

# WISCONSIN, St. THOMAS SOLÜSYONLARI VE MODİFİKASYONLARI İLE İZOLE KOBAY KALBİNİN UZUN SÜRELİ KORUNMASI

LONG-TERM PRESERVATION OF ISOLATED COBAY HEART WITH THE SOLUTION OF UNIVERSITY OF WISCONSIN, St. THOMAS II AND THEIR MODIFICATION

Ahmet ÖZYAZICIOĞLU, Münacettin CEVİZ, İbrahim YEKELER, Hülya AKSOY, Necip BECİT, Azman ATEŞ, Mustafa CERRAHOĞLU, Ahmet BAŞOĞLU, Hikmet KOÇAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp - Damar Cerrahisi (AÖ, MC, İY, NB, AA, MC, AB, HK),  
Biyokimya (HA) Anabilim Dalı, Erzurum

## Özet

Bu çalışmada kardiyak explantın uzun süreli korunmasında dört ayrı solüsyonun [Wisconsin Üniversitesi Solüsyonu (UW), St. Thomas Solüsyonu (STHC) ve bu solüsyonlara pentoksifilin (Ptx) eklenmesi ile elde edilen modifikasyonlarının (UW + Ptx., STHC + Ptx)] adenin nükleotid katabolizması yönünden mukayesesi yapıldı. Aynı cins ve yaştaki kobaylardan elde edilen izole kalplerden onuncu dakika, birinci saat, üçüncü saat, altıncı saat ve onikinci saatlerde alınan transmural myokardiyal biopsilerden adenosin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP), adenosin monofosfat (AMP) değerleri tesbit edilip energy charge ratio (ECR) hesaplandı. Solüsyonlar: 1. grup: STHC-UW, 2. grup: STHC - STHC + Pt., 3. grup: UW - UW + Ptx, 4. grup: STHC + Ptx - UW + Ptx şeklinde gruplandırıldı. Sonuç olarak UW solüsyonunun izole kobay kalbinin hipotermik şartlarda uzun süreli korunmasında STHC solüsyonuna anlamlı bir üstünlüğü olduğu ortaya çıktı. STHC solüsyonuna Ptx. eklenmesinin 3. ve 6. saatlerde dokudaki ATP seviyelerini korumada daha etkili olduğu tesbit edildi. UW solüsyonuna Ptx eklenmesinin ise hipotermik şartlarda ATP depolarının korunması yönünden, UW solüsyonuna üstünlüğü olmadığı tesbit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Wisconsin solüsyonu, St Thomas II solüsyonu, Pentoksifilin, Myokardiyal koruma

## Summary

Organ transplantation has recently been a treatment method in irreversible patients yet, acceptable time in donor heart storage is limited by 3 - 4 hours. So donor organ storage, an inevitable principle in organ transplantation and preservation in suitable conditions have led to improving many new methods and appearing newer techniques. From this point, in this study, we compared four different solutions (UW + STHC solution) as for adenine nucleotide catabolism in long term storage of cardiac explant. The cobays in same sex and age were heparinized and the hearts of them were excised under anesthesia. The hearts were perfused. In the transmural myocardial biopsies taken in the 10<sup>th</sup> min, 1<sup>st</sup> hour, 3<sup>rd</sup> hour, 6<sup>th</sup> hour and 12<sup>th</sup> hour, ECR was calculated as regards ATP, ADP and AMP values. Consequently, in long-term preservation of isolated cobay heart in hypotermic conditions, UW solution is significantly superior to STHC solution. The addition of Ptx to STHC solution showed a preserving effect on ATP levels of tissue in the 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> hours. However, UW solution and Ptx didn't appear to be a suitable combination for preserving ATP contents in hypotermic conditions.

**Key word:** University of Wisconsin Solution, St Thomas II Solution, Pentoxifilin, Myocardial protection.

AÜTD 1996, 28:220-225

MJAU 1996, 28:220-225

## Giriş

Kalp transplantasyonu, bir kısım kalp hastalıklarında alternatifsiz tedavi metodudur. Günümüzde transplantasyon tekniği konusunda önemli aşamalar olduğu halde, donör organının uzun süreli korunmasında aşılması gereken problemler vardır. Halen donör kalbinin korunmasında kabul edilebilir süre 3-4 saat ile sınırlıdır. Organ korunması süresinin uzatılması ile ilgili çalışmalar günümüzde hızla sürdürülmektedir. Kalpte iskemik hasar, yüksek enerjili fosfatların adenosin trifosfat (ATP) azalmasına neden olmaktadır. Transplantasyonlarda

donör organın korunması, hipotermi ile birlikte belli solüsyonlarla muamele edilerek yapılmaktadır. Düşük sıcaklıkta kalp korunmasında farklı solüsyon kullanımında nükleotid katabolizması yönünden anlamlı farklılıklar olmaktadır (1). Bu çalışmada, aynı cins ve yaştaki kobayların kardiyak explantının uzun süreli korunmasında dört ayrı solüsyonun (University of Wisconsin, St Thomas II, University of Wisconsin + Pentoksifilin, St Thomas II + Pentoksifilin) adenin nükleotid katabolizması yönünden karşılaştırması yapıldı.

**Tablo 1. UW Solüsyonu ve STHC Solüsyonlarının İçeriği**

	UW	St Thomas-II
Hydroxyethyl starch(Pentafraction)	50 g/L	-
Lactobionic acid	35.83 g/L	-
Potassium phosphate	3.4g/L	-
Magnesium Sulphate	1.23g/L	-
Raffinose	17.83g/L	-
Adenosine	1.34g/L	-
Allopurinol	0.136g/L	-
Glutathione	0.922g/L	-
Chloride	-	160 mEq/L
Potassium	113 mEq/L	16 mEq/L
Sodium	30 mEq/L	110 mEq/L
Bicarbonate	-	10 mEq/L
Calcium	-	2.4mEq/L
Magnesium	-	32 mEq/L
Total osmolarity	323 mOsm	304 mOsm
pH	7.4	7.8

**Materyal ve Metod**

750 - 900 gr (ort - 800 gr) ağırlığındaki erkek ve aynı yaştaki kobaylara intraperitoneal (IP) 65 mg/kg dozunda pentobarbital ile anestezi uygulandı. Kobaylar sırtüstü pozisyonda müdahale masasına ayaklarından tesbit edildi. Vücudun ön kısmının dezenfeksiyonundan sonra sternum bilateral olarak kostokondral eklemler hizasından tam tabaka halinde kesilerek flep şeklinde açıldı ve mediastene ulaşıldı. Sağ atriumdan insülin enjektörü ile 600 I.Ü./kg heparin yapıldı. 5 dk. sonra kalp exize edildi ve hemen + 4 °C deki seçilen koruma solüsyonuna daldırıldı. Kalp bu esnada aortik kökten kanüle edilerek 50 mmHg basınç ile 6 dk'da 30 cc olmak üzere perfüze edildi.

A Grubunda 10 kobayda STHC (Plegisol® Abbott) solüsyonu kullanıldı.

B Grubunda 10 kobayda UW (Belzer UW® Du Pont) solüsyonu kullanıldı.

C Grubunda 10 kobayda STHC solüsyonuna 200 mg/lt Pentoksifilin (Pentox® Klinge Pharma) eklenerek hazırlanan özel solüsyon kullanıldı.

D grubunda 10 kobayda UW solüsyonuna 200 mg./lt Pentoksifilin eklenerek hazırlanan özel solüsyon kullanıldı. Kullanılan solüsyonların formülleri tablo:1' de verimştir. Kardiyak arrest sağlandıktan sonra 1. transmural biopsi alındı. Kalp, koruma solüsyonu içerisinde +4°C de 12 saat muhafaza edildi. 1.,3., 6. ve 12. saatlerde de aynı şekilde transmural biopsiler alındı. Biopsiler alınır alınmaz derhal kurutma kağıdında kurutuldu ve tartıldı. Daha sonra liquide nitrogene de yaklaşık 1,5 dk tutularak hızla donduruldu ve deep freeze' de -80 °C de analiz zamanına kadar bekletildi.

**Biokimyasal Analizler**

Deep freezeden alınan örnekler 0,1 N HCl asit ihtiva eden 1 NTCA ile homojenize edildi. Homojenatın ml' si başına 1ml doymuş eter ilave edilerek homojenat yıkandı ve süpernetant cam bir tüpe alınarak 1 M tris-baz ile nötralize edildi. Bu işlem bütün materyaller için ayrı ayrı yapıldı. ATP, adenosin monofosfat (AMP), adenosin difosfat (ADP) tayinleri yapıldı ve enerji şarj oranı (ECR),  $ECR = (ATP + 1/2 ADP) / \sum AN$  formülünden hesaplandı (AN: Adenin nükleotid)

İstatistiksel analizler, Student -t testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değerler anlamlı kabul edildi.

**Sonuçlar**

4 ayrı solüsyon ile elde edilen ATP değerleri Grafik 1'de gösterilmiştir. 1. grupta STHC solüsyonu ile UW solüsyonu karşılaştırıldı. 1. biopsilerdeki ATP miktarı ortalaması %100 kabul edildi. 1. saatte toplam ATP miktarı STHC solüsyonunda %55' e inerken UW solüsyonunda %70, ( $p < 0,01$ ) 3. saatte STHC solüsyonunda %40 iken UW solüsyonunda %45 ( $p < 0,05$ ), 6. saatte STHC solüsyonunda %21 iken UW solüsyonunda %30 ( $p < 0,05$ ), 12. saatte STHC solüsyonunda %10 iken UW solüsyonunda %16 ( $p < 0,05$ ) gibi UW solüsyonunun üstünlüğünü

**Tablo 2. Dört Ayrı Sdlüsyonun Kullanıldığı Biopsilerdeki ATP Miktarları (mMol/1 gr yaş doku)**

	STHC(n=10) Ortalama	UW(n=10) Ortalama	STHC + Ptx (n=10) Ortalama	UW + Ptx (n=10) Ortalama
10. DK.	57.3±11.5	77.67±6.15	81.0±10.6	77.0±11.9
1. ST.	31.8±11.5	54.7±12	69.2±12.2	67.0±12.2
3. ST.	22.2±10.4	34.67±8.19	43.4±10.1	39.6±14.6
6.ST.	12.3±6.73	23.0±6.99	26.6±9.4	26.6±7.64
12.ST.	5.87±3.81	13.17±4.54	7.4±2.61	13.0±3.61
ort. (n=50)	25.9±20.3	40.6±24.6	45.5±28.9	44.6±26.5

**Tablo 3. Dört Ayrı Solüsyonun ADP (mMol/1 gr yaş doku) Miktarları Yönünden Karşılaştırılması. Bütün Saatlerde Anlamlı Bir Fark Bulunmadı (Bütün gruplar için  $p > 0.05$ ).**

	STHC(n=10) Ortalama	UW(n=10) Ortalama	STHC+Ptx(n=10) Ortalama	UW+Ptx(n=10) Ortalama
10. DK.	8.79±4.22	4.5±1.22	5.20±2.49	5.0±2.35
1. ST.	12.47±4.98	10.67±7.03	7.20±2.17	10.40±4.39
3. ST.	22.32±7.05	14.33±5.65	13.20±3.96	19.60±10.40
6. ST.	32.69±9.08	31.83±8.98	34.40±8.62	30.20±10.10
12. ST.	44.22±8.92	49.08±16.40	44.40±16.20	40.60±12.80
ort. (n=50)	24.20±14.80	22.2±18.90	20.90±17.80	21.20±15.50

işaret eden değerlere ulaşıldı. Yine bu iki solüsyonun bütün saatlerde UW solüsyonunun STHC solüsyonuna anlamlı bir üstünlüğü ortaya çıktı ( $p < 0.05$ ). Canlı dokunun enerji metabolizmasının önemli bir göstergesi olan ECR gözönüne alındığında ise, Tablo 5. de görüldüğü gibi yine UW solüsyonunun anlamlı üstünlüğü gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). ADP ve AMP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). 2. grupta STHC solüsyonu ile STHC solüsyonu + Pentoxifilin (Ptx) solüsyonu karşılaştırıldı (Tablo 2). 1. biopsilerdeki ATP miktarları ortalaması %100 kabul edildi. 1. saatte toplam ATP miktarı STHC solüsyonunda %55'e inerken STHC+Ptx solüsyonunda %85 ( $p > 0.05$ ), 3. saatte STHC solüsyonunda %40 iken STHC+Ptx solüsyonunda %53 ( $p < 0.01$ ), 6. saatte STHC solüsyonunda %21 iken STHC+Ptx solüsyonunda %33 ( $p < 0.05$ ) ve 12. saatte STHC solüsyonunda %10 iken STHC+Ptx solüsyonunda %9 ( $p > 0.05$ ) gibi değerlere ulaşıldı. 1., 3. ve 6. saatlerde Ptx.'in olumlu ve anlamlı etkisi ortaya çıktı. Ancak 1. ve 12. saatlerde anlamlı bir fark bulunamadı. Bu sonuç 12. saatte Ptx etkisinin ortadan kalkmış olması ile açıklanabilir. Bu iki solüsyonun kullandığı kalplerden alınan biopsilerdeki ECR, ADP ve AMP değerleri arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 3-5). 3. grupta U.W. solüsyonu ile UW + Ptx solüsyonu karşılaştırıldı (Tablo 2). 1. biopsilerdeki ATP miktarlarının ortalaması %100 kabul edildi. 1. saatte toplam ATP miktarı UW solüsyonunda %70'e inerken UW + Ptx solüsyonunda %87 ( $P > 0.05$ ), 3. saatte UW

solüsyonunda %45 iken UW + Ptx solüsyonunda %51 ( $P > 0.05$ ), 6. saatte UW solüsyonunda %30 iken UW + Ptx solüsyonunda %35 ( $P > 0.05$ ) ve 12. saatte UW solüsyonunda %10 iken UW + Ptx solüsyonunda %16 ( $P > 0.05$ ) gibi değerlere ulaşıldı. UW solüsyonuna Ptx eklenmesi hipotermik şartlarda korunan kobay myokardiumundaki ATP seviyelerine olumlu bir etki yapmadı ( $p > 0.05$ ) ECR göz önüne alındığında 6. saat ( $p < 0.05$ ), 12. saat ( $p < 0.01$ ) ve toplam ortalama ( $p < 0.01$ ) UW + Ptx solüsyonunun UW solüsyonuna üstünlüğü ortaya çıktı. Erken saatlerde ise 2 solüsyon arasında anlamlı bir fark bulunamadı. ADP ve AMP değerleri arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 3-5). 3. grupta UW solüsyonuna Ptx eklenmesinin, UW solüsyonuna ek bir üstünlük sağlamadığı tesbit edildi. 4. grupta ise STHC + Ptx solüsyonu ile UW + Ptx solüsyonu karşılaştırıldı. 1. biopsilerdeki ATP miktarlarının ortalaması %100 kabul edildi. 1. saatte ATP seviyesi STHC + Ptx solüsyonunda %85, UW + Ptx solüsyonunda %87 ( $p > 0.05$ ), 3. saatte STHC + Ptx solüsyonunda %53, UW + Ptx solüsyonunda %51 ( $p > 0.05$ ), 6. saatte STHC + Ptx solüsyonunda %33, UW + Ptx solüsyonunda %35 ( $p > 0.05$ ), 12. saatte STHC + Ptx solüsyonunda %9, UW + Ptx solüsyonunda %16 ( $p < 0.05$ ) olarak bulundu. Bu karşılaştırma sonucunda her iki solüsyon arasında ATP seviyelerinin korunması açısından 12. saat dışında anlamlı fark bulunamadı. AMP, ADP ve ECR oranları arasında da yine anlamlı fark bulunamadı (Tablo 3-5).

**Tablo 4. Dört Ayrı Solüsyonun AMP (mMol /1 gr yaş doku) Miktarları Yönünden Karşılaştırılması. Bütün Saatlerde Anlamlı Bir Fark Bulunamadı (Bütün gruplar için  $p > 0.05$ ).**

	STHC (n=10) Ortalama	UW (n=10) Ortalama	STHC+Ptx (n=10) Ortalama	UW+Ptx (n=10) Ortalama
10. DK.	15.89±7.40	14.58±6.25	12.4±6.25	20.40±5.03
1. ST.	12.36±6.90	11.67±5.32	15.6±13.5	15.20±4.21
3. ST.	5.91±3.35	8.50±5.5	12.4±12.70	12.00±5.29
6. ST.	2.91±3.0	8.17±5.60	9.0±7.07	9.4±3.85
12. ST.	1.99±1.89	7.20±3.83	7.2±3.83	7.12±4.95
ort. (n=50)	7.81±7.23	10.02±5.89	11.32±8.88	12.82±6.39

**Tablo 5. STHC ve UW Solüsyonlarının Kullanıldığı Biopsilerdeki ECR Değerleri ve Mukayeseleri**

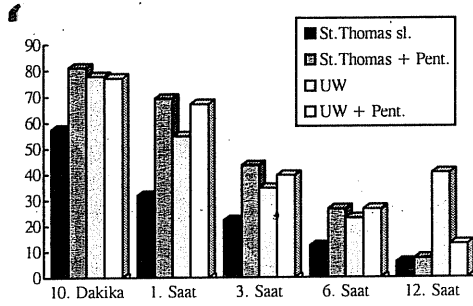
	STHC (n=10) Ortalama	UW (n=10) Ortalama	STHC + Ptx (n=10) Ortalama	UW + Ptx (n=10) Ortalama
10. DK.	0.7578±0.0883	0.8264±0.0640	0.8475±0.0361	0.7748±0.0394
1. ST.	0.6734±0.8670	0.7835±0.0665	0.80±0.1040	0.7781±0.0367
3. ST.	0.6565±0.0786	0.7950±0.1190	0.742±0.1150	0.6812±0.0906
6. ST.	0.5930±0.0592	0.8750±0.1900	0.632±0.0617	0.6252±0.0589
12. ST.	0.5275±0.0181	0.7390±0.0765	0.4999±0.0351	0.5441±0.0571
ort. (n=50)	0.6420±0.1030	0.8040±0.1150	0.704±0.145	0.6810±0.1060

Sonuç olarak izole kobay kalbinin hipotermik şartlarda uzun süreli korunmasında, UW solüsyonunun STHC solüsyonuna anlamlı bir üstünlüğü olduğu; STHC solüsyonuna Ptx eklenmesinin 3. ve 6. saatlerde dokudaki ATP seviyelerini koruyucu bir etki gösterdiği; UW solüsyonuna Ptx eklenmesinin ise hipotermik şartlarda ATP depolarının korunmasında, UW solüsyonuna belirgin üstünlük sağlamadığı tesbit edildi. Ayrıca, UW solüsyonu ile STHC+Ptx solüsyonu'nun ATP seviyelerinin korunmasında benzer etkinlik gösterdiği tesbit edildi.

### Tartışma

Kalp cerrahisinde, iskemik koşullardaki kalbin korunma tekniklerindeki gelişmeler, kalp transplantasyonu operasyonlarının gelişmesine ve günümüzde geçerli bir tedavi yöntemi olmasına katkıda bulunmuştur. Organ transplantasyonlarında başarıyı olumsuz yönde etkileyen faktörlerden birisi iskemi süresinin uzaması ile birlikte organın mevcut enerji depolarının gereksiz yere harcanması ve makul değerlerin altına düşmesidir (2). Kardiopulmoner by-pass esnasında kalbin mekanik faaliyetlerinin tamamen durması ve dolayısı ile dokudaki yüksek enerjili fosfatların muhafazası, her zaman istenilen bir sonuç olmuştur. Postreperfüzyonal myokardial ATP muhtevası ile reperfüzyon sırasındaki ATP rejenerasyonu ve yine reperfüzyon sonrası kardiak output arasında yakın ilgi bulunmuştur (3,4). Kalbin kimyasal maddeler ihtiva eden eriyiklerle durdurulması ile ilgili çalışmalar 1955 yılında Melrose ve arkadaşlarının yüksek konsantrasyonlu potasyum sitrat kullanılmasına ait yayınları ile başlar (5). 1960' lı yıllarda Kirsch, aorta klempe edildikten hemen sonra yüksek konsantrasyonlu magnezyum-aspartate (161 mM / lit) ve procain (11 mM / lit) içeren bir solüsyonun aorta köküne süratli olarak verilmesinin, kalbi derhal durdurduğunu ve iyi bir myokard korunması sağladığını bildirdi (6). Bretschneider ise hipotermik kardiopleji kombinasyonunun öncüsüdür. Bretschneider, sodyum, potasyum ve kalsiyum'un kardioplejik solüsyondan eliminasyonu ile membran transportu için ATP harcanmasının önlenmesine ve organik fosfat sarfının azaldığına inanıyordu.

Solüsyon, sellüler sodyum geçişini minimale indirmek ve hücre membranının stabilizasyonu için lokal anestetik bir ajan olan procain, osmolariteyi sağlamak için mannitol, normal ekstrasellüler konsantrasyonlarda magnezyum (1 mM / lit) ve potasyum (5-10 mM / lit) ihtiva ediyordu. Bretschneider bu solüsyonla süratli arrest oluşturup iskemi sırasında ATP düzeylerini korumayı başarmıştır (7). Londra' daki St. Thomas hastanesinden Hearse ve arkadaşları izole fare kalbi kullanarak bir dizi araştırmada bulundular. Farklı bir yaklaşım ile kardioplejik solüsyonun mümkün olduğu kadar fizyolojik olmasına dikkat ederek kalbi durdurmak ve membran bütünlüğünü sürdürmek için solüsyona özel maddeler eklemişlerdir (8). Son yıllarda geliştirilen UW solüsyonunun organ fonksiyonlarını bariz olarak daha uzun müddet koruduğu, bu arada enerji depolarının en üst seviyede tutulduğu bildirilmiştir. Belzer ve Southard tarafından geliştirilen UW solüsyonu, böbrek, karaciğer ve pankreasın uzun süreli korunmasında klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır (4,9-13). UW'nin içerisinde bulunan maddeler, serbest oksijen radikallerini azaltarak bunların hasar yapıcı etkisini önemli ölçüde giderirler. Lactobionate, raffinose ve hydroxyethyl starch ise transkapiller osmotik sıvı transportunu azaltarak, hipotermik koruma sırasında hücresel ödemin önüne geçer (13,14). Yapılan çalışmalarda UW kullanılarak korunan kalpte, koruma süresi sonunda ağırlıkta belirgin artış olmadığı, intrasellüler ve mitokondrial bölgede minimal ödem olduğunu göstermiştir (3). UW solüsyonunun elektrolit konsantrasyonu, intrasellüler elektrolit konsantrasyonunda olduğu için, hücre membranında Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> geçişi için gradient azalır. Bu sebeple hücre içerisine Na<sup>+</sup> ve su girişi azalır. Sonuçta, hücresel ödem azalır. Hücre membranından Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> geçişi minimal olduğu için Na-K-ATP pompası çok az kullanılmakta ve ATP korunmaktadır. UW'de bulunan allopurinol, ksantin oksidazı inhibe ederek serbest oksijen radikallerinin üretimini engellemektedir. Glutation'da yine antioksidan etki göstermektedir (15). Adenozin reperfüzyon sırasında ATP yapımını



kolaylaştırmakta, magnezyum ise membran stabilizasyonunu sağlamaktadır. Bu etkilerinden dolayı, UW solusyonu organ prezervasyonu için ideale yakın bir solusyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Jevanandum ve arkadaşlarının maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama 14,2 saat UW solusyonu ile korunan kalpler ortotopik olarak transplante edilmiştir. Hayvanlarda hemodinamik, elektromikroskopik ve biyokimyasal değerlendirme ile iyi sonuçlar alınmıştır (9). Depolama sonuçlarına etki eden faktörlerden biri de depolama sırasındaki  $Ca^{+}$  konsantrasyonudur. UW solusyonu akalsemiktir. Depolanma sırasında ortaya çıkan  $Ca^{+}$  ihtiyacı temparatüre bağlı olmakla birlikte gerekli  $Ca^{+}$  ihtiyacının ne kadar olacağına dair sistematik bir çalışma henüz mevcut değildir. Wang ve arkadaşları ise UW solusyonu için bu oranın 0,25mM veya daha fazla olması gerektiğini savunmaktadırlar (16). Çalışmamızda 1. grupta 1. saatte toplam ATP miktarı STHC solusyonunda %55'e inerken UW solusyonunda %70, 3. saatte STHC solusyonunda %40 iken UW solusyonunda %45, 6. saatte STHC solusyonunda %21 iken UW solusyonunda %30, 12. saatte STHC solusyonunda %10 iken UW solusyonunda %16 gibi UW solusyonunun üstünlüğünü işaret eden değerlere ulaşıldı. Bu sonuçlar Wang ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışma ile uyumludur. Bu çalışmada izole rat kalpleri dört ayrı solusyon ile 7 saat süreyle korunmaya alınmış ve daha sonra Langendorff cihazında reperfüze edilmiştir. UW solusyonunun, STHC solusyonuna göre hem kardiak fonksiyonların, hemde ATP değerlerinin korunması yönünden anlamlı üstünlüğü olduğu tesbit edilmiştir (16). Swanson ve arkadaşları, izole köpek kalbi üzerinde UW modifiye Collins ve Stanford solusyonu kullanarak 5 ile 12 saat arasında +4 °C' de koruma sonrası reperfüzyon yapmışlar ve solusyonları karşılaştırmışlardır. UW solusyonunun diğer solusyonlara üstün olduğunu tespit etmişlerdir(11). Bizde çalışmamızda STHC ve UW solusyonlarını karşılaştırdık. UW solusyonunun myokardı korumada üstün olduğunu tespit ettik. Mankad ve arkadaşları, izole domuz kalbi kullanarak UW ve STHC solusyonlarını karşılaştırmışlardır. 8

saatlik +4 °C' de koruma sonrası Langendorff cihazına bağlayarak reperfüzyon sağlamış ve kalbin korunma derecesi araştırılmıştır. Reperfüzyon sonrası UW solusyonu uygulanan kalplerdeki ATP seviyeleri, STHC solusyonu uygulanan kalplere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca fonksiyonel ve morfolojik açıdan da UW solusyonunun üstünlüğünü tesbit etmişlerdir (4). Bizim yaptığımız çalışmada ayrıca solusyonlara pentoksifilin eklenmesinin nükleotid katabolizması üzerine olan etkisinde araştırıldı. Pridjian ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pentoksifilin 5'-nükleotidaz (5'NT) inhibitörü olduğunu göstermişlerdir. Tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, hayvanları üç gruba (7-10 günlük, 1 aylık 1 yaşında) ayırmışlar ve izole kalbe reperfüzyon yapmışlardır. Kardioplejik solusyon olarak, STHC ve STHC+Ptx kullanmışlardır. 5'NT seviyesi, neonatal kalplerinde, erişkin kalplerine göre %68 kadar daha düşüktür. Bu yüzden, STHC solusyonuna göre STHC+Ptx solusyonu, adult kalplerde daha iyi koruyucu etki göstermiştir (17). Ayrıca Ptx'in antinötrofil aktivite edici etki, sitokin üretiminde azalma, prostoglandin sentezinde stimülasyon yapıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (18). Biz, çalışmamızda 5'NT seviyesi aynı şekilde yüksek olan kalpler üzerinde çalışma yapmak için adult kobayları kullandık. Yaptığımız literatür taramasında STHC+Ptx solusyonu ile UW solusyonunu karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. STHC solusyonuna Pentoksifilin eklediğimizde elde ettiğimiz değerler, STHC den belirgin şekilde üstün, UW solusyonu ile elde ettiğimiz değerlere yakın idi. Ancak, UW+Ptx solusyonu ile UW solusyonunu karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark tesbit edemedik. Bu arada bir takım farmakolojik ajanların solusyonlara ilavesi ile elde edilen sonuçların araştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır (19-21). Aussedat ve arkadaşlarının modifiye STHC solusyonuna Trimetazidine ilavesi ile yaptıkları çalışmada kalpler +4°C'de korunmuştur. Solusyona trimetazidin eklenmesi bu çalışmada ATP seviyelerine anlamlı koruyucu etkide bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda ise STHC solusyonuna Ptx eklenmesi, 3. ve 6. saatlerde dokudaki ATP seviyelerini anlamlı bir şekilde korumuştur. Sonuç olarak izole kobay kalbinin hipotermik şartlarda uzun süreli korunmasında, UW solusyonunun STHC solusyonuna anlamlı bir üstünlüğü olduğu; STHC solusyonuna Ptx eklenmesinin 3. ve 6. saatlerde dokudaki ATP seviyelerini koruyucu bir etki gösterdiği; UW solusyonuna Ptx eklenmesinin ise hipotermik şartlarda ATP depolarının korunmasında, UW solusyonuna belirgin üstünlük sağlamadığı tesbit edildi. Ayrıca, UW solusyonu ile STHC+Ptx solusyonu'nun ATP seviyelerinin korunmasında benzer etkinlik gösterdiği tesbit edildi.

**Kaynaklar**

1. Ryota S, Hıkaru M, Susumu N et al. Myocardial energy metabolism in asphyxiated canine hearts preserved for 24 hours. *Transplantation* 1992; 53: 1215-18.
2. Smolenski RT, Lachno DR, Ledingham SJM, Yacoub MH. Determination of sixteen nucleotides, nucleosides and bases using high-performance liquid chromatography and its application to the study of purine metabolism in hearts for transplantation. *Journal of Chromatog* 1990; 527: 414 - 20
3. Billingham ME, Baumgartner WA, Watson DC, et al. Distant heart procurement for human transplantation : Ultrastructural studies. *Circulation* 1980; 62: 111 -'9
4. Mankad PS, Severs NJ, Lachno DR, et al. Superior qualities of University of Wisconsin solution for ex vivo preservation of the pig heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:229-40
5. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH. Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955; 2:2
6. Kirsch V, Rodewold G, Kalmar P. Induced ischemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 63 : 121
7. Bretschneider JH: Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 28:295
8. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemi. *Circulation* 1976; 54 : 193
9. Jeevanandum V, Auteri JS, Sanchez JA, et al. Cardiac transplantation after prolonged graft preservation with the University of Wisconsin solution *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:224-8
10. Ploeg RJ, Goossens D, Vreugdenhil P, et al. Successful 72- hour cold storage kidney preservation with UW solution. *J Heart Transplant proc* 1988 ; 20;935-8
11. Swanson DK, Paşaoğlu I, Berkoff HA, et al. Improved heart preservation with UW preservation solution. *J Heart Transplant* 1988 ; 7 : 456 - 67
12. Kalayoğlu M, Sollinger HW, Stratta RJ, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Diabetes* 1989; 1617-21
13. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673-6
14. Wahlberg JA, Southard JH, Belzer FO. Developmental of a cold storage solution for pancreas preservation. *Cryobiology* 1986; 23:477-82
15. Başoğlu A, Koçak H, Paç M, et al. Oxygen free radical scavengers and reperfusion injury in dog lung preserved in cold ischemia. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1992; 40: 144-47
16. Wang T, Batty PR, Hicks GL et al. Long-term hypothermic storage of the cardiac explant. *J Cardiovasc Surg* 1991 32: 21-5
17. Pridjian AK, Bove EL, Bolling SF, et al. Developmental differences in myocardial protection in response to 5'-nucleotidase inhibition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:520-6
18. Novick WJ, Sullivan G, Mandell G. New Pharmacological studies with pentoxifylline. *Biorheology* 1990; 27: 449-54
19. Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. 1987; 286: 97-110
20. Aussedat J, Ray A, Kay L, et al. Improvement of long-term preservation of isolated arrest rat heart : Beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. 1993; 21:128-35
21. Kates RA, Dursey LM, Kaplan JA, et al. Pretreatment with lidoflazine a calcium-channel blocker. Useful adjunct to heterogenous cold potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85 : 278

Yazışma Adres:

Op.Dr. Ahmet ÖZYAZICIOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Tel: 0442 - 233 93 45

25240, Erzurum