

Yetişkin kalp cerrahisinde del Nido kardiyoplejisinin hücre membran stabilizasyonunda etkisi ve kullanımı

The effect and use of del Nido cardioplegia in cell membrane stabilization in adult cardiac surgery

Mehmet Pulaş 

Gazi Üniversitesi Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Perfüzyon, Ankara, Türkiye

ÖZ

Günümüzde kalp ameliyatları sırasında çeşitli kardiyoplejik solüsyonlar kullanılmaktadır. Ameliyat sırasında kardiyoplejinin aralıklı doz kesintilerini en aza indirmek ve daha az invaziv kardiyak işlemleri kolaylaştırmak için del Nido gibi tek sefer verilebilen çözeltiler vardır. Bu derleme genellikle konjenital kalp ameliyatlarında kullanılan del Nido kardiyoplejisinin yetişkinlerde de kullanılabilirliğini, hücre membranı üzerinde olumlu etkilerini, başarılı bir miyokardiyal koruma ve avantaj sağladığını göstermekte, ayrıca güvenliğine ve etkinliğine ilişkin kanıtlar incelenmektedir.

Anahtar sözcükler: Kardiyopleji, kardiyopulmoner bypass, hücre membranı, del Nido kardiyoplejisi.

ABSTRACT

Various cardioplegic solutions are currently used during cardiac surgeries. There are solutions that can be administered once, such as del Nido, to minimize intermittent dose interruptions of cardioplegia during surgery and facilitate less invasive cardiac procedures. This review demonstrates that del Nido cardioplegia, which is generally used in congenital heart surgeries, can also be used in adults, has positive effects on the cell membrane, provides successful myocardial protection and advantage, and also investigates the evidence for its safety and efficacy.

Keywords: Cardioplegia, cardiopulmonary bypass, cell membrane, del Nido cardioplegia.

Kalp cerrahisinde diyastolik arrest ve kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında miyokardiyal koruma, klinik araştırmacılar için yıllarca önemli bir ilgi alanı olmuştur. Bununla birlikte optimal kardiyoprotektif strateji ve ideal kardiyopleji çözümü konusu hala tartışma konusudur.^[1] Kardiyopleji; açık kalp cerrahisi ameliyatlarında kalbin durması için gereken, her yaştaki hastaya uygulanan miyokardiyal korumanın ayrılmaz ve gerekli bir yöntemidir.^[2] Hareketsiz kalp, kalbin sol tarafında yapılan açık işlemler sırasında hava embolisi olasılığını azaltır ve cerrahi bir alan sağlar. Kros klemp, miyokarda sürekli koroner kan akışını ortadan kaldırarak, kansız bir cerrahi alan sağlar ve görünürlüğü artırır.^[3] İdeal

miyokard koruma stratejisi belirsizliğini günümüzde hala korumakta ve çalışmalar hala devam etmektedir. Del Nido kardiyoplejisi 1990'ların başında Pittsburgh Üniversitesi'nde pediatrik kalp cerrahisinde tasarlanmıştır. Del Nido kardiyoplejisi, içerisinde mannitol, magnezyum sülfat, sodyum bikarbonat, potasyum klorür ve lidakoin eklenmesiyle oluşan, hücre dışı sıvıya benzer bir elektrolit ortamına sahip olan Plazma-Lyte A'ya dayanmaktadır.^[4]

Potasyum kaynaklı membran depolarizasyonundan kaynaklanan hücre içi kalsiyum yüklenmesinin ventriküler fonksiyon bozukluğu gelişimi ile ilişkili olduğu yaygın olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını doğrudan ve

Geliş tarihi: April 06, 2022 **Kabul tarihi:** April 08, 2022 **Online yayın tarihi:** June 06, 2022

İletişim adresi: Dr. Mehmet Pulaş, Gazi Üniversitesi Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Perfüzyon Bölümü, 06560 Yenimahalle, Ankara, Türkiye
e-posta: mehmetpulas@hotmail.com

Atıf:

Pulaş M. Yetişkin kalp cerrahisinde del Nido kardiyoplejisinin hücre membran stabilizasyonunda etkisi ve kullanımı. *Cardiovasc Perf Nurs* 2022;1(2):44-51.

dolaylı olarak kontrol eden, membran stabilize edici katkı maddeleri (örneğin; magnezyum ve lidokain) içeren birçok depolarize edici solüsyon üretilmesini sağlamıştır.^[5]

Yüksek hücre içi kalsiyum seviyelerinin hücre ölümüne yol açan hücre iskeleti bileşenlerini geri dönüşümsüz şekilde zedeleyen miyosit hiperkontraktürüne neden olduğu bilinmektedir. Spesifik olarak, bir sodyum kanalı bloke edici olan lidokain ve bir kalsiyum rakibi olan magnezyum, kalsiyum içermeyen bir çözeltiye eklenir ve belli bir oranda kanla karıştırılır. Bu sodyum akışını sınırlayan, depolarize bir tutuklama sağlayan ve aynı zamanda tek bir doz uygulamasının ardından reperfüzyon sonrası kalsiyum akışını sınırlayan bir çözüm yaratmaktadır.^[6]

Del Nido kardiyoplejisinin erişkinlerde kullanımı stratejik olarak tek doz olarak kullanılması ameliyatın kesintiye uğramasını engeller. Kros klemp süresini, KPB süresini ve toplam çalışma süresini kısalttığı bildirilmiştir.^[7] Ameliyat sırası pik glukoz değeri ve insülin gereksiniminin, prognostik önemi olan del Nido kardiyoplejisi ile daha düşük olduğu bildirilmiştir.^[7] Bu tekniğin kullanılmasıyla daha az atriyal fibrilasyon insidansı ve gereken defibrilasyon ihtiyacında azalma olduğu bildirilmiştir.^[7] Prospektif randomize çalışmaların eksikliği, creatine kinase muscle brain (CKMB)'de yükselme eğilimi (bir çalışma tarafından bildirilmiş) gibi bazı kuşklar hala devam etmektedir.^[7]

MİYOKARDİYAL KORUMA VE İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

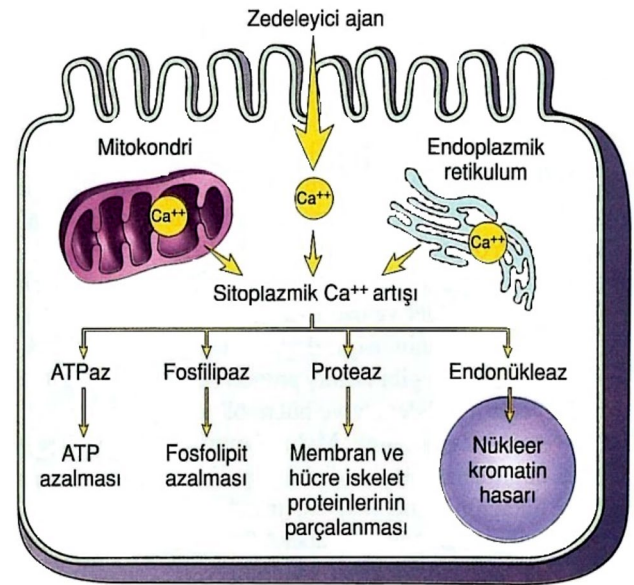
İskemi, dokunun oksijen ve diğer metabolitlere olan gereksiniminin perfüzyon bozukluğuna bağlı dolaşım tarafından sağlanamaması ve bu süreçte oluşan atık ürünlerin uzaklaştırılamaması olarak tanımlanır.^[8] İskeminin erken fazında hücre içinde anaerobik metabolizma başlar, hızla birçok kimyasal mediyatör ve hücre hasarını içeren patofizyolojik olaylar kaskadı ortaya çıkar. Kısa sürede glikojen depoları boşalır, adozin trifosfat (ATP) tüketimi artar, laktat ve diğer toksik metabolitler birikmeye başlar. Hücre membran potansiyeli değişir, hücre içi Ca^{++}/Na^{+} oranı artar ve hücre organizasyonu bozularak şişmeye başlar.^[9]

İskemik dokuda, hem hücrenin rejenerasyonu hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için, yeniden

kan akımının sağlanması gerekir. Ancak iskemik dokunun reperfüzyonu bir dizi olayın başlaması ile paradoksal olarak doku hasarına yol açar. Reperfüzyon döneminde dokuda nötrofil infiltrasyonu, kompleman sisteminin aktivasyonu, kalsiyum aracılı proteazların aktivasyonu, araşidonik asit metabolizması gibi pek çok sistem serbest radikal oluşumunu artırarak hasara neden olmaktadır (Şekil 1).^[10]

Miyokarda gelen kan akımı kesildiği zaman trombosit aktivasyonu ve vazokonstriktör maddelerin salınması ile iskemi ilerler. İskemi uzadıkça metabolik hız azalır, başta ATP olmak üzere hücresel enerji depoları azalır. Hücre ve organellerin membranında iyon farkı dengesi bozulur ve ardından nekroz ortaya çıkar. Reperfüzyon yapılmadan uzamış miyokardiyal iskemi, miyokardiyal hücre ölümüne neden olmaktadır. İskemiye takiben doku tekrar kanlanacak olursa enerji depoları yenilenirken toksik metabolitler de uzaklaştırılır.^[11,12]

Reperfüzyonu takiben ortaya çıkan değişikliklerden biri de ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül ventriküler aritmilerdir. Reperfüzyon sırasında endojen biyokimyasal aritmojenler olarak da adlandırılan birtakım maddelerin fazla miktarda çıkması bu ciddi ventriküler aritmilerin nedenidir.^[13]



Şekil 1. Hücre zedelenmesinde stoplazmik kalsiyum artışının kaynakları ve sonuçları.^[11]

Membran hasarının birçok potansiyel nedeni vardır:

- Membran fosfolipitlerinin ilerleyici kaybı: İskemiye bağlı stoplazmik Ca^{++} artışı ile endojen fosfolipazların aktivasyonu artan parçalanmaya yol açabilir.
- Hücre iskelet anormallikleri: Hücre içi Ca^{++} artması ile aktive olan proteazlar hücre çatısına zarar verebilirler.
- Toksik oksijen radikalleri: İndirgenmiş oksijen türevleri hücre membranlarına ve elemanlarına zarar verebilirler.
- Lipit yıkım ürünleri: Fosfolipit parçalanması sonucu iskemik hücrelerde birikim bu katabolik ürünler, membranlar üzerinde deterjan etkisi yapar.^[14]

Sonuç olarak uzun süreli doku iskemisinde; hücresel şişme, asidoz, iyon dağılımı değişiklikleri (hücre içi kalsiyum/sodyum oranında artış), hipoksantin seviyesi artışı, membran potansiyel değişiklikleri, iskelet bütünlüğü kaybı gibi hücre metabolizması ve iskelet yapısını ilgilendiren birçok değişim meydana gelir.^[15] İskemi reperfüzyon hasarından korunma yöntemi olarak; kademeli olarak reperfüzyon, iskemik ön koşullanma, nötrofillerin temizlenmesi, hipoksik reperfüzyon, antioksidanlar, ilaçlar ve terapötik girişimler uygulanmaktadır.^[16]

MEMBRAN STABİLİZASYONU

Serbest oksijen radikalleri, apoptozis ve hücre nekrozunu uyurabilir. Hücre membranları doymamış yağ asitlerinden zengindir ve radikaller tarafından hasara uğratılır. Membran yapısının değişmesi sonucu akışkanlık kaybı, elektriksel gradient kaybı ve zar fonksiyonlarında bozulmalar olur.^[17,18]

Proteinler ve nükleik asitler doymamış yağ asitlerine göre daha az hasara uğramaktadır. Proteinlerin oksidasyonu ile yapı ve fonksiyonları önemli ölçüde değişmektedir. Aşırı miktardaki serbest radikaller kardiyomiyositlerin homeostazisinde önemli rol alan pek çok proteini etkilemektedir. Membran iyon kanallarındaki değişiklik sonucu K^+ , Ca^{++} ve daha az olarak Na^+ geçirgenliğinde değişiklikler oluşmaktadır. Na^+/Ca^{++} değişimi serbest oksijen radikalleri varlığında uyarılabilmektedir. Na^+/Ca^{++} ATPaz aktiviteleri oksidatif strese azalmaktadır. Kontraktıl proteinlerin oksidatif modifikasyonu hemodinamik yetmezlikle sonuçlanır.^[17,18] İyonize

edici serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon ve ölüme yol açabilir.

Reperfüzyon döneminde oluşan serbest radikallere bağlı olarak, hücrenin temel yapı ve fonksiyonlarında değişik derecelerde hasar oluşmaktadır. Bu hasara en fazla duyarlı olan yapılar membran lipidleri, proteinler, nükleik asitler ve DNA molekülleridir. Hasar meydana gelmeye başlayınca hücrede membran potansiyelleri bozulmakta enzim fonksiyonlarında azalma olmakta ve geçirgenlik artarak hücre bütünlüğünün bozulmasına kadar gitmektedir.^[19]

HÜCRE MEMBRANI ÜZERİNDE ETKİLİ OLAN DEL NIDO KARDİYOPEJİSİ STABİLİZATÖR AJANLARI

Del Nido çözeltisinin etki mekanizması, lidokain ve aynı zamanda magnezyumun kalsiyum antagonist etkisinin kullanıldığı eş zamanlı bir sodyum kanal blokajı olan potasyum ile miyosit depolarizasyonudur. O'Brien ve ark.nın çalışmasında bu etki, hem *in vivo* hem de sıçan kardiyomiyositlerinde araştırılmış ve bir uyarıcının del Nido çözeltisi kullanıldığında bir aksiyon potansiyeli ortaya koymadığı bildirilmiştir.^[20]

Kardiyopleji karışımına lidokain eklenmesi, daha az ventriküler fibrilasyon ve ameliyat sırası defibrilasyon vakası raporları ile uzun zaman önce desteklenmiştir.^[21] Sınıf IB antiaritmik olan lidokain, hızlı sodyum kanallarının blokajı yoluyla harekete geçerek membran potansiyellerinin dengelenmesini sağlar ve böylece uyarılabilirliği azaltır. Lidokain tarafından sağlanan kardiyoplejik etki, miyokard uyarma eşliğini artırarak potasyum aracılı depolarize arrestin ayarlanmasında tamamlayıcı bir etki gösterebilen, depolarize olmayan bir çeşitliliktir.^[22] Lidokain ayrıca diyastolik tutuklamanın başarılmasının önemini vurgular ve sodyum kalsiyum kanalları üzerindeki etkisi ile uzun süreli iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde kalsiyum aşırı yüklenmesini önler.^[23] Sodyum kanalı kinetiğinin lidokain ile bloke edilmesi, kardiyomiyosit içine akmasını önler böylece iskemik arrest sırasında kendiliğinden miyokard kasılma ihtimalini ortadan kaldırır. Bu da, miyokard hasarı için belirteç olan troponin I'nın salınımını azaltır böylece özellikle yaşlı kalplerde üstün bir miyokard koruması sağlar.^[24] Magnezyum iyonları ile birlikte lidokainin sol ventrikül (LV) fonksiyonunun üstün korumasını sağladığı ve ayrıca del Nido kardiyoplejisinin çalışma prensiplerinden

birini oluşturan miyokard ödemi azalttığı bildirilmiştir.^[25]

Lidokain, bir sodyum kanalı blokeri olarak sınıflandırılır ve sıklıkla kullanılan bir antiaritmiktir. Sodyum kanal blokajı, kardiyak miyositin refrakter sürecini artırır.^[26] Kardiyopleji, yıkanmadan ideal bir ortamda verildiğinde, bu eylem uzar çünkü lidokain miyokardiyumu sürekli olarak etkilemek için yeterli konsantrasyonda kalır. Ek olarak sodyum kanalı blokajı, hücre zarını bir dereceye kadar polarize ederek ve hücre içinde sodyum ve kalsiyum birikimini önleyerek hiperkalemik depolarize arrestin olumsuz etkilerini önlemeye yardımcı olur.^[27]

Kalsiyum kanal blokörlerinin iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı bilinmektedir ve lidokainin kalsiyum kanal bloke ettiğine dair kanıtlar vardır. Bu da lidokainin aşırı kalsiyum yüklenmesini azaltmasındaki bir başka mekanizmadır.^[28] İzole sıçan kalbi üzerinde, farklı dozlarda lidokain kullanılarak yapılan bir çalışmada, lidokainin miyokard iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruduğu, reperfüzyon süresince sol ventriküler basınçta geri dönüş sağlandığı, kreatin kinaz salınımlarında önemli azalma görüldüğü ve miyokardiyal oksijen tüketiminde azalma olduğu tespit edilmiştir.^[29]

Hiperkalemi kardiyak cerrahi için en sık kullanılan arrest yöntemidir, çünkü hızlı arrest ve güvenilir iyileşme sağlar, ancak sınırlamaları olduğu gösterilmiştir.^[27] Depolarize bir arrest sağlar. Depolarize arrest, arrest döneminde hücre içi sodyum ve kalsiyum birikiminin bir sonucu olarak zayıf miyokard iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir.^[30] Lidokain muhtemelen elektromekanik aktivitenin olmadığı süreyi artırırken bu olumsuz etkileri de engeller.^[27]

Lidokain sinir membranlarında Na⁺ kanal reseptörlerine bağlanarak sinirsel uyarının iletimini inhibe eder ve depolarizasyonu yavaşlatarak aksiyon potansiyelinin iletimini engeller. Lidokainin bu tip Na⁺ kanallarına bağlanma etkisi kalp ve beyinde iskemi reperfüzyon hasarını engellemede çok önemlidir.^[27]

Del Nido solüsyonu, kardiyomiyositlerde aşırı yüksek potasyum seviyelerini önler, böylece iskemik kalp durması sırasında sıralı kalsiyum iyonu akışını bloke eder. Buna ek olarak, del Nido kardiyoplejisi çözeltisi substratlar (kan) ve tampon (NaHCO₃) kombinasyonu olduğu için ve aynı zamanda stabilizatör ajanlar (lidokain) miyokardın kasılmasının kan

kardiyoplejisine geri kazanılmasında güçlü ve benzer bir stabiliteye sahip olduğu düşünülmüştür. Öte yandan, histidin-triptofan-ketoglutarat çözeltisinin kros klemp kaldırıldıktan sonra ventriküler fibrilasyona yol açtığından şüphelenilmektedir.^[31]

Kan kardiyoplejisinin birtakım avantajları vardır. Kan kardiyoplejisi daha fizyolojiktir, metabolik substratlar ile fizyolojik tamponları içerir ve fizyolojik ozmotik basınç sağlar, daha az hemodilüsyona neden olur, oksijensiz radikal temizleyiciler içerir ve ayrıca kan kardiyoplejisinin bir saat üzeri iskemi üzerinde kristalloid kardiyoplejiden daha üstün olduğu gösterilmiştir.^[32]

Del Nido geleneksel kardiyopleji solüsyonundan (kan/kristalloid, 4/1) daha seyrekliktir (kan/kristalloid, 1/4) ve kalsiyumu düşüktür. Lidokain ve magnezyum içerir.^[2,33] Bu çözelti kalsiyum akışını engellemeye yardımcı olur, hücre içi alana girer ve zararlı kalsiyum iyonlarının hücre içi birikiminde azalmaya yol açar, enerji tüketimini yavaşlatır, serbest radikalleri temizler, miyokard ödemi azaltır, yüksek enerjili fosfatları korur ve anaerobik glikolizi teşvik eder.^[34-36]

Kardiyoplejik arrest sonrasında reperfüzyon sırasında miyokard hasarı; kısmen süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil dahil olmak üzere oksijensiz radikallerin sonucu olabilir. Bu radikaller normalde hücre içinde enzimatik olarak karşılanır, ancak miyokard durması sırasında inhibe olurlar.^[37,38] Ek olarak, miyokard ödemi postiskemik miyokard bozukluğunda da gösterilmiştir. Hiperosmotik mannitolün hem serbest radikalleri temizlediği hem de miyokard hücre şişmesini azalttığı gösterilmiştir.^[39] Mannitol, hiperosmotik miyokard ödemi ve serbest radikal hasarını önlerken, magnezyum ve kalsiyum iyonlarının kardiyomiyositlere akmasını rekabetçi bir şekilde engeller.^[40]

Miyokard fonksiyonu, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ile yakından ilgilidir. Miyokarddaki normal kalsiyum akışı, kasılma için hücre içi kalsiyumda artış ve gevşeme için azalma yönündedir. Miyokarda kalsiyum birikmesine izin verilirse gevşeme kesilebilir ve zayıf iyileşme ile diastolik sertlik meydana gelebilir.^[41] Magnezyumun doğal bir kalsiyum kanal bloke edici olduğu gösterilmiştir.^[26] Bu etki magnezyumun hipotermik kardiyopleji solüsyonlarında düşük kalsiyum seviyesine eşlendiğinde ventriküler iyileşmeyi nasıl artırdığı gösterilmektedir.^[42,43]

Del Nido kardiyopleji solüsyonu, fazla hidrojen iyonlarını temizlemek ve hücre içi pH'ın korunmasına yardımcı olmak için bir tamponlama çözeltisi olarak sodyum bikarbonat içerir. Ayrıca kırmızı kan hücrelerinin, karbondioksit ve su üretmek için hidrojen iyonlarının bikarbonat ile atılmasını kolaylaştıran bir enzim olan yüksek konsantrasyonda karbonik anhidraz içerdiğini de belirtmek önemlidir. Kırmızı kan hücrelerinin bu özelliği aslında kardiyoplejide en önemli rolü olabilir.^[44]

Del Nido kardiyoplejisi kullanılarak yapılan farelerde yapılan bir çalışmada, kardiyak arrest sonrası spontan elektromekanik aktivitenin başlama sıklığının azaldığı görülmüştür. Reperfüzyon başlamasından sonra tüm kalplerde spontan ritm geri dönmüştür. Bununla birlikte ilk kalp atımının geri dönme süresi del Nido grubunda standart kardiyopleji grubuyla karşılaştırıldığında iki kat daha uzun olmuştur. Del nido kardiyopleji kullanımı reperfüzyon sırasında daha az miyokard hasarı ve düşük vasküler direnç ile sonuçlanmıştır. Del Nido kardiyoplejisinde kullanılan lidokain, kardiyoplejik arrest sırasında Na⁺ pencere akımını en aza indirmiştir. Del Nido kardiyoplejisi kros klemp sonrası üstün işlevsel iyileşme sağlamıştır. Miyokard ödemi kardiyopleji stratejisinden etkilenmemiştir.^[2,24]

Mick ve ark.^[45] Cleveland Klinik'te del Nido kardiyoplejisi kullanımını Buckberg kardiyopleji tekniği ile karşılaştırmışlardır. Çalışmaya 85 aort kapak replasmanı (AVR) ve 110 mitral kapak replasmanı (MVR) olmak üzere 195 hasta alınmıştır. Aort kapak replasmanı grubunda del Nido kardiyoplejisi kullanılarak yapılan cerrahide daha kısa KPB süresi, daha kısa kros klemp süresi, daha kısa çalışma süreleri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca del Nido kardiyopleji grubunda pik glikoz seviyeleri ve ameliyat sonrası dönemde insülin gereksinim yüzdesi anlamlı olarak daha düşük idi. Diğer yandan MVR grubunda her iki kardiyopleji tekniğinin kros klemp ve baypas süreleri, troponin salınımı ve ameliyat sonrası LV fonksiyon bozukluğu, glikoz değerleri bakımından önemli ölçüde değişmemesine rağmen AVR grubunun sonuçları ile uyumlu olarak del Nido kardiyoplejisi grubunda insülin gereksinimleri anlamlı derecede düşüktü. Yazarlar, del Nido kardiyoplejinin izole kapak cerrahisinde rutin kardiyopleji tekniklerine kıyasla daha güvenli ve üstün bir seçenek olduğu sonucuna varmıştır.

Yerebakan ve ark.^[46] hastalarda çok dozlu, soğuk kanlı bir kardiyopleji tekniği kullanımını tek doz del

Nido kardiyopleji tekniğiyle karşılaştırmışlardır. Del Nido kardiyopleji grubunda ortalama baypas süreleri ve kros klemp sürelerinin anlamlı olarak kısa sürdüğü ve daha az sayıda perioperatif tranfüzyon uygulandığı gözlemlendi.

Ramanthan ve ark.^[47] minimal invaziv kapak ameliyatı geçiren hastalarda antegrad del Nido kardiyoplejisi Buckberg kardiyopleji ile karşılaştıran retrospektif bir analiz yapmışlardır ve del Nido kardiyopleji kullanımının daha az kardiyopleji dozu ve daha az sayıda defibrilasyona ihtiyaç olduğu belgelenmiştir.

Guajarda Salinas ve ark.^[48] izole koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi için en son ve en kapsamlı çalışma olan ve toplam 408 hastayı (159'una del Nido kardiyoplejisi uygulandı) içeren çalışmalarında ilk kez düşük riskli erişkinlerde geleneksel kardiyoplejiye karşı del Nido kardiyoplejisinin perioperatif klinik sonuçlarını incelemişlerdir. Koroner arter baypas greft ameliyatında tek doz del Nido kardiyoplejisinin etkili ve ekonomik bir kardiyopleji yöntemi olduğu ve düşük riskli KABG cerrahisinde tatmin edici klinik sonuçlarla kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Timek ve ark.^[49] KABG uygulanan 100 ardışık izole edilmiş hastada del Nido kardiyoplejisinin kullanımıyla ilgili başlangıç deneyimlerini de bildirmişlerdir. Çalışmaları bu hasta popülasyonunda, del Nido kardiyoplejisinin benzer miyokardiyal koruma sağladığını ve perioperatif klinik sonuçların geleneksel kardiyoplejiyle aynı olduğunu ortaya koymuştur.

DEL NIDO KARDİOPLEJİSİNİN KULLANIMI

Del Nido kardiyoplejisi hacimsel olarak %20 oranında aerobik metabolizmayı sınırlı bir süre boyunca destekleyen ve anaerobik glikolizi teşvik etmek için tamponlama özellikleri sağlayan hacimce tamamen oksijenlenmiş hasta kanı ile verilir. Del Nido kardiyoplejisi, özellikle çocuk popülasyonunda kullanılmak üzere, olgunlaşmamış miyokardiyumun kardiyak cerrahisi sonrası yüksek seviyelerde hücre içi kalsiyumun tolere edilememesini ele almak için geliştirilmiştir. Diğer kardiyopleji tiplerine kıyasla del Nido çözeltisindeki diğer farklar, mannitol, magnezyum ve özellikle de lidokain konsantrasyonunun varlığı ile verilmektedir.^[49]

Tablo 1
Del Nido kardiyopleji içerik, doz hesaplama ve verilmiş şekli

Del Nido kardiyopleji solüsyon içeriği

1000 mL Plazma-Lyte A elektrolit konsantrasyonu (mEq/L):

(Sodyum 140, Klorür 98, Potasyum 5, Magnezyum 3, Asetat 27, Glukonat 23)

Plazma-Lyte A	pH 7.4	1,000 mL
Mannitol	%20	17 mL
Magnezyum sülfat	%15	14 mL
Sodyum bikarbonat	%8.4	13 mL
Potasyum klorür	%7.5	26 mL
Lidokain	%2	6.5 mL
Toplam	-	1,076.5 mL

Doz hesaplama

- 20 mL/kg (en fazla 1,000 mL)
- EK DOZ GEREKİRSE 10 mL/kg
- Kros zamanı 30 dk altında tahmin ediliyor ise yarım doz verilir
- Küçük yetişkin hastalarda ve/veya kapak hastalarında miyokard koruma performansını artırmak için 60. dakikada yarım doz idame kardiyopleji verilebilir.

Kardiyopleji verilmesi

- 4:1 oranında verilir. 4 birim solüsyon, 1 birim kan
- 1-3 dakikada 100-150 mmHg basınçla
- +4°C
- 90-120 dk miyokard koruma süresi vardır
- Kros klemp açılmadan önce 10 mL/kg antegrad sıcak kan verilebilir

Del Nido kardiyoplejisi hücre dışı bir sıvıya benzer bir elektrolit bileşimine sahip bir baz Plazma-Lyte A çözeltisi içerir. Kardiyoplejik katkı maddelerinin eklenmesinden önceki elektrolit konsantrasyonları 140 mEq/L sodyum, 5 mEq/L potasyum, 3 mEq/L magnezyum, 98 mEq/L klorür, 27 mEq/L asetat ve 23 mEq/L glukonattır. Üretici Plazma-Lyte A çözeltisinin 7.4 pH değerinde olduğunu belirtmiş ve del Nido kardiyoplejisi hazırlanırken Plazma-Lyte A çözeltisine eklenen maddeler Tablo 1'de gösterilmiştir.^[43,50,51]

Bu dengeli kristalloid çözelti, plazma ile özdeşleşen bir elektrolit bileşimine sahiptir. Çözelti 294 mmol/L osmolariteye sahip izmolardır ve fizyolojik bir pH'ya sahiptir.^[52] Plazma-Lyte A içindeki sodyum glukonat ayrıca miyokard pH'sını modüle etmede görev alabilen bir alkaline edici etkiye sahiptir. Ayrıca sodyum glukonat sıklıkla böbrekte metabolize edilmez, bu da KPB sonrası dönemde yararlı olan hafif bir diüretik etki gösterir.^[53] Baz çözeltisinin bir dezavantajı, kan

ilavesiyle telafi edilen 21 kcal/L'lik nispeten düşük besin içeriğidir (Tablo 1).^[54]

Sonuç olarak, klasik kan kardiyoplejisi ve Custodiol kardiyoplejisinin başarısı çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanan del Nido kardiyopleji solüsyonunun kan kardiyoplejisine göre dezavantajlı olmadığı çalışmalar ile gösterilmektedir. Kullanım ve ulaşım kolaylığı, ayrıca cerrahi konforun önemli ölçüde artışı nedeniyle del Nido kardiyopleji çözeltisi pediatrik kalp cerrahisi dışında yetişkin kalp cerrahisinde geleneksel kardiyopleji çözeltilerine güvenli ve verimli bir alternatif olarak kullanılabilir.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler makul talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Teşekkür: Yetişkin hastada del Nido kardiyoplejisinin hücre membran stabilizasyonu ve kullanımı ile ilgili hazırladığım bu derlemede Prof. Dr. Dilek Erer'e, Prof. Dr. Erkan İriz ve Öğr. Gör. Dr. Sercan Tak'a çok nazik destekleri,

iç görüleri ve rehberlikleri için teşekkür ederim. Sevgili iş arkadaşlarım Demet Küçüktaşlı, Levent Başaran, Eylem Akdeniz Akyüz'e sonsuz destekleri için teşekkür ederim.

Çıkar çakışması beyanı: Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansman: Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Yamamoto H, Yamamoto F. Myocardial protection in cardiac surgery: A historical review from the beginning to the current topics. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61:485-96.
2. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol* 2012;44:98-103.
3. Kim K, Ball C, Grady P, Mick S. Use of del Nido cardioplegia for adult cardiac surgery at the Cleveland Clinic: Perfusion implications. *J Extra Corpor Technol* 2014;46:317-23.
4. Luo W, Bouhout I, Demers P. The del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: Reinventing myocardial protection? *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 3):S367-S369.
5. Ginther RM Jr, Gorney R, Forbess JM. Use of del Nido cardioplegia solution and a low-prime recirculating cardioplegia circuit in pediatrics. *J Extra Corpor Technol* 2013;45:46-50.
6. Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, Najjar M, Mannan A, Williams MR, et al. Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. *J Card Surg* 2014;29:445-9.
7. Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, Simon R, Dominic C. del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery - scopes and concerns. *Perfusion* 2016;31:6-14.
8. Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery* 2004;24:468-75.
9. Khalil AA, Aziz FA, Hall JC. Reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1024-33.
10. Cantürk NZ, Sayek İ. Cerrahi araştırma kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005.
11. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Basic pathology. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2000.
12. Erer D. ATP duyarlı potasyum kanal açıcı pinacidil'in iskemi reperfüzyon hasarı üzerindeki etkisi. [Uzmanlık Tezi], Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2002.
13. Cem G. Bir prostasiklin analogu olan iloprost'un miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkisi. [Uzmanlık Tezi], Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2004.s
14. Dönmez Avcı T. Ratlarda intravenöz PGI2 (iloprost) infüzyonunun iskelet kasında iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkisi. [Uzmanlık Tezi], Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
15. Kirişçi M. Vasküler endotelial büyüme faktörü ve adrenomedullinin ratlarda iskelet kası reperfüzyon hasarına koruyucu etkisi. [Uzmanlık Tezi], Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
16. Kılıç Y. Pikrozid-2'nin ratlarda iskelet kasında iskemi reperfüzyon hasarına karşı etkisi. [Uzmanlık Tezi], Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2016.
17. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1456-62.
18. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000;47:446-56.
19. Polat Y. Streptozotosin ile diyabet oluşturan ratlarda pikrozid 2' nin miyokarda iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkisi. [Uzmanlık Tezi], Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015.
20. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, Chen J, Riley D, Mongero L, et al. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion* 2012;27:98-103.
21. Baraka A, Hirt N, Dabbous A, Taha S, Rouhana C, el-Khoury N, et al. Lidocaine cardioplegia for prevention of reperfusion ventricular fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1529-33.
22. Sloots KL, Vinten-Johansen J, Dobson GP. Warm nondepolarizing adenosine and lidocaine cardioplegia: Continuous versus intermittent delivery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1171-8.
23. Bito A, Inoue K, Asano M, Ando S, Takaba T. Experimental myocardial preservation study of adding perfluorochemicals (FC43) in lidocaine cardioplegia. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:280-90.
24. Govindapillai A, Hua R, Rose R, Friesen CH, O'Blens SB. Protecting the aged heart during cardiac surgery: Use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:940-8.
25. Sunamori M, Amano J, Okamura T, Suzuki A. Superior action of magnesium-lidocaine-1-aspartate cardioplegia to glucose-insulin-potassium cardioplegia in experimental myocardial protection. *Jpn J Surg* 1982;12:372-80.
26. Larach DR, Solina AR. Cardiovascular drugs. In: Hensley FA, Martin DE, editors. A practical approach to cardiac anesthesia. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995. p. 32-95.
27. Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:794-805.
28. Hearse DJ. Ischemia, reperfusion, and the determinants of tissue injury. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4 Suppl 4:767-76.
29. Ebel D, Lipfert P, Frässdorf J, Preckel B, Müllenheim J, Thämer V, et al. Lidocaine reduces ischaemic but not reperfusion injury in isolated rat heart. *Br J Anaesth* 2001;86:846-52.

30. Guyton RA. The myocardium: Physiology and protection during cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. In: Mora CT, editor. *Cardiopulmonary bypass*. New York: Springer-Verlag; 1995. p. 21-39.
31. Atal EC, Dereli Y, Durgut K, Özpınar C. The effect of lidocaine enriched cardioplegia on myocardial ischemia-reperfusion injury. 7. Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahide Yenilikler Kongresi, 24-27 Mart 2011, Antalya.
32. Kim WK, Kim JB. The use of del Nido cardioplegia for multiple cardiac surgery in adults. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 33):S3902-S3903.
33. Turkoz R. Myocardial protection in pediatric cardiac surgery. *Artif Organs* 2013;37:16-20.
34. Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, Khandekar J, Raut C, Ammannaya GK, et al. Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution - two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2016;13:295-9.
35. Braathen B, Jeppsson A, Scherstén H, Hagen OM, Vengen Ø, Rexius H, et al. One single dose of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral valve surgery as repetitive cold blood cardioplegia: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:995-1001.
36. Najjar M, George I, Akashi H, Nishimura T, Yerebakan H, Mongero L, et al. Feasibility and safety of continuous retrograde administration of Del Nido cardioplegia: A case series. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:176.
37. Ad N. Del Nido cardioplegia: Ready for prime time in adult cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:637-8.
38. Werns SW, Shea MJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial injury: Pharmacologic implications. *Circulation* 1986;74:1-5.
39. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: A double-edged sword? *J Clin Invest* 1985;76:1713-9.
40. Powell WJ Jr, DiBona DR, Flores J, Leaf A. The protective effect of hyperosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis. *Circulation* 1976;54:603-15.
41. O'Donnell C, Wang H, Tran P, Miller S, Shuttleworth P, Boyd JH. Utilization of del Nido cardioplegia in adult coronary artery bypass grafting - a retrospective analysis. *Circ J* 2019;83:342-6.
42. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984;108:188-93.
43. Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG, del Nido PJ, Mickle DA, Romaschin AD, et al. Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. Prevention with diltiazem or trace calcium levels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:475-83.
44. Brown PS Jr, Holland FW, Parenteau GL, Clark RE. Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1991;51:359-66.
45. Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM, Soltész EG, Johnston DR, et al. Del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:626-34.
46. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, Castillero E, Mongero L, Beck J, et al. Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: A propensity matched comparison. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:141.
47. Ramanathan R, Parrish DW, Armour TK. Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery associated with fewer cardioplegia doses and defibrillations: potential benefits in minimally invasive valve surgery. In: *AATS Mitral Conclave Conference 2013*. New York, USA. May 2-3, 2013.
48. Guajardo Salinas GE, Nutt R, Rodriguez-Araujo G. Del Nido cardioplegia in low risk adults undergoing first time coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2017;32:68-73.
49. Timek T, Willekes C, Hulme O, Himelhoch B, Nadeau D, Borgman A, et al. Propensity matched analysis of del Nido cardioplegia in adult coronary artery bypass grafting: Initial experience with 100 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2016;101:2237-41.
50. Nardi P, Pisano C, Bertoldo F, Ruvolo G. New insights on the use of del Nido cardioplegia in the adult cardiac surgery. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 26):S3233-S3236.
51. Jennings RB, Reimer KA. Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol* 1981;102:241-55.
52. O'Blenes SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: The potential benefits of del Nido cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:762-70.
53. Rizoli S. PlasmaLyte. *J Trauma* 2011;70(5 Suppl):S17-8.
54. Davies PG, Venkatesh B, Morgan TJ, Presneill JJ, Kruger PS, Thomas BJ, et al. Plasma acetate, gluconate and interleukin-6 profiles during and after cardiopulmonary bypass: A comparison of Plasma-Lyte 148 with a bicarbonate-balanced solution. *Crit Care* 2011;15:R21.