



## İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Çetin Murat Songur

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Genel kanı olarak, reperfüzyon hasarı, epikardial büyüme ve antegrad kan akımının normale dönmesiyle ilişkili infarksiyon sürecinin bir bileşeni olmasına rağmen, kateterizasyon laboratuvarında, iskemik - reperfüzyon hasarı (İ/R) sık sık “no reflow” fenomeni ile eş anlamlı olarak kullanılır. Reperfüzyon sırasında ise, iyon akışında hızlı bir değişim meydana gelir ve pH'ın normale dönüşü sırasında sitotoksikite oluşur.  $\text{Na}^+$  -  $\text{H}^+$  ve  $\text{Na}^+$  -  $\text{HCO}_3^-$  transportunu içeren  $\text{Na}^+$  bağımlı pH düzenleme mekanizmaları aktive olur ki bu olay hücre içi  $\text{Na}^+$  birikimine yol açar. Yüksek  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu  $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{2+}$  değişimi ile intraselüler  $\text{Ca}^{2+}$  konsantrasyonunu artırır. Hücre içinde  $\text{Ca}^{2+}$  iyon konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir. Kardiyak cerrahi sonucu ortaya çıkan İ/R, spontan miyokart infarktüsüne bağlı olan İ/R'den farklıdır. Cerrahi tamamlandığında kros klemp kaldırılır, kalp birden bire yüksek oranda antikoagülan içeriği olan, kardiyopulmoner baypas cihazının immünolojik etkilerine maruz kalmış ve yüksek oranda oksijen içeren kan ile reperfüze olur. Sonuç olarak, kardiyak cerrahi sonrası myokard, aşırı iskemik ve reperfüzyona maruz kalır. Klinik olarak ameliyat sonrası İ/R hasarı; aritmi, miyokardiyal stunning, düşük kalp debisi veya ameliyat sonrası miyokart infarktüsü ile kendini gösterebilir. Kardiyak cerrahide kalp korunmasında en önemli köşe taşı kardiyoplejik solüsyondur. Bu solüsyon potasyum, mannitol ve glukoz içerir. Arrest edilmiş ve soğutulmuş kalpte metabolik ihtiyaçlar minimize edilmiş olur. Yıllar içinde gelişen tecrübeyle birlikte, kardiyoplejik solüsyonların içeriklerinde ufak değişiklikler meydana gelmiştir. Tüm bunlara rağmen kardiyoplejik sonrası İ/R hala gözlemlenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hasar; iskemik-reperfüzyon; açık kalp cerrahisi; miyokart

### Ischemia-Reperfusion Injury

#### ABSTRACT

While reperfusion injury is widely considered to represent a component of the infarction process related to epicardial growth and normalization of antegrade blood flow, the term ischemia/reperfusion (I/R) injury is frequently used synonymously with the “no reflow” phenomenon. I/R injury after cardiac surgery is completely different from I/R injury after spontaneous myocardial infarction (MI). During reperfusion, ion transfer is rapidly altered and cytotoxicity develops as pH is normalized.  $\text{Na}^+$  dependent pH regulation mechanisms such as,  $\text{Na}^+$  -  $\text{H}^+$  and  $\text{Na}^+$  -  $\text{HCO}_3^-$  transport are activated, triggering the accumulation of intracellular  $\text{Na}^+$ . Elevated intracellular  $\text{Na}^+$  levels are associated with increased intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentrations through the activity of the  $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{2+}$  exchanger. Elevated  $\text{Ca}^{2+}$  ion concentrations have a cytotoxic impact. After completion of the surgical procedure, when the cross clamp is released, the cardiac tissues are re-perfused with a highly anticoagulated and oxygenated blood, which is affected from the immunological effects of the cardiopulmonary bypass pump. Thus, after cardiac surgery myocardium is exposed to excessive ischemia and reperfusion injury that may manifest themselves as arrhythmias, myocardial stunning, low cardiac output or postoperative MI. The cornerstone of the myocardial protection during cardiac surgery is the use of cardioplegic solutions containing potassium, mannitol and glucose. The metabolic requirements are minimized by myocardial arrest. Although the composition of cardioplegic solutions evolves with accumulating experience, I/R injury still occurs after cardioplegia.

**Key Words:** Injury; ischemia-reperfusion; open heart surgery; myocardium

### GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı (KKH), dünyada birçok ülkede ölümlerin majör nedenidir ve Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl ortalama 3.8 milyon erkeğin, 3.4 milyon kadının bu hastalıktan öldüğü bildirilmiştir. KKH'ye neden olan en önemli faktörlerden biri de, akut miyokard infarktüsü (AMI) sonucu miyokardiyal iskemik/reperfüzyon (İ/R) hasarının oluşmasıdır. AMI'ya bağlı miyokardiyal infarkt oluşumunun klinik göstergesi sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalmadır<sup>(1)</sup>. Tromboliz, perkutanöz koroner girişim (PCI) ve yardımcı tedavi stratejileri (antitrombotik ve antiplatelet ajanlar) erken veya zamanında uygulandığında, miyokardiyal İ/R hasarına bağlı infarkt alan oluşumunu azaltmakta ve miyokardiyal disfonksiyonu engelleyebilmektedir<sup>(2)</sup>. Bu nedenle kalpte İ/R hasarına neden olan hücresel mekanizmaların anlaşılması, halen klinikte kullanılan uygulamaların yanı sıra, bu hasarı önlemek için düşünülen moleküler ve farmakolojik spesifik tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir.

#### Yazışma Adresi

Çetin Murat Songur

E-posta: drmuratsongur@hotmail.com

Geliş Tarihi: 04.06.2013

Kabul Tarihi: 27.06.2013

@Telif Hakkı 2015 Koşuyolu Heart Journal metnine www.kosuyoluheartjournal.com web adresinden ulaşılabilir.

Risk altında kalan iskemik miyokardiyal alanda kan akımının restorasyonu ve reperfüzyonu miyokardiyal hücrelerin ve kardiyak fonksiyonun iskemik hasardan kurtarılabilmesi için ön koşul olmasına rağmen reperfüzyon, iskemiyle indüklenen doku hasarına ilave bir hasar oluşmasına yol açar. Reperfüzyon hasarı miyokardiyal infarktüsün tedavisiyle başlar. Böylece trombolitik tedavi başlangıcında veya perkütanöz koroner angioplasti sonrası oluşabileceği gibi baypas cerrahisi sırasında kalbin kardiyoplejik arrestinden sonraki iyileşme periyodunda da oluşabilir. Reperfüzyon hasarının sonuçları aritmiler, reversibl kontraktıl disfonksiyon [miyokardiyal sersemleme (stunning)], yeniden akışın olmaması (no-reflow) fenomenine yol açan endotelial disfonksiyon ve hücre ölümüdür. Bu nedenle miyokardiyal infarktüsün tedavisi sırasında gelişen reperfüzyon hasarının şiddetinin azaltılması veya sınırlandırılması oldukça önemlidir.<sup>(3)</sup>

### İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI

Miyokardiyal reperfüzyon hasarı, uzun süreli iskemiyi takip eden reperfüzyon sırasında meydana gelen hasarı ifade etmektedir.<sup>(4)</sup> Reperfüzyon hasarının patofizyolojisinin anlaşılmasındaki zorluk, iskemik fazda meydana gelen hasarla reperfüzyon fazında oluşan hasarın tam ayrımının yapılmasının güç olmasıdır.

Deneyel çalışmalar dört tip reperfüzyon hasarının olduğunu göstermiştir.<sup>(5)</sup>

**1. Ölümcül Reperfüzyon Hasarı:** Reperfüzyondan hemen önce hala yaşıyor olan kardiyak miyositlerin koroner kan akımı yeniden sağlandığında reperfüzyona bağlı olarak ölmesi.

**2. Vasküler Reperfüzyon Hasarı:** “No-reflow” fenomeni ve koroner vazodilatör rezervin azalması ile sonuçlanan ilerleyici mikrovasküler hasar.

**3. Miyokardiyal Stunning:** Anormal intraselüler metabolizmanın neden olduğu azalmış enerji üretimine bağlı olarak, reperfüzyon sırasında meydana gelen geri dönüşümlü mekanik disfonksiyondur.

**4. Reperfüzyon Aritmileri:** Reperfüzyonu takip eden saniyelerde ventriküler taşikardi veya fibrilasyon gelişmesi.

### MYOKARDİYAL İ/R HASARININ PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMASI

İskemi; doku asidozu ile sonuçlanan, intraselüler  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  iyonlarının birikmesine neden olur. İskemi süresince meydana gelen anaerobik solunumun sonucu olarak hücre içinde  $\text{H}^+$  birikir. Reperfüzyon sırasında ise, iyon akışında hızlı bir değişim meydana gelir ve  $\text{pH}^3$ 'ün normale dönüşü sırasında sitotoksikite oluşur<sup>(6)</sup>.  $\text{Na}^+$  -  $\text{H}^+$  ve  $\text{Na}^+$  -  $\text{HCO}_3^+$  transportunu içeren  $\text{Na}^+$  bağımlı  $\text{pH}$  düzenleme mekanizmaları aktive olur ki bu olay hücre içi  $\text{Na}^+$  birikimine yol açar. Yüksek  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu  $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{+2}$  değişimi ile intraselüler  $\text{Ca}^{+2}$  konsantrasyonunu artırır<sup>(7)</sup>. Sarkolemmal L tipi  $\text{Ca}^{+2}$  kanalları ile sitoplazmaya  $\text{Ca}^{+2}$  geçişinin artması ve SERCA  $\text{Ca}^{+2}$  - ATPaz kanalının yetersiz çalışması sonucu  $\text{Ca}^{+2}$  aşırı yüklenmesi (overload) meydana gelir<sup>(8)</sup>. Hücre içinde  $\text{Ca}^{+2}$  iyon konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksik-

tir. Hücre içi kalsiyum artışı mitokondriyal kalsiyumun da aşırı yüklenmesine neden olur ve ATP üretimi azalır. Bununla birlikte, hücre içi  $\text{Ca}^{+2}$  + ATPaz'larının aktivasyonu, ATP kullanımını artırır ve sarkolemmal fosfolipidleri aktive eder. Deterjan özelliğindeki fosfolipid ürünleri ortaya çıkarak hücre membranının bütünlüğünü bozarlar<sup>(5)</sup>. Sonuçta miyofibriler hiperkontraksiyon, ATP azalması, mitokondri yapısında hasar ve miyokardiyal stunning meydana gelir<sup>(9)</sup>.

Kardiyak miyositler yüksek miktarda enerji tüketirler. Bu ihtiyacı karşılamak için çok sayıda mitokondri içerirler. Enerji üreten bu organellerde İ/R hasarı ile yakından ilişkili reaktif ara ürünler ve apoptoza neden olan yapılar yer alır. Bunun bir parçası mPTP'dir. Miyokardiyal membran normalde iyon ve proteinelere geçirgen değildir. Membran boyunca elektrik potansiyelin kaybı “geçirgenlik değişimi” olarak tanımlanır ve mPTP vasıtasıyla gelişen bir süreç olduğu düşünülür. Porlardaki protein bileşeni bilinmemesine rağmen, porun yapısı mitokondri membranı ve sarkoplazma arasında non-selektif bir kanal görevi görür. Bu porun veya kanalın açılması elektrokimyasal gradientin kaybına, serbest oksijen radikallerinin ve apoptoza neden olan yapıların salıverilmesine neden olur. mPTP'nin açılması,  $\text{Ca}^{+2}$  aşırı yüklenmesine,  $\text{pH}$ 'ın hızlı normalizasyonuna ve oksidatif strese yol açar<sup>(10)</sup>.

İ/R boyunca oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu sonucu meydana gelen serbest radikal üretim mekanizması tanımlanmıştır. Bu oksijen radikalleri yüksek reaktif özelliktedir ve hücrenin endojen serbest radikal süpürücü sistemini hızlı bir şekilde baskırlar. Bu radikaller lipid, protein ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücre hasarı tetikler. Ksantin oksidaz enzimi, reperfüze kalpte serbest radikal üretimine önemli ölçüde katkı sağlar ve substratları olan ksantin ve hipoksantin iskemik boyunca birikir<sup>(11)</sup>. Ayrıca serbest radikallerin nükleer ve sitozolik elementlerde meydana getirdiği hasar sonucu mPTP kanalının açılışı tetiklenir<sup>(12)</sup>. Bu olay pozitif feedback mekanizması ile mitokondriden daha fazla serbest radikal salıverilmesi ile sonuçlanır [ROS (reactive oxygen species) bağımlı ROS salıverilmesi]<sup>(13)</sup>.

İ/R hasarı sadece kardiyomiyositlerde gelişen olaylara bağlı değildir, endotel de aktif olarak bu olaya katkı sağlar. Endotel NO'nun başlıca kaynağıdır. Normal şartlarda NO üretimi vazodilatasyona neden olur ki bu olay oksijen tüketimi, platelet agregasyonu, lökosit adezyonu ve serbest radikal temizlenmesi gibi olaylar üzerinde etki ederek İ/R boyunca koruyucu etkinlik sağlar<sup>(14)</sup>. Paradoksal olarak, yüksek konsantrasyonda peroksi nitrit gibi yüksek reaktif ürünlerin oluşumuna katkı sağlayarak ROS bağımlı toksisiteye neden olabilir<sup>(14)</sup>. NO üzerinden koroner endotel, İ/R süresince çeşitli diğer patofizyolojik roller üstlenir. Bu rollerden bazıları; vazoaaktif maddelerin kaynağı olarak çalışması, sitokin, kemokin ve adezyon molekülleri vasıtasıyla immün sistemi aktive etmesidir. Son yıllardaki çalışmalar İ/R patolojisine otofajiyi de karıştırmıştır<sup>(15)</sup>. Bu mekanizmanın kalp hastalıkları üzerinde yararı olup olmadığı tartışmalıdır.

Endotel aktivasyonu ve hasarı, vasküler permeabiliteyi artırır. Hasar görmüş endotelden salıverilen hücrel adezyon molekülleri (ICAM-1, UCAM-1, E-selectin) inflamatuvar hücrelerin dokuya invazyonuna aracılık eder. Nötrofilleri de içeren bu infiltratör hücreler, proteaz salgılanması, ROS üretimi ve mikrodamarların tıkanmasına yol açarak miyokard üzerinde direkt olarak toksik etki gösterir<sup>(16)</sup>.

### AKUT MI'DA İSKEMİ REPERFÜZYON

Genel kanı olarak, reperfüzyon hasarı, epikardiyal büyüme ve antegrad kan akımının normale dönmesiyle ilişkili infarksiyon sürecinin bir bileşeni olmasına rağmen, kateterizasyon laboratuvarında, İ/R hasarı sık sık "no reflow" fenomeni ile eş anlamlı olarak kullanılır. Bu terim ilk olarak köpeklerde, koroner ligasyonla oluşturulan miyokardiyal iskemide kullanılmıştır<sup>(17)</sup>. Akut MI'in en korkulan komplikasyonlarından biri olarak görülen reperfüzyon hasarının, olguların %30'dan fazlasında görüldüğü ve kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>(18)</sup>. No-reflow'un vazoaaktif birikintiler tarafından tıkanmış mikrodamarlar ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. No-reflow fenomeni akut MI'da İ/R hasarının anjiyografik bir görüntüsüdür<sup>(19)</sup>.

İnsanlarda İ/R'nin infarkt bölgesine katkısını belirlemek hayvanlara göre daha zor olmaktadır. İnsanlarda meydana gelen akut MI genellikle bir epikardiyal koroner arterdeki trombotik daralma ile bağlantılıdır ve bu protrombotik ve proinflamasyon olaylar cerrahi arter bağlanmalarının yapıldığı deneysel modellerde yeterince ele alınmamıştır. Lökositlerle ve platelet birikintileriyle mikrodamarın tıkanması, İ/R sürecinde bilhassa önemli bir bileşendir<sup>(20)</sup>. Diğer karmaşık olaylar hastaların eşzamanlı hastalıklarıyla ilgilidir ki bu olaylar İ/R boyunca miyokardiyal substratı etkiler. Sol ventrikül hipertrofisi, diyabet ve arterin tamamen oklüde olmasından önceki kronik iskemik (Örneğin; tekrarlayan iskemik önkoşullama) gibi faktörler İ/R hasarına karşı hassasiyeti etkiler. İnsan miyokard fenotipindeki heterojenlik deneysel bulgulardan insana yönelik anlam çıkarımını sınırlandırır<sup>(21)</sup>.

### AKUT MI'DA İ/R HASARINA KARŞI TERAPÖTİK UYGULAMALAR

Deneysel İ/R modellerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilen umut verici birçok kardiyoprotektif ajanın hastalar üzerinde uygulanmasıyla elde edilen klinik sonuçlar büyük hayal kırıklığıyla sonuçlanmıştır. Buna rağmen, gerek deneysel olarak gerekse klinikte İ/R'nin patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmalar ve bu mekanizmaları hedefleyen ajanlarla yapılan araştırmalar devam etmektedir. Klinik çalışmalarda kullanılan ajanlar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

Eritropoetin (EPO), miyokardda EPO reseptörlerinin varlığı keşfedildiğinden beri akut MI'nın klinik çalışmalarında kullanılmaktadır<sup>(22)</sup>. EPO, anti-apoptoz aktivitesine sahiptir ve endoteldeki progenitor hücreleri kuvvetlendirir<sup>(23)</sup>. Bu ilacın bir veya daha fazla yolak üzerinden pozitif etki gösterdiği düşünülmektedir. Halen klinikte kullanılan diğer terapötik stratejiler ise; IL-1 reseptör antagonistleri, anakinra ve glukagon benzeri peptid-1 analoglarıdır<sup>(24,25)</sup>.

Sistemik yolla uygulanan birçok farmakolojik müdahaleye rağmen, primer perkütanöz koroner revaskülarizasyon, ilacın direkt olarak koroner endotele ve miyokarda uygulanmasını mümkün kılar. Bu yolla uygulanan ve yaygın olarak bu tip çalışmalarda yer alan vazodilatör etkili adenozinin, mPTP reseptörlerinin açılmasını inhibe ederek hem ön hem de art-koşullamaya neden olduğu gösterilmiştir<sup>(26)</sup>. İ/R hasarında, mPTP kanalının rolü gitgide artan bir öneme sahiptir. Bu yapı, ters akım intrasellüler sinyal kaskadının genel bir efektörü olarak ortaya çıkar ve tedavinin hedefi haline gelir. mPTP'nin non-spesifik inhibitörü olan intravenöz siklosporin A'nın (CSA) bir pilot çalışmada ST-yükselmeli MI süresince rolü kaydedilmiştir<sup>(27)</sup>. Küçük bir çalışma olmasına rağmen çalışmanın sonuçları umut verici ve tavsiye edici olduğundan, mPTP'nin inhibisyonu daha büyük çalışmalar için yararlı olabilir<sup>(28)</sup>.

### KARDİYAK CERRAHİ SÜRESİNCE İ/R HASARI

Kardiyak cerrahi sonucu ortaya çıkan İ/R, spontan MI'ya bağlı olan İ/R'den farklıdır. Kardiyak cerrahide iskemik, aortik kros klemp konularak oluşturulur. Miyokard koruma stratejileri bu noktada önemli rol oynar. Kardiyopleji; hiperkalemik ve hipotermik kardiyak arrest sağlar ve glikoz içerikli kardiyoplejik solüsyon (genellikle kanla karıştırılarak) aralıklı olarak antegrad olarak aort köküne ve/veya retrograd olarak koroner sinüsten verilebilir. Bu uygulamalar, miyokardiyal metabolik aktiviteyi ve oksijen ihtiyacını azaltarak miyokardiyal hassasiyeti azaltır.

Cerrahi tamamlandığında kros klemp kaldırılır, kalp birden bire yüksek oranda antikoagülan içeriği olan, kardiyopulmoner baypas cihazının immünolojik etkilerine maruz kalmış ve yüksek oranda parsiyel oksijen miktarı olan kan ile reperfüze olur. Sonuç olarak, kardiyak cerrahi sonrası miyokard, aşırı iskemik ve reperfüzyona maruz kalır. Kardiyak cerrahiye maruz kalan kalpler oldukça heterojen gruplardır. Aortik arkus cerrahisi geçiren hastalar genellikle normal kalp fonksiyonuna sahiptir. Ancak diğer hastalar kronik iskemik ve kontraktıl disfonksiyonu olan hastalar olabilir<sup>(19)</sup>.

Klinik olarak ameliyat sonrası İ/R hasarı; aritmi, miyokardiyal stunning, düşük kalp debisi veya ameliyat sonrası MI ile kendini gösterebilir. Koroner baypas cerrahisi sonrası kaybedilen hastaların ancak %25 - 45'ine otopsi yapıp histolojik kesitler elde edilebilmiştir. Dahası miyokard hasarına bağlı biyokimyasal bazı veriler (yükselmiş CK-MB ve/veya tropinin düzeyi) kalp cerrahisine sonrası advers etkilerin göstergesidir<sup>(29)</sup>.

### KARDİYOPLEJİK ARREST SONRASI İ/R HASARINA MÜDAHALE

Kardiyak cerrahide kalp korunmasında en önemli köşe taşı kardiyoplejik solüsyondür. Bu solüsyon potasyum, mannitol ve glukoz içerir. Arrest edilmiş ve soğutulmuş kalpte metabolik ihtiyaçlar minimize edilmiş olur. Yıllar içinde gelişen tecrübeyle birlikte, kardiyoplejik solüsyonların içeriklerinde ufak değişiklikler meydana gelmiştir. Tüm bunlara rağmen kardiyopleji sonrası İ/R hala gözlemlenmektedir<sup>(19)</sup>.

Bazı çalışmalarda piritivat ve glutamat/aspartatın metabolik katkıları desteklenmiştir<sup>(30,31)</sup>. Tüm bu metabolik bileşenlerin esas amacı; arrest edilmiş myokarda istenen enerji kaynaklarının (yağ asidi oksidasyonundan kaçınarak) kullanılmasını sağlamaktır. Ancak bu ajanlar tam olarak klinik kullanıma girememiştir.

İskemik önkoşullama konsepti kardiyak cerrahi boyunca uygulanmaktadır. Kardiyopulmoner baypası takiben ya da öncesinde, aorta birkaç dakikalığına kros klemp konur ve kardiyopleji sağlamak amacıyla kros klemp açılır. Bu tekniğin bazı çalışmalar tarafından yararlı etkileri bildirilmiştir. Post operatif ventriküler aritmiyi, inotrop ihtiyacını ve yoğun bakım kalış süresini kısalttığı bu çalışmalarda belirtilmiştir<sup>(32)</sup>.

İ/R hasarında immün sistem aktivasyonu, cerrahinin kendisi ve baypası cihazının ekipmanlarına maruz kalması ile ilişkilendirilmiştir. Bazı araştırmacılar dikkatlerini immün cevap üzerine yoğunlaştırmıştır. Lökosit filtresi kullanımı, steroidler, spesifik uçucu anestetik ajanların kullanımı birtakım çalışmalarda test edilmiş ancak yararlı sonuçlara ulaşamamıştır<sup>(33,34)</sup>. Anti-C5a antibody ve pexelizumabla ilgili ilk veriler, iki tane randomize klinik çalışması konusunda harekete geçirmiştir. PRIMO-CABG çalışması ölüm ve MI oranlarında azaltıcı sonuçlar ortaya koyarken bu sonuçlar devam çalışması olan PRIMO-CABG II çalışmasında doğrulanamamıştır<sup>(35)</sup>. Sonuç olarak, bir antifibrinolitik protein olan aprotinin, myokardiyal İ/R üzerindeki olumlu etkileri insan ve hayvan çalışmalarında belgelenmiş ancak kullanımı sonucu ortaya çıkan zararlı etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir<sup>(36)</sup>.

Doğal olarak oluşan pridoksin metaboliti ve purinerjik reseptör antagonisti, pridoksal-5-fosfat (MC-1) iki büyük klinik CABG çalışmasında kullanılmıştır. MC-1'in intrasellüler Ca<sup>2+</sup> yüklenmesini önlediği ve İ/R hasarını azaltma bakımında umut vaat ettiği görülmüştür<sup>(37)</sup>. Aslında bir faz 2 çalışması olan MEND-CABG 1 çalışması, operasyon sonrasında daha düşük infarkt alanına neden olduğu izlenimi uyandırmıştır<sup>(38)</sup>. Bu bilgiler ışığında, bir faz 3 çalışmasına girilmiş ancak daha büyük bir faz 3 devam çalışması olan MEND-CABG 2 çalışması, infarkt alanı karşılaştırmasında fark bulamadığı gibi MC-1 ile erken mortalite oranında çok hafif bir artış da kaydedilmiştir<sup>(39)</sup>.

Ca<sup>2+</sup> yüklenmesini önlemedeki bir diğer strateji ise sodyum-hidrojen değişimini antagonize etmektir. Kariporid, bu transportun etkin bir antagonistidir. İlk olarak GUARDIAN çalışmasında ST-segment yükselmesi olmayan akut koroner sendrom hastalarında (NSTE-ACS) veya planlanmış elektif revaskülarizasyonlarda (PCI ya da CABG) değerlendirilmiştir<sup>(40)</sup>. CABG'de bir efikasite sinyali kaydedilmiş ve sonrasında ilaç daha büyük CABG çalışmasına konu edilmiştir<sup>(41)</sup>. EXPEDITION çalışmasının birincil sonlanım noktasına (ölüm ve MI), kariporid grubunda plasebo grubuna kıyasla daha az rastlanmıştır<sup>(19)</sup>.

Cerrahiye bağlı İ/R'da belki de en ayrıntılı çalışılmış ilaç Akadesindir. Akadesin bir purin analogudur ve enerjiden yoksun dokuda adenozin düzeyini artırır<sup>(42)</sup>. mPTP kanalının açılımı düzenleyerek, İ/R süresince adenozin reseptör stimülasyonu yoluyla etkili bir kardiyak koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir<sup>(43)</sup>. Akadesin, kardiyoplejik solüsyon içerisine eklenerek birkaç küçük çalışmada ve yaklaşık 2700 hasta içeren bir faz 3 çalışması olan Akadesin 1024 çalışmasında araştırılmıştır<sup>(44)</sup>. Ancak bu çalışmada periprosedüral MI ile ilgili sonuçlarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır<sup>(45)</sup>.

İ/R hasarının patofizyolojik mekanizmasının aydınlanmaya başlaması ile birlikte gerek kardiyak cerrahi gerekse perkütan girişimlerde İ/R hasarından korunmak için birçok farmakolojik ajan üzerinde çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam edecektir. Derlememizde de vurguladığımız gibi hiçbir farmakolojik ajanın İ/R hasarını önlemede tam anlamıyla başarılı olmadığı çalışmalarla ortaya konmuştur. İ/R hasarının önlenmesi için patofizyolojik mekanizmalara tam anlamıyla hakim olup, yapılacak çalışmaların bu doğrultuda yönlendirilmesine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Weir RA, McMurray JJ, Velazquez Ej, Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Am J Gardiol* 2006;97:13-25.
- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thyssen P, et al. A comparison at coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
- Qing-Dong W, John P, Per-Ove S, Lars R. Pharmacological possibilities for protection against myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular Res* 2002;55:25-37.
- Kaplan P, Hendriks M, Mattheussen M, Mubagwa K, Flameng W. Effect of ischemia and reperfusion on sarcoplasmic reticulum calcium uptake. *Circ Res* 1992;71:1123-1130.
- Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989;80:1049-62.
- Bond JM, Herman B, Lemasters JJ. Protection by acidotic pH against anoxia/reoxygenation injury to rat neonatal cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;179:798-803.
- Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35.
- Krause S, Hess ML. Characterization of cardiac sarcoplasmic reticulum dysfunction during shortterm, normothermic, global ischemia. *Circ Res* 1984;55:176-184.
- Kusuoka H, Porterfield JK, Weisman HF, Weisfeldt ML, Marban E. Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium. Depressed Ca<sup>2+</sup> activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest* 1987;79:950-61.
- Kim JS, Jin Y, Lemasters JJ. Reactive oxygen species, but not Ca<sup>2+</sup> overloading, trigger pH<sup>-</sup> and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemiareperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:2024-34.
- Thompson-Gorman SL, Zweier JL. Evaluation of the role of xanthine oxidase in myocardial reperfusion injury. *J Biol Chem* 1990;265:6656-63.
- Zorov DB, Juhaszova M, Yaniv Y, Nuss HB, Wang S, Sollott SJ. Regulation and pharmacology of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res* 2009;83:213-25.
- Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO, Zweier JL, Sollott SJ. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med* 2000;192:1001-14.

14. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:1620-24.
15. Matsui Y, Takagi H, Qu X, Abdellatif M, Sakoda H, Asano T, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res* 2007;100:914-22.
16. Yang Z, Day YJ, Toufektsian MC, Xu Y, Ramos SI, Marshall MA, et al. Myocardial infarct-sparing effect of adenosine A2A receptor activation is due to its action on CD4+ T lymphocytes. *Circulation* 2006; 114: 2056-64.
17. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-1508.
18. Brosh D, Assali AR, Mager A, Porter A, Hasdai D, Teplitsky I, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol* 2007;99:442-5.
19. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2010;106:360-8.
20. Mizuno K, Niimura S, Tani M, Saito I, Sanada H, Takahashi M, et al. Hypotensive activity of TCV-116, a newly developed angiotensin II receptor antagonist, in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1992;51:183-187.
21. Neckar J, Ostadal B, Kolar F. Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery. *Physiol Res* 2004;53:621-8.
22. Wright GL, Hanlon P, Amin K, Steenbergen C, Murphy E, Arcasoy MO. Erythropoietin receptor expression in adult rat cardiomyocytes is associated with an acute cardioprotective effect for recombinant erythropoietin during ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2004;18:1031-3.
23. Prunier F, Pfister O, Hadri L, Liang L, Del Monte F, Liao R, et al. Delayed erythropoietin therapy reduces post-MI cardiac remodeling only at a dose that mobilizes endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:522-9.
24. Clinical Study to Examine the Effects of Erythropoietin on Left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction (HEBEIII). Erişim Tarihi: Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449488>.
25. Abbate A, Salloum FN, Vecile E, Das A, Hoke NN, Straino S, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:2670-83.
26. Ki J, McIntosh R, Shen X, Lee S, Chanoit G, Criswell H, et al. Adenosine A2A and A2B receptors work in concert to induce a strong protection against reperfusion injury in rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2009;47:684-90.
27. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473-81.
28. Weman SM, Karhunen PJ, Penttilä A, Jarvinen AA, Salminen US. Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;70:807-12.
29. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, et al. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release: results from the GUARDIAN trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1070-7.
30. Olivencia-Yurvati AH, Blair JL, Baig M, Mallet RT. Pyruvate-enhanced cardioprotection during surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003;17:715-20.
31. Uyar I, Mansuroglu D, Kirali K, Erentug V, Bozbuga NU, Uysal G, et al. Aspartate and glutamate enriched cardioplegia in left ventricular dysfunction. *J Card Surg* 2005;20:337-44.
32. Walsh SR, Tang TY, Kullar P, Jenkins DP, Dutka DP, Gaunt ME. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:985-94.
33. Fabbri A, Manfredi J, Piccin C, Soffiati G, Carta MR, Gasparotto E, et al. Systemic leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2001;16(Suppl):11-8.
34. Liakopoulos OJ, Schmitto JD, Kazmaier S, Brauer A, Quintel M, Schoendube FA, et al. Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;84:110-8.
35. Verrier ED, Sherman SK, Taylor KM, Van de Werf F, Newman MF, Chen JC, et al. Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA* 2004;291:2319-27.
36. Testa L, Van Gaal WJ, Bhindi R, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, et al. Pexelizumab in ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis on 15,196 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:884-93.
37. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fries S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319-31.
38. Kandzari DE, Dery JP, Armstrong PW, Douglas DA, Zettler ME, Hidingen GK, et al. MC-1 (pyridoxal 5'-phosphate): novel therapeutic applications to reduce ischaemic injury. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:1435-42.
39. Tardif JC, Carrier M, Kandzari DE, Emery R, Cote R, Heinonen T, et al. Effects of pyridoxal 5'-phosphate (MC-1) in patients undergoing high-risk coronary artery bypass surgery: results of the MEND-CABG randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1604-11.
40. Alexander JH, Emery RW Jr, Carrier M, Ellis SJ, Mehta RH, Hasselblad V, et al. Efficacy and safety of pyridoxal 5'-phosphate (MC-1) in high-risk patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the MEND-CABG II randomized clinical trial. *JAMA* 2008;299:1777-87.
41. Mentzer RM Jr. Effects of Na+/H+ exchange inhibition by cariporide on death and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The Expedition study (Abstract). *Circulation* 2003;108:2723.
42. Mullane K. Acadesine: the prototype adenosine regulating agent for reducing myocardial ischaemic injury. *Cardiovasc Res* 1993;27:43-7.
43. Forster K, Paul I, Solenkova N, Staudt A, Cohen MV, Downey JM, et al. NECA at reperfusion limits infarction and inhibits formation of the mitochondrial permeability transition pore by activating p70S6 kinase. *Basic Res Cardiol* 2006;101:319-26.
44. Leung JM, Stanley T III, Mathew J, Curling P, Barash P, Salmenpera M, et al; SPI Research Group. An initial multicenter, randomized controlled trial on the safety and efficacy of acadesine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 1994;78:420-34.
45. Mangano DT, Miao Y, Tudor IC, Dietzel C. Post-reperfusion myocardial infarction: long-term survival improvement using adenosine regulation with acadesine. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:206-14.