

Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Acil Koroner Revaskülarizasyonu ve Reperfüzyon Hasarı

Prof. Dr. İlhan PAŞAOĞLU, Y. Doç. Dr. Sinan ARSAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Akut miyokard infarktüsü sonrası, acil koroner reperfüzyonun gündemde olduğu son 20 yıl içinde, reperfüzyon sonrası low cardiac output tablosu ile gelişen reperfüzyon hasarı olgusu gündeme girmiştir. Bu olayın patogenezi konusunda yapılan araştırmalar serbest radikaller üstüne yoğunlaşmıştır. Bu yazımızda, hem bu konu üstüne yapılan çalışmalar toparlanmış, hem de cerrahi olan ve olmayan uygulamaların zamanlaması tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Koroner bypass, akut miyokard infarktüsü, reperfüzyon, reperfüzyon hasarı

Son yıllarda kardiyoloji ve kalp cerrahisindeki ilerlemeler koroner arter hastalığı (KAH) ve bunun komplikasyonlarının tedavisinde önemli değişiklikler yapmıştır (1,2). Akut miyokard infarktüsünde de (AMI) tedavisinde, kalp cerrahisindeki ilerlemelerin yanısıra perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) ve fibrinolitik ajanların (FLA) kullanıma girmesi ile önemli aşamalar kaydedilmiştir (3). Ancak henüz yeterli çalışmaların ve uzun süreli takip sonuçlarının tam olarak bilinmemesi nedeni ile, farklı uygulamalar süregelmektedir (4).

Acil cerrahi girişimler, ilk yıllarda papiller adale rüptürü ve infarktüs sonrası oluşan ventriküler septal defekt gibi mekanik nedenlerde, hayat kurtarma amacına yönelik olarak uygulanmıştır. Son yıllarda ise streptokinaz (SK) ve ürokinaz (UK) gibi fibrinolitik ajanlar ve PTCA ile birlikte sol ventrikülde oluşacak hasarı azaltma ve sonraki yaşamın kalite ve süresini uzatma amacına yönelik yoğun olarak uygulanmaktadır (5,6).

Akut miyokard infarktüsü, saatler ve günler içinde seyreden devamlı bir süreçtir. Yaşam süresinin uzaması ve fonksiyonel kapasite yönünden infarkt alanının sınırlandırılması, uzun yıllar araştırmalara konu olmuştur (7,8). İnfarkt alanı ile sağlam miyokard dokusu arasında kalan iskemik, hasarlı, kurtarılabilir miyokard bölgesi "Border Zone" olarak adlandırılır.

Bu bölge AMI'nün patogenezinde, morbidite ve mortalite üstünde önemli bir rol oynamaktadır. Bu hasarlı bölgenin, ölü ve canlı miyokard dokuları arasında homojen bir bölge mi, yoksa ölü miyokard dokusu arasında adacıklar halinde canlı dokular içeren bir heterojen yapı mı olduğu halen tartışmalıdır (9). Ancak tüm araştırmaların ortak bulgusu, bu bölgenin kurtarılabilir bir bölge olduğu ve bunun AMI sonrası hemodinamik kompenzasyon ve yaşam süresi üstüne önemli bir rol oynadığı yönündedir.

İnfarkt alanının sınırlandırılması için şu tedbirler alınabilir (2,3,5,10):

- I. Miyokarda oksijen sağlanmasının artırılması
 - Plazma oksijen içeriğinin artırılması (örneğin nazal oksijen inhalasyonu)
 - Miyokard kan akımının artırılması
 - Mekanik
 - İntraaortik balon pompası (IABP)
 - PTCA
 - Acil koroner bypass ameliyatı (CABG)
 - Farmakolojik
 - Mikrosirkülasyonu düzeltme (Ca++ antagonistleri)
 - Makrosirkülasyonu düzeltme (FLA ve hyalürinidaz)

II. Miyokardın oksijen ihtiyacının azaltılması

Alındığı tarih: 2 Aralık 1994, revizyon 28 Şubat 1995
Yazışma adresi: Prof. Dr. İlhan Paşaoğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye-Ankara

Mekanik (IABP)

Farmakolojik (vazodilatatör ve β blokerler)

III. İnflamatuar cevabın azaltılması

Kortikosteroidler

Nonsteroid antiinflamatuar ajanlar

IV. Miyokard metabolizmasının düzeltilmesi

Glikoz-insülin-potasyum solüsyonları

Akut miyokard infarktüsünde, reperfüzyon sonrası gelişen mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni "reperfüzyon hasarı"dır. Bu, iskemik kalmış miyokardın reperfüzyonu esnasında kalbin oksijen kullanımındaki yetersizlik ile karakterli, birçok patofizyolojik olayları tarif etmede kullanılan kolektif bir terimdir (11). Gerek açık kalp ameliyatlarından sonra ve gerekse AMI sonrası reperfüzyon yapılan vakalarda uzun süren iskemik periyodu takiben görülebilir. Son zamanlarda hücre hasarı veya ölümü anlatmak amacı ile kullanılmakta olsa bile, bu asla irreversibilitiyi ifade etmez. Reperfüzyon hasarına neden olan patoloji, yapısal hücre hasarı veya mitokondriyumların oksidatif metabolizmasındaki bozulma nedeni ile oksijen alımındaki azalmasıdır (12).

Yapısal olarak yoğun mitokondrial kontraksiyonlar (miyokardial stunning), miyofibril ve sarkolemmalarda yırtılmalar, hücre ve mitokondriumlarda aşırı şişme ve patlamalar ve yaygın hemorajik hasarın eşlik ettiği, mitokondriyumların içinde kalsiyum fosfat partiküllerinin oluşumu ile karakterlidir (13). Bu bulguların şiddeti belirgin olarak iskemik periyodun uzunluğu ile ilgilidir. Kalsiyumun hücre içine hızlı girişi (kalsiyum paradoksu), oksijen paradoksuna benzer şekilde, ekstrasellüler alandan kalsiyumun önce tamamen temizlenmesi ve hızla geri verilmesi nedeni ile olur (14).

Özellikle izole kalplerde, kalsiyum içermeyen kardiyoplejik arrestten sonra çok belirgin olarak görülürse de, insanda, nonkoroner kollaterallerin varlığı nedeni ile, ekstrasellüler alandan kalsiyumun tamamen temizlenmesi pek mümkün değildir. Ancak halen kullanılan kardiyoplejik solüsyonlar bu nedenle az da olsa kalsiyum içermektedir. Gene de oksijen paradoksu ile birlikte kalsiyumun hızla hücre içine girmesi de reperfüzyon hasarında önemli bir rol oynar (15).

Hipoksi, mitokondriumlarda süperoksid radikallerin oluşumu için uygun bir ortamdır (16). Normalde süperoksid radikal, hidrojen peroksida, ki bu da daha sonra katalaz veya glutathionun oksidasyonu ile meydana gelen glutathion peroksidaz vasıtası ile oksijen ve suya dönüşür. Diğer bir potansiyel süperoksid radikal oluşumu da, iskemi sırasında biriken hipoksantin kuantine oksidasyonu ile olur (17). Ancak bu yol ksantin dehidrogenaz enziminden iskemi sırasında oluşan ksantin oksidaz enzimi ile mümkündür.

Bu enzim insanlarda çok az miktardadır. İskemi, insanlarda intrasellüler glutathion, glutathion peroksidaz ve süperoksid dismutazı azaltır ve reperfüzyondaki serbest radikallerin oluşumunu artırır (18). Hidrojen peroksid ve süperoksid serbest radikallerin sitotoksitelerinin büyük kısmı, ileri derecede toksik hidroksil serbest radikallere dönüşümüne ve bunun başlattığı lipid peroksidasyonu ve iron-catalysed reaksiyonlarına bağlıdır (19).

Reperfüzyon hasarı genellikle aritmilerle beraberdir (20). Bu da hem serbest radikal yapımına ve hem de hücre içine hızlı kalsiyum girişine bağlıdır. Deneysel olarak kalsiyum antagonistlerinin uygulanmasının, reperfüzyondaki bu aritmileri azalttığı gösterilmişse de, kalsiyumun etkisi bu kadar basit değildir. Çünkü aynı zamanda gösterilmiştir ki, miyokardiyal stunning hallerinde, kalsiyum uygulamaları oldukça faydalı olmaktadır. Sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum turnoverinin bozulması ve intrasellüler membranların hasarı ile birlikte kalsiyum yüklenmesi, kontraktıl proteinleri kalsiyuma karşı duyarsız hale getirmekte ve bu durumda ekstrasellüler kalsiyum miktarının artması faydalı olabilmektedir.

Bundan dolayı, miyokardiyal stunning hallerinde, intrasellüler kalsiyumu arttırdığı düşünülen adrenalin gibi inotropik ajanlara da, miyokard oldukça iyi yanıt vermektedir (21).

Nötrofillerde reperfüzyon hasarının diğer bir önemli nedenidir (22). Aktive olmuş nötrofiller, proteolitik enzimleri ve süperoksidi, hidrojen peroksid, hidroksil ve hipoklor serbest radikalleri salıverir. Keza, diğer nötrofilleri de aktif hale geçiren lökotrienler gibi araziidonik asit metabolitlerini ve platelet activating faktörü de serbest bırakırlar. Miyokard in-

farktüsünü takiben oluşan inflamatuvar cevapta büyük bir rol oynadıkları gayet iyi bilinir. Fakat aynı zamanda reperfüzyon hasarının oluşumunda önemli bir rol alırlar. Cerrahi yünden, kardiyopulmoner bypass (CPB), kompleman aktivasyonu yolu ile serbest radikallerin oluşumuna ve nötrofil aktivasyonuna bir predispozisyon oluşturur.

Hernekadar, nötrofillerle ilgili serbest radikaller miyokardiyal stunning patogeneğinde önemli bir rol oynamazlarsa da, direkt olarak damar endoteline ve miyokarda yönelik olarak, mikrosirkülasyonun tamamen tıkanması ile, reperfüzyon sağlansa bile bunun hücrelere yansımaları engelleyerek olayın geri dönülmez bir safhaya girmesine neden olur (*no reflow* fenomeni) (23). Bu fenomenin, nötrofil fonksiyonlarını inhibe eden, antiinflamatuvar ajanlar, prostasiklin, adenozin, perflourokarbonlar ve monoklonal antikolarla önlenebileceği gösterilmiştir (24).

Tüm bu patofizyolojik olaylar, en çok normotermik iskemi sırasında gelişmektedir. Kullanılan tüm miyokard koruma tekniklerinin avantaj ve dezavantajları vardır.

Akut miyokard infarktüsünde acil reperfüzyon şu durumlarda uygulanabilir (25-30):

- Komplike olmamış AMI
- Subendokardiyal AMI
- Persistan anginalı AMI
- Refrakter ventriküler aritmili AMI
- Hemodinamik bozulma veya kardiyojenik şok ile birlikte olan AMI
- İnfarktüs alanının yayılması

Komplike olmamış AMI'nde, medikal tedavi de düşük mortalite ile yapılmasına rağmen, zamanlamanın çok iyi yapılması koşulu ile, acil reperfüzyon, kurtarılan miyokard alanının maksimum olması, muhtemel gelişebilecek komplikasyon oranının en aza indirgenmesi ve geç morbidite ve mortalitenin düşük olması açısından tavsiye edilmektedir. Mortalite ve morbidite elektif ameliyatlara aynıdır.

Subendokardiyal AMI, klinikte unstable angina şeklinde tesbit edildiğinde, acil revaskülarizasyon önerilmektedir. Subendokardiyal AMI, hem transmural AMI'ne dönebilir ve hem de ikinci AMI şansı yüksektir. Kardiyak spesifik enzimlerin progresif olarak

yükselmesi ve infarktüs sonrası anginanın varlığı, infarktüsün yayılmasını gösteren birer önemli kriterlerdir. Bu tip hastalarda acil revaskülarizasyon ile yaşam süresi ve kalitesi önemli ölçüde artmaktadır. Medikal tedaviye yanıt vermeyen refrakter ventriküler aritmilerde de, endokardiyal mapping ile aritminin cerrahi tedavisi ve bununla eş zamanlı acil revaskülarizasyon endikedir. Hemodinamik bozulma ile birlikte seyreden AMI'nde tıbbi tedavi mortalitesi, cerrahi yaklaşımların hayli üstündür.

Günümüzde, AMI'nde nekroz alanının sınırlandırılması ve hasarlı miyokard dokusunun azaltulması amacı ile uygulanan 3 terapötik şık vardır. Bunlar: FLA, PTCA, acil CABG.

Cerrahi revaskülarizasyonun, komplet revaskülarizasyon imkanı olması, distal obstrüksiyonlara daha iyi ulaşılabilmesi, sağlanan perfüzyonun daha fazla olması ve implante edilen greftin açık kalma oranının, FLA veya PTCA ile açılan koroner damarın açık kalma oranından daha yüksek olması gibi avantajları vardır. Diğer avantajları da, düşük mortalite ile yapılması ve nisbeten düşük hospitalizasyon süresi sayılabilir. Morbidite ve mortalite üstüne etkili faktörler şunlardır: Geçen zaman, tıkanan damarın total ya da subtotal tıkanmış olması, bu damarın büyüklüğü ve kollateral dolaşımın yeterli olup olmaması.

Acil reperfüzyon amacı ile uygulanan FLA ve PTCA gibi uygulamaların avantajları ve dezavantajları vardır. Cerrahi açıdan bakıldığında, bu uygulamalar başarısız olduğunda veya herhangi bir komplikasyon neticesi cerrahi tedavi uygulanmak durumunda kaldığında, mortalite bir hayli yükselmekte ve hasta için çok önemli saatler kaybedilmektedir (31).

KAYNAKLAR

1. Berg R, Kendall RW, Duvoisin GE, et al: Acute myocardial infarction, a surgical emergency. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70:432
2. Brower RW, Fioretti P, Simoons P, et al: Surgical versus nonsurgical management of acute myocardial infarction. Br Heart J 1985; 54:260
3. European Cooperative Study Groups for Streptokinase treatment in acute myocardial infarction. Streptokinase in acute myocardial infarction. N Eng J Med 1978; 301:797
4. McIntosh HD, Buccino PA: Emergent coronary re-

vascularization of patient with acute myocardial infarction. *Circulation* 1979; 60:241

5. **Ferguson BI, Muhlbasel LH, Salai DL, et al:** CABG after failed elective and failed emergent PTCA. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:761

6. **Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al:** PTCA in acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1970; 295:1356

7. **Hearse DJ, Opie LH, Katzef IE, et al:** Characterization of the border zone in acute regional ischemia. *Am J Cardiol* 1977; 4:216

8. **Daherty P, Lipton MJ, Berrington W, et al:** Border zone in acute myocardial infarction. *Circulation* 1979; 58 (Suppl II):165

9. **Cox JL, McLaughlin VW, Flowers NC, et al:** The ischemic zone surrounding acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1975; 76:650

10. **Maroko PR, Raduany P, Braunwald E, Hals EL:** Reduction of infarct size by oxygen inhalation. *Circulation* 1975; 52:260

11. **Ledingham SJM:** Intraoperative myocardial protection. PH Kay (ed). *Techniques in extracorporeal circulation*. Leeds, Butterworth-Heinemann Ltd, 1992; p.88

12. **Kane JJ, Murphy ML, Bisset KJ, et al:** Mitochondrial function, oxygen extraction, epicardial ST segment changes and tritiated digoxin distribution after reperfusion of ischemic myocardium. *Am J Cardiol* 1975; 36:218

13. **Shen A, Jennings RB:** Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am J Pathol* 1972; 67:417

14. **Ganote CE, Worstell J, Kaltenbach JP:** Oxygen induced enzyme release after irreversible myocardial injury. *Am J Pathol* 1976; 84:327

15. **Ganote CE, Nayler WG:** Contracture and the calcium paradox. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17:733

16. **Guarneri C, Flamingi F, Caldera CM:** Role of oxygen in the cellular damage induced by reoxygenation of hypoxic heart. *J Mol Cell Cardiol* 1980; 17:797

17. **Chambers DE, Parks DA, Patterson G, et al:** Xanthine oxydase as a source of free radical damage in myo-

cardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17:145

18. **McCord JM:** Oxygen derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Eng J Med* 1985; 312:159

19. **Weisel RD, Mickle DA, Finkle CD, et al:** Myocardial free radical injury after cardioplegia. *Circulation* 1989; 80(Suppl III):14

20. **Hearse DJ, Tosaki A:** Free radicals and calcium. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20:213

21. **Becker LC, Levine JH, Dipaula AF:** Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:580

22. **Lucchesi BR, Werns SW, Fantone JC:** The role of neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21:1241

23. **Engler RL, Dahlgren MD, Morris D, et al:** Role of leucocytes in the response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am J Physiol* 1986; 251:314

24. **Simpson PJ, Todd RF, Fantone JC, et al:** Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody that inhibits leucocytes adhesion. *J Clin Invest* 1988; 81:624

25. **Anderson JL, Battistessa AS, Clayton PD, et al:** CABG after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:176

26. **Berg R, Selinger SL, Leonard JJ, et al:** Immediate CABG for acute evolving myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81:493

27. **Cohn LH, Fogarty DJ, Daily PO, Shumway N:** Emergency coronary artery bypass. *Surgery* 1971; 70:821

28. **DeWood MA, Spones J, Berg R Jr, et al:** Acute myocardial infarction, a decade of experience with surgical perfusion. *Circulation* 1983; 68(Suppl II):165

29. **Madigan NP, Rutherford BD, Barnhorst DA, Danielson GK:** Early saphenous vein grafting after subendocardial infarction: immediate surgical results and late prognosis. *Circulation* 1977; 56(Suppl II):I

30. **Madigan NP, Rutherford BD, Frye RL:** The clinical course, early prognosis and coronary revascularizations of subendocardial infarction. *Am J Med* 1976; 60:634

31. **Phillips SJ, Zeff RH, Skinner JR, et al:** Reperfusion protocol and results in 738 patients with evolving myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:119