre daha hafif olmasından olabileceği düşünüldü.

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

SUMMARY

Long Term Cardiac Preservation for Experimental Orthotopic Transplantation

In this study, the effectiveness of UW solution in long term preservation of heart for transplantation was investigated. At first, UW and modified Collins solutions were compared. Secondly UW solution and a modified UW solution (UW-Sucrose) were tested. In each group 6 canine hearts were preserved for 24 hours at 4°C, followed by orthotopic transplantation. After 45 minutes of recovery left ventricular stroke work indexes were determined at 1, 2, and 3 rd hour. At the end of the experiment, samples of myocardium were taken for measurements of tissue H₂O, Na, K, ATP and lactate levels.

As a result, UW solution proved to be better in long term preservation of the heart when compared to modified Collins solution and left ventricular function was superior in the UW group. In the second part of the experiment where UW and UW-sucrose were compared, the difference in the levels of H₂O, Na, K, ATP and lactate were statistically insignificant, but the left ventricular function was found to be better in the UW-sucrose group. This result was explained by the low molecular weight of sucrose compared to hydroxyethyl starch.

Son yıllarda immünosupresyon, doku tiplmesi ve cerrahi teknikteki gelişmelerden dolayı organ nakilleri yaygın uygulanan tedavi yöntemi haline gelmiştir.

Mevcut organ kaynaklarının artan kullanımından dolayı organların daha uzak yörelerden elde edilmesi ve daha uzun prezervasyon sürelerine gereksinim duyulmaktadır¹.

Yakın geçmişte Wisconsin Üniversitesinde geliştirilmiş bir prezervasyon solüsyonu olan UW solüsyonu (University of Wisconsin Solution) ile böbrek, karaciğer ve pankreas gibi karın organlarının transplantasyon için uzun süreli korunmasında çok önemli başarılar elde edilmiştir^{2,3,4}. Bu yeni prezervasyon solüsyonunun kalp, akciğer ve ince barsak gibi diğer organların da uzun süreli prezervasyonunda kullanılabileceği ümidi doğmuş olup, teorik olarak bu solüsyonun özelliklerinden dolayı, gerçekleştirilebilir gibi görünmektedir.

Myokardın korunması iskemi gerektiren her kalp ameliyatında önemli bir sorun olmaktadır. Uygulanan cerrahi girişimlerin çoğundaki sürenin nispeten kısa olmasından dolayı, myokardı koruma yöntemleri pratik olarak yeterli olmaktadır. Buna karşın kalp nakilleri daha uzun süreli prezervasyonu gerektirdiğinden, iskeminin olumsuz etkileri daha belirgin hale gelmektedir¹. Transplantasyon için halen uygulanan kalp prezervasyon yöntemleri ile 4-5 saatlik yeterli myokard korunması sağlanabilmektedir⁵. Bu süre deneysel olarak 72 saat gibi uzun prezervasyondan sonra fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiş olan böbrek, karaciğer ve pankreas gibi organların prezervasyon süresi ile karşılaştırıldığında oldukça

kısa kalmaktadır^{2,4}. Deneysel hayvan modellerinde 24 saate kadar kalbin canlılığını koruduğu gösterilmişse de fonksiyonlarında hafif ve orta derecede gerileme olduğu bildirilmiştir^{5,6,7}.

Transplantasyon yapılacak hasta sayısındaki artış ve verici kalplerin alınış yerlerinin uzaklığının artmasından dolayı prezervasyon süresinin uzatılmasına gereksinim duyulmaktadır. Güvenli prezervasyon süresinin sekiz saate çıkması ile verici kalplerin daha uzak yörelerden elde edilmesi sağlanacağı gibi, yakın çevreden elde edilecek kalpler için de daha fazla emniyet sınırı sağlanmış olacaktır. Kalbin prezervasyon süresinin uzaması ile verici ve alıcı arasında daha uygun doku karşılaştırılmasının yapılabilmesi ve transplantasyonu acil olmayan bir işlem haline getireceği için hasta yaşamında olumlu etkileri olacaktır. Kalbi daha uzun süre vücut dışında güvenli olarak prezerve edebilmek son yıllardaki önemli araştırma konularından biri olmuştur.

Myokard hücrelerinin fonksiyonu için çok düzenli bir ortam gerekmektedir. Yeterli fonksiyon ve myokardın hasar görmemesi için ozmotik basınç, pH, inorganik iyonların ve metabolik substratların belirli bir düzeyde olması gerekir. Örnek olarak normal koşullarda myositler enerji ve metabolik gereksinimlerini glikoz ve yağ asitlerinin glikoliz, heksozmonofosfat şantı, Krebs siklusu ve elektron transport zinciri yoluyla oksidasyondan sağlarlar. Oksijen yokluğunda myokard için enerji çok az miktarda anaerobik yollardan sağlanır. Bundan dolayı prezervasyon sisteminin, myositlerin bütünlüğünü koruyabilmesi için değişmiş ortamın koşullarını karşılayabilmesi gerekmektedir. Hücrelerin metabolik gereksinimlerini azaltarak, hipoksiye karşı organ direncini arttırarak ve yaşam için gerekli maddelerin sağlanması ile bu gerçekleşebilir.

Uygun prezervasyon sisteminin geliştirilebilmesi için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bunlardan hipotermi ve hipotermi ile birlikte kardiopleji klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır^{8,9,10}. Bir diğer prezervasyon şekli olan hipotermik perfüzyon ise bu alanda ümit vermektedir^{6,7}. Hiperbarik oksijenasyon ile hipotermi, supercooling, organ dondurulması, normotermik perfüzyon ve ara canlı perfüzyonu gibi diğer sistemler ise insan kalp transplantasyonunda herbirinin sakıncalarından dolayı halen mümkün görünmemektedir.

Organ prezervasyonunun en basit yöntemi bir elektrolit solüsyonu içinde hipotermidir. Etkinliğini hücrelerin metabolik aktivitesini soğuk nedeniyle azaltarak oluşturur. Metabolizma oksijen ve glikojenin tükenmesine kadar devam eder. ATP'nin (Adenozin Trifosfat) hidrolizi ve laktat birikimine bağlı asit-baz dengesi bozulur ve kalsiyum homeostazisi değişir. Bu olumsuz etki reperfüzyon oluncaya kadar ortaya çıkmaz, daha sonra mitokondirilerde ve myofibrillerde hasar meydana gelir.

Kardioplejik solüsyonun infüzyonu ile hipotermi, iskemiye bağlı hücre zedelenmesini en alt düzeye indirir, bu da prezervasyon süresinin uzamasına temel teşkil eder. En sık kullanılan prezervasyon yöntemi hipotermik kardioplejidir. Bu yöntemin yararları metabolizma ve yıkım işleminin hipotermik inhibisyonu,

metabolizmanın farmakolojik inhibisyonu, pH'nın tamponlanması ve hücre sıvı dengesinin ozmotik ve onkotik düzenlenmesidir. Bütün kardioplejik sıvılar, genellikle potasyum gibi kalbi durduran maddeler içerir, Mg++ ve prokain de genellikle bulunur^{11.12}. Kalsiyum ve sodyumun düşük düzeyde olması da kalbi durdurur¹. Yüksek düzeyde potasyum hücre membranının iki tarafındaki iyon farkını ortadan kaldırdığı için metabolik gereksinimi azaltır. Düşük ısıda sodyum potasyum ATPaz sistemi aktivitesini kaybederek hücrenel su kontrolünü azaltır. Bu başarısız organ prezervasyonunun esas nedeni olarak postüle edilmiştir^{13.14}. Bunu kompanse edebilmek için mannitol gibi ozmotik veya onkotik bir madde kardioplejik solüsyona eklenir. pH'yı normal sınırlarda tutabilmek için de sodyum bikarbonat gibi bir tampon eklenir.

Hipotermik perfüzyon ile prezervasyonda kalp devamlı olarak bir kardioplejik solüsyon ile perfüze edilir. Uzun süreli iskemide soğuk kristalloid prezervasyona bazı üstünlükleri vardır. Perfüzyon tekniği ile kalbe devamlı olarak enerji kaynağı ve oksijen sağlanır, aynı zamanda metabolitlerin uzaklaştırılması gerçekleşir⁷. Bu yönleri ile yararlı olmasına karşılık, kalpte ödem ve vasküler rezistansın artmasına bağlı fonksiyonda gerileme görülür¹⁵. İlave olarak perfüzyon tekniği hipotermik kardioplejik tekniğe göre daha komplikedir. Kalbin daha uzun süreli prezervasyonunda esas sorun, uygun bir solüsyonun geliştirilmesidir. Deneysel ve klinik olarak birçok farklı kimyasal madde içeren solüsyonlar araştırılmış ve çok değişik sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda abdominal organ prezervasyonundaki UW solüsyonu ile olan gelişmeler bu solüsyonun kalpde de denenmesi için ilgi çekmiştir. UW solüsyonunun içeriği, hipoterminin oluşturduğu hücre şişmesine, interstisyel mesafe genişlemesine engel olmak ve reperfüzyon zedelenmesini azaltmak, reperfüzyon sırasında yüksek enerjili fosfat bileşiklerini rejenerasyonu için substrat sağlamak üzere düzenlenmiştir¹⁶.

Organ prezervasyonuna bu kapsamlı yaklaşımla, UW solüsyonu birçok farklı organ için uygulanabilir bir solüsyon olmuştur. Böbrek, karaciğer ve pankreas prezervasyonundaki olumlu sonuçlardan sonra UW solüsyonu deneysel olarak köpek kalplerinin beş ve 12 saatlik prezervasyonunda değerlendirilmiştir. UW solüsyonu ile 12 saat prezerve edilen kalpler diğer iki kalp prezervasyon solüsyonuna göre daha iyi deneysel sonuçlar verilmiştir¹⁷. Bu verilere dayanarak UW solüsyonunun kalp prezervasyonundaki yerinin saptanması için daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Biz bu çalışmada UW solüsyonunun denenmesiyle iki soruya cevap vermek istemekteyiz. İlk olarak halen kullanılmakta olan uzun süreli prezervasyon solüsyonu¹⁸ ile karşılaştırarak etkili bir solüsyon olup olmadığı, ikinci olarak UW solüsyonunun içindeki önemli elemanlardan biri olan hidroksietil nişastanın (hydroxyethyl starch) önemini ortaya koymak istemekteyiz. Prezervasyon solüsyonlarının çoğu albümin veya diğer kolloidler gibi onkotik basıncı artırarak sıvı dengesini düzenleyen maddeleri içermemektedir. Buna karşılık UW solüsyonu bu amaçla hidroksietil nişasta bulundurmaktadır. Onkotik bir ajan olmadan hücreler arası boşluğun süratli genişlemesi ile prezervasyonun etkisi azalacaktır¹⁶.

UW solüsyonundaki onkotik ajan yerine ozmotik bir ajan olan sükröz konarak onkotik ve ozmotik ajanların sıvı dengesini sağlamadaki rollerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma iki aşamada yapılmıştır. İlk aşamada, UW solüsyonu ve modifiye Collins solüsyonu ile kalbin 24 saat 4 C da prezervasyonu ve daha sonra ortotopik transplantasyonu yapılmıştır. İkinci aşamada ise UW solüsyonu modifiye UW solüsyonu olan UW-sükröz ile karşılaştırılarak ortotopik transplantasyondan sonra değerlendirildi. Tablo I'de kalbi durdurmak ve prezerve etmekte kullanılan üç solüsyonun yapısı belirtilmiştir.

Tablo: I - Kardioplejik ve Prezervatif Üç Solüsyonun Yapısı (Litrede):

Modifiye Collins	UW Solüsyonu	UW-Sükröz Solüsyonu
K ₂ HPO ₄ 3H ₂ O 57.5 mmol	KH ₂ P04 25 mmol	KH ₂ P04 25 mmol
HCL 15 mmol	MgSO ₄ 5 mmol	MgSO ₄ 5 mmol
MgSO ₄ 8 mmol	Adenozin 5 mmol	Adenozin 5 mmol
NaHCO ₃ 10 mmol	Glutation 3 mmol	Glutation 3 mmol
Glikoz 139 mmol	Rafinoz 30 mmol	Rafinoz 30 mmol
Mannitol 100 mmol	Potasyum	Potasyum
Heparin 1000 İÜ	Laktobionat 100 mmol	Laktobionat 100 mmol
	Allopurinol 1 mmol	Allopurinol 1 mmol
	Hidroksietil	SUKROZ 100 mmol
	Nişasta 50 gr.	Heparin 10.000 İÜ
	Heparin 10.000 İÜ	

Deneylerde 17-24 kg. ağırlığında olan sokak köpeklerinin kalpleri verici kalp olarak kullanıldı. Her grup altı kalbi içermekte idi. Deneylerin yapılışı: Köpeklere 30 mg./kg. sodyum tiamilal intravenöz olarak verildi. Ayrıca 0.8 mg. atropin intramusküler olarak verildikten ve endotrekeal entübasyon yapıldıktan sonra volüm kontrolü ventilatöre bağlandı. 20 mg. suksinil kolin verildikten sonra sternotomi yapıldı. Kalpler çıkarılmak üzere hazırlandı. Kg.'a 300 İÜ. sığır akciğer heparini verildi. Femoral arterden 500 ml. kan alınarak bunun yerine aynı miktarda dengeli elektrolit solüsyonu verildi. Aort kökünden 4 C.lik kardioplejik ve prezervatif solüsyonlardan 40 ml/kg olmak üzere aorta kleplendikten sonra 3-4 dakika içerisinde 70-80 mmHg.lık basınçla verildi. Kalp süratli bir şekilde çıkartılarak aynı solüsyonun bulunduğu kaba alındı. Atriumlar transplantasyon için hazırlandı. Aorta ve pulmoner artere uygun büyüklükte "teflon cuff"lar takıldı (Resim: 1). Kalp plastik torbaya solüsyonla birlikte yerleştirildi. Etrafına buz konarak 4 C da 24 saat prezerve edilmek üzere buzdolabına konuldu. Böylece klinik transplantasyonun benzer işlemleri yapıldı^{1,19}.



Resim: 1

Verici kalbin aorta ve pulmoner arterine takılan "Teflon Cuff"lar görünmektedir.

Alıcı hayvanlara membran oksijenatör kullanılarak (1.5-2.5 m, Sci Med Life System) kardiopulmoner bypass yapıldı. Priming volüm olarak verici hayvanlardan alınan kan ve ringer laktat solüsyonundan 800 ml kullanıldı. Kan ısısı 32 C olacak şekilde ayarlandı. Bypass süresince akım hızı 80 ml/kg dakikada ve kan basıncı 60-90 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Ortotopik transplantasyon işlemi için standart cerrahi teknik kullanıldı. Sadece aorta ve pulmoner arterler "Cuff" kullanılarak birleştirildi. Transplantasyon işlemi esnasındaki 25-35 dakikalık sürede kalplerin etrafına buzlu petler konarak koruma yapıldı. Aort klempini açılmadan iğne ile hava aspire edildi. Pompa geçici olarak durduruldu. Aorta basıncı 10-20 mmHg iken klemp açıldı, akım hızı 50 mmHg olacak şekilde artırıldı. Aort klempini açılmadan hemen önce ve erken reperfüzyon sırasında 30 mg lidokain verildi. 10. dakika 32 C da 50 mmHg lik basınçla perfüzyon yapıldıktan sonra ortalama aort basıncı 90 mmHg ya çıkartıldı. Hayvanların kan ısısı 37 C ye çıkartıldı. Reperfüzyonun 10 dakikasından sonra spontan defibrilasyon oluşmayan durumda defibrilasyon yapıldı. Daha önce sol atriumdan yerleştirilmiş olan sol ventrikül kanülü perfüzyondan sonraki 45 dakika içerisinde sol ventrikülü drene ederek kalbi çarpan fakat çalışmayan durumda tuttu. 45 dakika sonra kan kalsiyum düzeyi 2.4 mEq/L olacak şekilde kalsiyum infüze edildi. Termodilüzyon tayinleri için gerekli olan kateterler yerleştirildikten sonra herhangi bir inotropik ajan kullanılmaksızın pompa durduruldu. Bundan 1, 2 ve 3 saat sonra sternum kapatılmadan sol ventrikül fonksiyonları ölçüldü. Sol atrium ba-

sınıcını 15 mmHg da tutmak için femoral arterden kan alınarak veya buradan volüm yükleyerek vasküler volüm ayarlandı. Kardiyak debi ve arteriyel kan basınçları ölçüldü. Bu detaylardan Starling eğrileri elde edildi. Stroke Work (SW) nabız sayısı, aorta basıncı, sol atrium basıncı ve Stroke Volüme (SV) den yararlanılarak aşağıdaki formülden hesaplandı.

$$SW = SV \times (A_o - LAP) \times 0.0136$$

Burada SV (Stroke Volume) atım hacmini, Ao ortalama aort basıncını, LAP ortalama sol atrium basıncını göstermektedir. Sol atrium basıncı 15 mmHg iken hesap edilen SW (Stroke Work) gruplar arasındaki fonksiyonları karşılaştırmada kullanıldı. Ölçümlerden sonra çıkarılan kalpler makroskopik olarak incelendi ve mikroskopik inceleme için örnekler alındı. Ayrıca ATP, laktat, sodyum, potasyum, su, yaş ve kuru ağırlık tayinleri için myokard örnekleri alındı.

Kontrol grubu olarak altı köpeğe üç saatlik kardio pulmoner bypass uygulandı. Bu hayvanların kalpleri hiçbir şekilde iskemi ile karşı karşıya kalmadı. Bu gruptan elde edilen veriler kontrol olarak fonksiyon değerlendirmesinde ve dokudaki sodyum, potasyum, laktat, su ve adenilatların karşılaştırılmasında kullanıldı.

Doku Su ve Elektrolitlerin Ölçülmesi: Myokart biopsi örnekleri alındıktan hemen sonra tartılarak 80 C da kurutuldu. Daha sonra tekrar tartıldı. Su miktarı aşağıdaki formülden yararlanılarak hesap edildi.

$$\text{Su (ml/gr. kuru ağırlık)} = (\text{yaş ağırlık} - \text{kuru ağırlık}) / \text{kuru ağırlık}$$

Kurutulmuş örnekler 8 saat veya daha uzun bir süre konsantre nitrik asite konuldu. Doku sodyum ve potasyum miktarları Beckman-Klina fotometresi ile süpernatant ion konsantrasyonunun ölçülmesi ile belirlendi.

ATP (Adenozin Trifosfat) Ölçülmesi: Kalp dokusu 2 mm. çapındaki daha önceden ucu soğutulmuş matkap yardımıyla alındı. Buzlu solüsyona kondu. Dokudaki proteinin çökmesi için -10 C de 1 ml. lik cam tüpte 1.2 mol/l konsantrasyondaki perklorik asitten 250 mikrolitre içinde homojenize edildi. 10 dakika süre ile 5000 devirde santrüfjüje edildikten sonra elde edilen süpernatant 2.4 mol/l. tris (trizma) bazının 200 ml. si ile nötralize edildi. Örnek daha sonra filtreden geçirilerek adenilat içeriğinin sonradan saptanması için -70 C de saklandı. Biopsi dokusunun protein içeriği biuret metodu ile saptandı. ATP yüksek performans sıvı kromatografisi (High performance liquid chromatography) ile tayin edilmiştir.

Doku Laktat Düzeyinin Ölçülmesi: Doku laktat düzeyi adenilat ölçümündeki ekstreler kullanılarak yapıldı. Örnekteki laktat mevcudiyeti laktat dehidrogenaz enziminin kullanılması ile saptandı.

Kullanılan İstatistik Yöntemler: Bütün değerler ortalama \pm bir standart deviasyon olarak ifade edildi. İstatistik değerlendirme student-T testi ile yapıldı.



P < 0.05 bulunan farklılıklar istatistik olarak önemli kabul edildi. Fonksiyonlardaki artma ve azalmalar kontrole göre % olarak gösterildi.

BULGULAR

Doku Su, Sodyum ve Potasyum:

Reperfüzyondan 225 dakika sonraki doku su değerleri kontrol grubunda 3.41 ± 0.09 su/kuru ağırlık (ml/gr.), Modifiye Collins (MC) 4.46 ± 0.026 ml/gr ve UW grubunda 3.97 ± 0.26 bulundu. MC ve UW grupları arasındaki su değerlerinin farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Sodyum değerleri kontrole göre her iki grupta artış gösterdi. Na/kuru ağırlık kontrol grubunda 167.5 ± 7.39 mEq/kg., MC grubunda 238 ± 9.97 mEq/kg. ve UW grubunda ise 207.5 ± 6.94 mEq/kg. bulundu. MC grubundaki sodyum artışı UW grubuna göre istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$).

Potasyum (K): K/kuru ağırlık (mEq/kg.), kontrol grubunda 390.8 ± 4.57 MC grubunda 348 ± 11 mEq/kg. UW grubunda ise 372 ± 6.35 mEq/kg. bulundu. İki grup arasındaki potasyum farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

ATP Değerleri: ATP/mg protein (nMol/mg) olarak kontrol grubunda 41.5 ± 4.06 , MC grubunda 24.07 ± 3.51 UW grubunda ise 34.90 ± 3.14 bulundu. MC grubunun ATP düzeyindeki düşme UW grubuna göre anlamlı idi ($p < 0.05$).

Laktat Değerleri: Laktat/mg protein (nMol/mg) olarak kontrol grubunda 55 ± 4.06 , MC grubunda 86.33 ± 5.35 UW grubunda ise 70.5 ± 3.61 bulundu. MC grubundaki artış istatistiksel olarak önemli idi ($p < 0.05$) (Tablo: II).

Tablo: II - Birinci Karşılaştırmadaki H₂O, Na, K, ATP ve Laktat Düzeyleri

	Kontrol	MC	UW
H ₂ O/kuru ağırlık (ml/gr)	3.41 ± 0.09	4.46 ± 0.26	3.97 ± 0.26
Na/Kuru ağırlık (mEq/kg)	167.5 ± 7.39	238 ± 9.97	207.5 ± 6.94
K/kuru ağırlık (mEq/kg)	390.8 ± 4.57	348 ± 11	372 ± 6.35
ATP/mg protein (nmol/mg)	41.05 ± 4.06	24.07 ± 3.51	34.90 ± 3.14
Laktat/mg protein (nmol/mg)	55 ± 4.0	86.33 ± 5.35	70.50 ± 3.61

UW/UW-Sukroz grupları arasındaki karşılaştırmada su, potasyum, ATP ve laktat düzeylerinde azalma olmasına karşılık bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Sodyum değerlerinde ise UW-Sukroz grubundaki sodyum değerlerindeki hafif yükselmeye karşılık bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo: III - İkinci Karşılaştırmadaki H₂O, Na, K, ATP ve Laktat Düzeyleri

	Kontrol	UW	UW-Sukroz
H ₂ O/kuru ağırlık (ml/gr)	3.41 ± 0.09	3.83 ± 0.21	3.72 ± 0.09
Na/kuru ağırlık (mEq/kg)	167.5 ± 7.39	204.03 ± 9.03	209.1 ± 10.9
K/kuru ağırlık (mEq/kg)	390.8 ± 4.57	378.8 ± 13.3	375.2 ± 12.0
ATP/mg protein (nmol/mg)	41.05 ± 4.06	36.5 ± 3.1	34.5 ± 4.4
Laktat/mg protein (nmol/mg)	55 ± 4.0	72.8 ± 4.6	72.3 ± 3.1

Ventrikül Fonksiyonları: Birinci karşılaştırmada (UW/MC) 1. saatin sonunda sol ventrikül stroke Work (SW) sol atrium basıncı 15 mmHg iken ölçüldüğünde kontrol kalplere göre UW grubunda % 69 MC grubunda ise % 54 olarak bulundu. 2. saatte stroke work her iki grupta artmasına karşılık UW grubundaki artış MC grubuna göre daha fazla bulundu. 3. saatte UW grubundaki değerler kontrol grubunun % 75'ine ulaşırken, MC grubundaki değerler kontrolün % 50'sinde kalmıştır. UW grubundaki artış MC grubuna göre % 50 daha fazla olmuştur (Tablo: IV).

Tablo: IV - Sol Ventrikül Fonksiyonları (Stroke Work)*

Zaman (Saat)	1. Karşılaştırma		Kontrol	2. Karşılaştırma	
	UW	MC		UW	UW-Sukroz
1	1.90	1.50	2.75	1.75	2.05
2	2.15	1.68	3.10	2.46	2.83
3	2.71	1.80	3.60	2.65	3.11

* Sol atrium basıncı 15 mmHg iken stroke work (SW)/kg.

İkinci Karşılaştırmada (UW/UW-Sukroz grupları) 1. saatte UW grubu kontrolün % 64'üne UW-Sukroz grubu ise % 74'üne ulaştı. 2. saatte UW grubu kontrolün % 79'u sukroz grubu ise % 91'i düzeyinde idi. 3. saatte her iki grup 2. saate göre artış göstermesine karşılık kontrollere göre UW grubu % 74, UW-Sukroz grubu ise % 86 fonksiyon düzeyine erişti (Tablo: IV).

TARTIŞMA

Son yıllarda kalp transplantasyonu son dönem kardiomyopatili veya ileri derecede sol ventrikül yetmezliği olan hastaların tedavisinde deneysel bir tekniktен hayat kurtarıcı bir tedavi şekline dönüşmüştür⁸. Bu gibi hastaların kısa dönem mortalite oranları üç ay içerisinde bir verici bulunmazsa % 100'e ulaşmaktadır²⁰. Transplantasyon bekleyen hastaların mortalite oranlarının, transplantasyon işleminin mortalitesinden çok fazla olduğu bilinmektedir²¹. Eldeki verici

kalplerin uygun alıcılara dağıtılmasına engel teşkil eden faktör, alınan kalbin uzun süreli prezervasyonundaki yetersizliktir. Prezervasyon süresini iki katına çıkarmakla transplantasyon sayısı ve kalitesi çok fazla yükselecektir¹⁷. Teorik olarak bununla merkezler hatta ülkeler arasında organ alışverişi artacak ve alıcıların kalp bekleme süreleri kısalcaktır. Ayrıca verici ve alıcı arasında daha iyi doku karşılaştırılması yapılabilecektir.

Kardiak prezervasyonun güvenli süresini uzatmak için çeşitli prezervasyon şekilleri öne sürülmüş ve bunlar deneysel olarak değerlendirilmiştir. Bu konuda en fazla yarar sağlayabilecek sistemlere hipotermik prezervasyon^{8,9}, kimyasal kardiopleji ile birlikte hipotermi^{22,23} ve hipotermik perfüzyon dahildir^{6,7}. Hipotermi bütün organ prezervasyon sistemlerinin esasını teşkil eder. Her ne kadar serum fizyolojik içerisinde hipotermi ile 3-5 saatlik prezervasyonun mümkün olabileceği gösterilmişse de¹⁸ kimyasal kardioplejilerle birlikte hipoterminin yararları artmaktadır²². Kimyasal kardiopleji ile birlikte hipoterminin tek başına hipotermiye üstün olduğu çalışmalarla gösterilmiştir^{18,23,24}. Uzun süreli prezervasyon için hipotermik perfüzyon sisteminin kullanılması yarar sağlayabilirse de, bunun klinik kalp transplantasyonuna uygulanabilmesi için daha fazla geliştirilmesi gerekmektedir¹. Bu tip sistemden koroner rezistansın artması ve ventrikül kompliansının azalması olumsuz etkilerin başında gelmektedir¹⁵. Halen en avantajlı ve pratik yöntem soğuk kimyasal kardioplejik yöntemdir. Modifiye Collins solüsyonu diğer organ prezervasyon sistemlerinde kullanılan Collins solüsyonundan geliştirilen intrasellüler yapıya benzerlikte olan bir prezervasyon solüsyonudur. Bu çalışmada kullanılan modifiye Collins solüsyonu ile köpek kalplerinin 12-24 saat prezervasyondan sonra belli oranda fonksiyon görebildiği gösterilmiştir^{5,18}. Bu solüsyonun esas komponentleri Tablo P'de gösterilmiştir. Solüsyondaki dibazik potasyum fosfat kalbin durdurulması için dekstroz-mannitol ozmotik denge için, sodyum bikarbonat tamponlama için, magnezyum sülfat ise membran stabilizatörü ve metabolik inhibitör olarak görev yapmaktadır.

UW solüsyonu son yıllarda Wisconsin Üniversitesinde pankreas prezervasyonu için geliştirilmiştir²⁵. Bu solüsyonun böbrek, karaciğer ve pankreas prezervasyonundaki üstünlüğü kanıtlanmıştır^{2,4}. Deneysel izole kalp preperasyonunda UW solüsyonunun 12 saatlik sürede köpek kalbinin Stanford ve modifiye Collins solüsyonlarına göre daha iyi koruduğu rapor edilmiştir¹⁷.

Hipotermik prezervasyon enasında sodyum-potasyum ATP az aktivitesi deprese olur. Sodyum ve su hücre içine girerken potasyum hücre dışına çıkar¹⁴. Hücresel su kontrolünün ortadan kalkması kalp prezervasyonundaki başarısızlığın esas nedeni olarak öne sürülmüştür^{13,14}. Molekül ağırlığı 358 olan laktobionat ve molekül ağırlığı 504 olan rafinoz hipoterminin neden olduğu hücre şişmesine engel olmak için solüsyona ilave edilmişlerdir. Fosfat tampon olarak görev yapmaktadır. Böylece prezervasyon esnasında laktat yapımı gibi olaylardan etkilenen pH'yı uygun düzeyde tutmak mümkün olabilecektir. Albümin veya kolloid gibi bir onkotik madde olmadan prezervasyon esnasında interstisyel aralıkta genişleme meydana gelecektir. Buna engel olmak için UW solüsyonuna hidrok-

sietil nişasta eklenmiştir. Adenozinin ATP sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir²⁶. Bu nedenle adenozin ilave edilmiştir. Glutation, hidrojen peroksit, lipit peroksidaz, disülfidler, askorbat ve serbest radikaller gibi sitotoksik maddelerin redüksiyonu için gereklidir²⁷. İskemi ve reperfüzyon sırasında oluşan en zararlı metabolitlerden biri hidrokسيل köküdür²⁸. Bu metabolitlerin oluşmasına engel olmak için glutation eklenmiştir. Serbest radikaller hipoksantinün ürik asite, ksantin oksidaz tarafından çevrilmesi ile de oluşabilmektedir. Allopürinol bir ksantin oksidaz inhibitörüdür ve bunun kardioplejik içerisinde bulunmasının iskemi sırasında myokard korunmasını arttırdığı gösterilmiştir^{29,30}. Allopürinol solüsyona serbest radikallerin ortadan kaldırılması için konmuştur.

UW-sukroz solüsyonu modifiye edilmiş UW solüsyonudur. Burada onkotik ajan olan hidroksietil nişastanın yerine bir ozmotik ajan olan sukroz konmuştur. Diğer komponentler aynıdır. UW solüsyonu ile 24 saat prezerve edilen kalplerin ortotopik transplantasyondan sonraki fonksiyonları modifiye collins solüsyonu ile prezerve edilenlere göre üstün bulunmuştur. İlave olarak UW grubundaki kalplerin sol ventrikül fonksiyonları daha süratli olarak düzelmıştır. Bu bulgular UW grubundaki ATP miktarının Collins grubuna göre önemli fazlalığı ile korelasyon gösterir. Anoksi veya iskemiden sonra miyokard kontraksiyon yetmezliği ATP eksikliğine bağlanır³¹. Bu da püruvatın oksidasyon kapasitesindeki azalma ile sonuçlanır³². 2. karşılaştırmadaki UW sukroz solüsyonunda prezerve edilen kalplerin sol ventrikül fonksiyonları UW solüsyonundakilere göre üstün bulundu. UW sukroz grubundaki kalplerin ATP değerleri UW grubundaki kalplerin ATP değerlerine göre düşük bulundu. Fakat bu istatistiksel olarak önemli değildi. UW sukroz kalplerinin laktat değerleri UW kalplerinin laktat değerlerine göre düşük bulundu. Fakat bu da istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. İlk karşılaştırmadan (UW/MC) elde edilen sonuçlardan UW solüsyonunun modifiye collins solüsyonuna göre kalbi daha iyi koruduğu sonucu çıkarılabilir. Bu bulgular fonksiyonel ve metabolik olarak desteklenmiştir. UW solüsyonunun üstünlüğü komponentlerden herhangi birine bağlı olabilir. 2. karşılaştırmada (UW/UW-Sukroz) UW-Sukroz solüsyonunda prezerve edilen kalplerin genellikle iskeminin kötü etkilerinden daha iyi korunduğu anlaşılmaktadır. Fakat bu bulgular sadece fonksiyonel detaylarla desteklenmektedir. Ozmotik ajanın (sukroz) onkotik ajana (Hidroksietil nişasta) göre görünen yararları bu deneylerle belirlenemez. Hidroksietil nişasta büyük molekül ağırlığına bağlı olarak damar sistemi içerisinde daha uzun süre tutulacağından fonksiyonel düzelmeyi geciktirmiş olabilir. Daha düşük molekül ağırlıklı ozmotik ajan olan sukroz ise daha az damar sistemi içerisinde kalacaktır. Buna bağlı fonksiyonel düzelmeye daha süratle olabilmektedir. Bunlara karşın bu olay türe özgü olabilir. Çünkü insan ve hayvan kalpleri arasında ve değişik hayvan türleri arasında önemli farklılıklar mevcuttur.

Bu çalışmada, UW solüsyonunun transplantasyonda kalbin uzun süreli prezervasyonu için geçerli bir aday olabileceği, ancak bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. SWANSON, D.K., MYEROWITZ, P.D.: Heart Preservation for Transplantation. In: Heart Transplantation (ed) Myerowitz, P.D. Futura Publication CO., Mount Kisco, N.Y. 1987, p. 339-355.
2. PLOEG, R.J., GOOSSENS, D., VREUGDENHIL, P., MC ANULTY, J.F., SOUTHARD, J.H., BELZER, F.O.: Successful 72-hour cold storage kidney preservation with UW Solution. *Transplant. Proc.* 20: 935-8, 1988.
3. JAMIESON, N.V., SUNDBERG, R., LINDELL, S., LARAVUSO, R., KALAYOĞLU, M., SOUTHARD, J.H. and BELZER, F.O.: Successful 24 - 30 hour liver preservation: a preliminary report *transplant. proc.* 20: 945-7, 1988.
4. WALBERG, J. A., LOVE, R. A, LANDEGAARD, L, SOUTHARD, J. H., BELZER, F. O.: 72-hour preservation of the canine pancreas. *Transplantation* 43: 5-8, 1987.
5. SWANSON, D. K., DUFEK, J. H., BARBER, T.A. and KAHN, D.R.: Improving function of hearts preserved for 24 hours by controlling reperfusion. *Transplantation* 28: 476-81, 1979.
6. YUKIO, K., MAMORU, T., BANDO, K., SENO, S., YOGI, S., TAIZI, M., SUGATO, N., YASHIMASA, S. and SHIGERU, T.: Twenty-four hour isolated heart preservation by perfusion method with oxygenated solution containing perfluorochemicals and albumin. *J. Heart Transplant.* 5: 437-43, 1986.
7. BURT, J. M., LARSON, D. F. and COPELAND, J. G.: Recovery of heart function following 24 hour preservation and ectopic transplantation. *J. Heart Transplant.* 5: 298-303, 1986.
8. THOMAS, F. T., SZABOLCS, S. S., MAMMANA, R. E.: Long - distance transportation of human hearts for transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 26: 344-349, 1978.
9. WATSON, D. C., REITZ, B. A., BAUMGARTNER, W.A., RANEY, A.A., OYER, P. E., STINSON, E. B., SHUMWAY, N. E.: Distant heart procurement for transplantation, *Surgery* 86: 56-59, 1979.
10. HARDESTY, R.L., GRIFFITH, P.B., DEEB, G.M., BAHNSON, H.T. and STARZL, T.E.: Improved cardiac function using cardioplegia during procurement and transplantation. *Transplant proc.* 15: 1253-55, 1983.
11. HEARSE, D. J., STEWARD, D. A., BRAIMBRIDGE, M. V.: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest: The importance of magnezium in cardioplegic infusates. *J. Thorac Cardiovasc Sur.* 75: 877-881, 1978.
12. HEARSE, D. J., O'BRIEN, K., BRAIMBRIDGE, M. V.: Protection of the myocardium during ischemic arrest: Dose-response curves for procaine and Lignocaine in cardioplegic solutions. *J. Thorac CV Surg.* 81: 873-877, 1981.
13. DOWNES, G.L., MARTIN, D.R., SCOTT, D.F., BELZER, F.O.: Cold sensitivity of active cation transport-a major problem in liver and heart preservation. *Surgical Forum.* 22: 256-9, 1971.
14. MARTIN, D. R., SCOTT, D. F., DOWNES, G.L., BELZER, F.O.: Primary

- cause of unsuccessful liver and heart preservation: Cold sensitivity of the ATP ase system. *Annals of Surgery*. 175: 11-7, 1972.
15. BETHENCOURT, D.M., LAKS, H.: Importance of edema and compliance changes during 24 hours of preservation of the dog heart. *J. Thorac CV Surg*. 81: 440-49, 1981.
 16. BELZER, F. O., SOUTHARD, J. H.: Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*. 45: 673-6, 1988.
 17. SWANSON, D. K., PASAOĞLU, İ., BERKOFF, H. A., SOUTHARD, J. A. and HEGGE, J.O.: Improved Heart preservation with UW preservation solution. *J. Heart Transplant*. 7: 456-467, 1988.
 18. SWANSON, D. K., DUFEK, J. H., KAHN, D. R.: Myocardial preservation for transplantation. *Transplant Proc*. 11: 1478-9, 1979.
 19. BILLINGHAM, M.E., BAUMGARTNER, W.A., WATSON, D.C., REITZ, B.A., MASEK, M.A., RANEY, A.A., OYER, P.E., STINSON, E.B., SHUMWAY, N. E.: Distant heart procurement for human transplantation. *Circulation*. 62: 11-19, 1980.
 20. GRIEPP, R.B., STINSON, E.B., BIEBER, C., REITZ, B.A., COPELAND, J. G., OYER, P. E. and SHUMWAY, N. E.: Human heart transplantation: Current status. *Ann. Thoracic Surg*. 22: 171-175, 1976.
 21. ROSE, E. A., MICHLER, R. E., SMITH, C. R., MACMANUS, R. P., SADEGHI, A., DRUSIN, R.E., REEMTSMA, K.: Present status of human cardiac allografts and prospects for xenografts. *Transplantation*. 34: 19-23, 1988.
 22. HEARSE, D. J., STEWART, D.A. and BRAIMBRIDGE, M. V.: The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the rat. *J. Thorac. CV Surg*. 79: 39-43, 1980.
 23. SWANSON, D. K., DUFEK, J.H., KAHN, D.R.: Improved myocardial preservation at 4 C. *Ann. Thor. Surg*. 30: 519-26, 1980.
 24. SWANSON, D.K., MYEROWITZ, D., WATSON, K.M., HEGGE, J.O. and FIELDS, B. L.: A comparison of blood and crystalloid cardioplegia during heart transplantation after 5 hours of cold storage. *J. Thorac CV Surg*. 93: 687-694, 1987.
 25. WAHLBERG, J. A., SOUTHARD, J. H., BELZER, F. O.: Development of a cold storage solution for pancreas preservation. *Cryobiology* 23: 477 - 480, 1986.
 26. SOUTHARD, J.H., RICE, M.J., BELZER, F.O.: Preservation of renal function by adenosine-stimulated ATP synthesis in hypothermically perfused dog kidneys *Cryobiology* 22: 232-42, 1985.
 27. FREEMAN, B.A., CRAPO, J.D.: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest*. 47: 412-426, 1982.
 28. MENASCHE, P., GRAUSSET, C., GAUDUEL, Y., MOUAS, C. and DIWNICA, A.: Prevention of hydroxyl radical formation: A critical concept for improving cardioplegia. Protective effects of deferoxamine. *Circulation* 76: 180-5, 1987.

29. BERGSLAND, J., LoBALSAMO, L., LAJOS, P., FELDMAN, M. J. and MOOKERJEE, B.: Allopurinol in prevention of reperfusion injury of hypoxically stored rat hearts. *J. Heart Transplant* 6: 137-140, 1987.
30. VINTEN-JOHANSEN, J., CHIANTELLA, V., FAUST, K. B., JOHSTON, W. E., McCAIN, B. L., HARTMAN, M., MILLS, S. A., HESTER, T. O., CORDELL, A. R.: Myocardial protection with blood cardioplegia in ischemically injured hearts: reduction of reoxygenation injury with allopurinol. *Ann. Thoracic Surg.* 45, 319-326, 1988.
31. HEARSE, D.J.: Oxygen deprivation and early myocardial contractile failure: a reassessment of the possible role of adenosine triphosphate. *Amer. J. of Cardiology* 44: 1115-21, 1979.
32. LEVITSKY, S. and FEINBERG, H.: Biochemical changes of ischemia. *Ann. Thoracic Surg.* 20: 21-29, 1975.

Doç. Dr. Mete CENGİZ
U.Ü. Tıp Fakültesi
Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı
BURSA