

MİYOKARDİYAL HASAR

- İSKEMİK HASAR
- MİYOKARDİT

İSKEMİ

İskemi, enerji sunumu ve talebi arasındaki dengesizliktir. İskemi periyodunun meydana getirdiği hasar ve hasarın ilerleme hızı oldukça heterojen ve değişkendir. Miyokardda aynı anda **geri dönüşlü** veya **geri dönüşsüz** hasarlanmış alanlar bir arada bulunabilir.

- Normotermik iskemiden **20 dk** sonra gibi kısa bir sürenin ardından **subendokardiyal** nekrozun geliştiği gösterilen çalışmaların yanında **6 saat** sonra hala canlı kalmış miyokard alanları olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.

- **“Global miyokard iskemisi”** terimi **kalp cerrahisinde aortun kleplendiği** zamanı tanımlar. Bu dönemde mediastinal arterlerden kaynaklanan **nonkoroner kollateral** kan akımı devam eder.

- Genelde nonkoroner kollateral kan akımı total koroner kan akımının **%3'ünden azdır**. Ancak siyanotik kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı, ağır perikardit ve diğer bazı durumlarda bu kollateral akım elektromekanik aktiviteyi başlatmak için yeterli olabilir.

İskemik hasar; miyositleri, vasküler endoteli ve özelleşmiş iletim hücrelerini etkilemesinin yanında geri dönüşümlü stunning, geri dönüşümsüz nekroz gibi birçok patolojik durumu içinde barındıran karmaşık bir süreçtir.

Stunning ve Hibernasyon

Kan akımı normale dönmüş olmasına rağmen, saatler veya günler boyu devam edebilen, kas nekrozu olmaksızın sistolik-diastolik fonksiyon bozukluğu görülmesine miyokard **stunningi** denir.

- **Ultrastrüktürel hasar işareti yoktur.** Bu durum, kalp cerrahisi sonrası miyokard fonksiyonlarını önemli ölçüde deprese edebilir. **Postoperatif düşük kalp debisi sendromunun** altında yatan etiyolojilerden biri bu durumdur.

Kardiyak fonksiyonun gecikmiş iyileşmesi, kalbin **mikrovasküler reperfüzyonunun** tam olmaması ile ilişkilendirilir. Genel olarak stunning yeterli perfüzyon sağlanmadan önceki dönemde bir iskemik durum yaşanması ile ortaya çıkar. Bu iskemi periyodu çok kısa süreli de olabilir.

Normal kan akımı kurulmuş olmasına rağmen kontraksiyon zayıflığı devam eder, yani bir **perfüzyon/kontraksiyon uyumsuzluğu** vardır. Başlangıçta stunning'in oksijen tüketiminin azalmasına katkıda bulunarak nekroza karşı koruma sağladığı öne sürülmüşse de, sonradan bu alanların yüksek oksijen tükettiği gösterilmiştir.

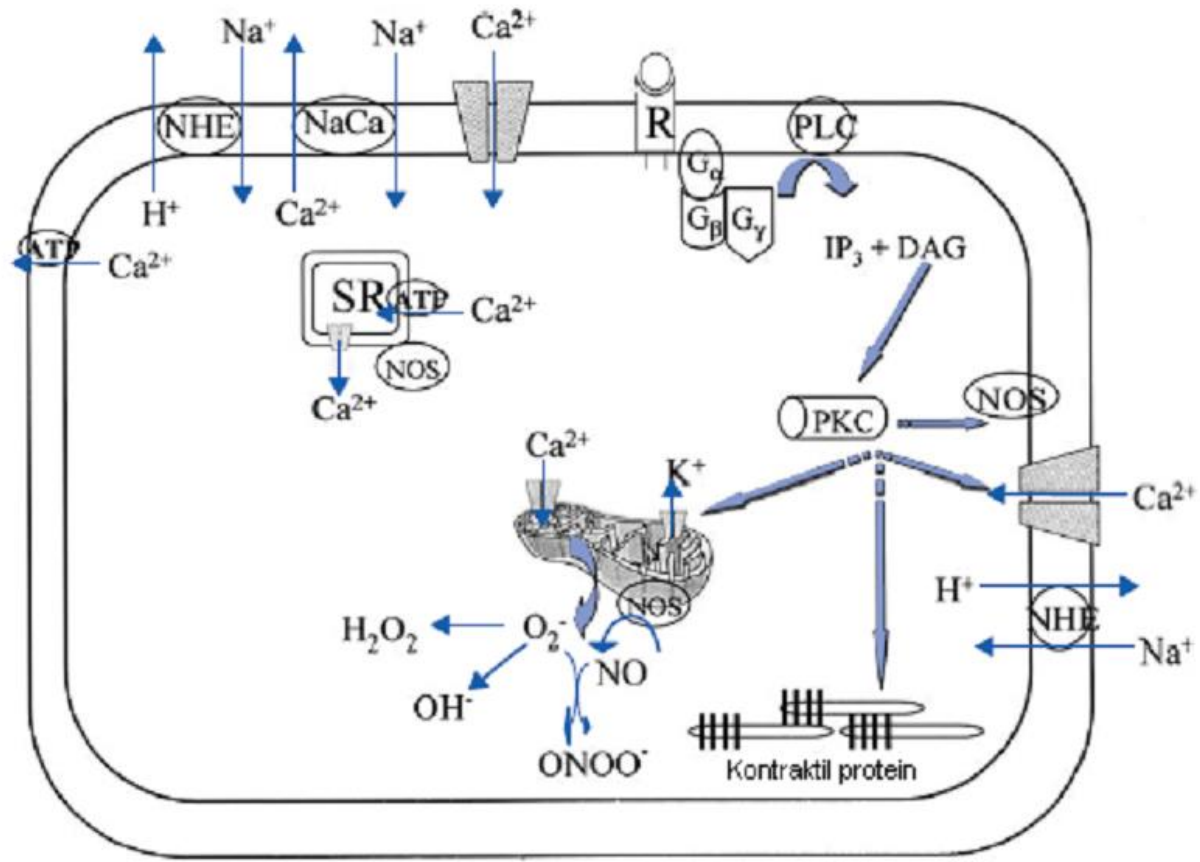
Anormal enerji transdüksiyonu(aktarımı) veya yüksek enerjili fosfatların(ATP) tükenmesi bu durumun nedeni olarak ortaya sunulmuştur, ancak **afallamış** miyokard **inotropik ilaçlara cevap verebilmektedir** ve bu da aktif transport üretmek için yeterli ATP varlığının bir işaretidir.

Tıpkı nekroz gibi stunning de **subendokardiyal tabakadan başlayıp dışarı doğru yayılma eğilimindedir.** Mekanizması için net şeyler söylemek iddialı olsa da, aktive **nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleri** ile ilişkili bağlantılar nedeniyle **reperfüzyonla** daha büyük oranda görüldüğü söylenebilir.

İskemi reperfüzyon(IR) hasarının primer mediyatörleri **intraselüler kalsiyum** yüklenmesi ve reperfüzyon başlangıcı ile oluşan **reaktif oksijen türleridir (ROS)**. Atomik oksijen eşlenmemiş elektronu olması nedeniyle **serbest radikal** olarak tanımlanır.

Oksijenin tek değerklikli redüksiyonu reaktif oksijen türlerinin açığa çıkmasına neden olur. Nitrik oksit (NO) molekülü de ROS molekülleriyle etkileşerek çeşitli nitrojen türleri ortaya çıkarır, bunların İR sürecinde hem hasarı arttırıcı hem de azaltıcı katkısı olur.

Sarkoplazmik retikulum-kalsiyum-ATPaz veya sarkolemmal kalsiyum-ATPaz gibi enerji bağımlı pompalar sayesinde hücre içindeki ideal kalsiyum dengesi sürdürülür. **Reperfüzyonun başlaması ile hücre içi pH'nın restorasyonu için çalışan Na-H değişimi, Na-Ca değişimi yapan kanalı tersine doğru çevirerek hücre içi kalsiyumun artmasına katkıda bulunur**



Kardiyomiyozit içinde kalsiyum dengesi regülasyonu ve reaktif oksijen türleri formasyonu

Miyokard hibernasyonu, istirahat halinde **kronik olarak miyokard kan akımının azaldığı**, fonksiyonlarının gerilediği patolojik bir durumdur. Kronik olarak kan akımının azalmasına bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir. **Akım azalması aylarca veya yıllarca** sürer, akım/kontraksiyon uyumu vardır

Akım azalması ile beraber hücrede **metabolik aktivite sınırlı olarak** devam eder ve **nekroz oluşmaz**. **Geri dönüşlüdür ve reperfüzyonu takiben kısmen veya tamamen geri döner**. Hibernasyon tanısı için üç temel kriter tanımlamıştır. Bunlar; **kronik duvar hareket bozuklukları, kronik hipoperfüzyon ve reperfüzyon sonrası iyileşmenin saptanması** olarak sıralanabilir.

Nekroz(koagulasyon)

Kalp cerrahisi sonrası miyokard nekrozu, global **miyokard iskemisinin başlaması, sürmesi ve reperfüzyonla şiddetlenmesi ile gelişen** kompleks bir sürecin **son aşamasıdır**. İskemi süresi “aşırı” olmadıkça ki aşırı ne kadar bilinmiyor, **nekrozun önlenmesi için reperfüzyon uygun şekilde modifiye edilebilir.**

İskemi başladıktan hemen sonra kontraktıl güç, miyokard pH'sı, mitokondrideki oksidatif fosforilasyonla ATP üretimi, oksidatif metabolizma ve elektron transportu hızla azalır. Bu aşamada **anaerobik glikolizle bir miktar daha ATP** üretilmeye devam edilir. Miyokard hücreleri tarafından yağ asiti alımı devam ettiğinden **yağ asiti kullanımı da hızla azalır.**

Laktat ve protonların sitoplazmaya birikmesi ile intraselüler asidoz gelişir. Bu durum anaerobik glikolizi de suprese eder. Bütün bu olaylar hücre membranının hasarına katkıda bulunur ve hücre şişer, kalsiyum artar, iyon transportu bozulur, miyokardın enerji ve glikojen depoları akut olarak azalır. Adenozin, inozin ve diğer nükleotidler hücreden ayrılır.

Erken fazdaki ultrastrüktürel değişiklikler **glikojen granüllerinin kaybı ve bazı organellerin şişmesiyle** sınırlıdır. İskemi süresi uzadıkça hücre içine daha fazla yağ asiti girmeye devam eder, **diastolik arrest** gelişir. **İskemi başlangıcından sonraki 15 dakika içinde** sarkolemmal membran geçirgenliğinin kontrolü kaybolur.

Nonspesifik **membran geçirgenliđi** artar. Sitoplazmik proteinler, enzimler, adenozin, laktat ve diđer kũçük molekũller **hũcre dıřına kaçmaya** devam eder. Bunlar kalp interstisyumu ve lenfde ačíkça gũrũlũr.

Hücre metabolik dönüşümle ortaya çıkan aktif moleküller sonucu **giderek şişer**. Hücresel **metabolizma ve ATP üretimi kesilir**, glikojen depoları tükenir. **Glikoliz ve mitokondriyal fonksiyon total olarak kaybolur**, hücresel **otoliz** olur ve hücre içeriği boşalır.

ATP tükenmeye devam ettikçe sonunda kritik bir seviyeye ulaşılır ve bu aşamada miyokardda **kontraktür** görülmeye başlar. ATP depolarının boşaldığı ve nekrozun geliştiği bu **kritik eşik noktayı kontraktür görünümünün** saptanması belirler.

Beklendiđi üzere kontraktür **önce subendokardiyum tabakasından başlar**. Hipertrofide kontraktür erken gelişirken, hipotermi uygulaması ile gecikir. Klasik inanişaya göre bir kere **kontraktür tamamlanırsa, artık geri dönüş çok zordur**.

Kontraktür gelişim zamanı yüksek oranda tür bağımlıdır. Rat kalbinde kristaloid ve kan ile perfüze edilen preparatlarda bile büyük farklılıklar görülmüştür. Tahminen **insan** kalbinde bu kritik noktaya erişme süresi **daha uzundur.**

Apopitozis

Çeşitli hücre dışı olaylar veya genetik faktörlerle aktive edilen ve **hücrenin kendisi tarafından programlanmış** bir mekanizma aracılığıyla **hücre ölümünü kontrol eden aktif süreç** olup, **hücrenin intiharı** olarak da tanımlanabilir.

Hücre içinde **ATP'nin ciddi şekilde tükendiği durumlarda membran bütünlüğü kaybolur ve hücre ölür.** Bu fenomen, reperfüzyon sırasında intraselüler kalsiyum yüklenmesi ve ROS formasyonu gelişimi ile daha da ağırlaşır. Bu süreç **apoptotik proteinler olan Bad ve Bax'ın** sitozolden mitokondri membranına translokasyonu ile başlatılır.

Apopitozisin son basamağı olan DNA fragmantasyonu bir kez oluştuğunda yeni proteinler sentez etme ve kendini onarma yeteneği baskılanır. Bu hücreler iskeminin ilk epizodunda yaşıyor olsalar da bir sonraki stres veya iskemi ile hızla ölürlür. İzole hücrelerle yapılan çalışmalar göstermiştir ki, **apopitotik program bu son aşamalardan çok daha önce belirlenir.**

İskemi reperfüzyon hasarı apoptozisten nekroza doğru ilerleyici bir süreç ise ve erken apoptozis dönemi gerçekten geri dönüşlü ise temel hedef bu hasarı önlemek olmalıdır.

Günümüz **kardiyoprotektif stratejileri** özel bir basamağı hedef almaksızın selüler ve subselüler **ROS** formasyonunu azaltmak, oksidatif stresi azaltmak, kalbin endojen antioksidan savunma mekanizmasını arttırmak ve kalsiyum yüklenmesini önlemek üzere kurgulanmıştır.

Endotel Hücresi ve Glikokaliks Hasarı

Miyokard içinde **iskemik** endotelyal hasar ile **reperfüzyon** hasarını **ayırt etmek çok güçtür**. İskemi sırasında hücre şişmesi gelişir ve reperfüzyon sırasında bu daha da belirginleşir. Konstrükte edici faktör **endotelin** ve endotelyal gevşeme faktörü salınımları etkilenir. Hipoksi, anoksi ve/veya iskemi ile **endotelyal hücre aktivasyonu** olur.

Aktive endotelyal hücreler, lökosit adezyon molekülleri de dahil **proinflamatuar özellikler ortaya çıkarır**. Bu arterial alana nötrofil göçü ve serbest oksijen radikallerinin salınımı ile sonuçlanır. İntraselüler adezyon molekülleri (ICAM) upregüle olur

Endotelyal hücre selektinleri olan **Selektin E ve P** de inflamatuvar yanıtta katılarak **“no reflow”** fenomenine katkıda bulunur. Küçükdamar oklüzyonları ile bozulan mikrosirkülatuvar akım, membran degradasyonu ve enzim fonksiyon bozukluğu zayıf mekanik fonksiyona yol açar

Uzamış iskeminin ardından belirginleşen endotelial hücre hasarı, **basıncı ayarlanmamış, modifiye edilmemiş reperfüzyon kanı ile akım** sağlandığında **nekroza kadar** giden daha ağır bir hasara ilerler.

Önceki görüşe göre vasküler bariyer fonksiyonundan sadece endotel hücre dizisi sorumluydu. Ancak bugün biliniyor ki her sağlıklı vasküler endotel **glikokaliks** tabakası ile kaplıdır. Glikokaliks, **syndecan** ve **glypican** ailesinden çekirdek proteoglikanlardan oluşur.

Bağlı plazma proteinleri, **heparan sülfat, kondroidin sülfat, hyaluran** gibi çözünmüş glikozaminglikanlar glikokalikse eklenerek “**endotelyal yüzey tabakasını**” (EYT) oluştururlar. Bu tabaka **periyodik olarak yıkılıp yeniden** yapılır.

Fizyolojik koşullarda kalınlığı **1 μm 'dir** ve **yaklaşık 800 ml kan plazması bağlar**. Bu durumda plazma volümü sirküle olan ve olmayan şekilde ikiye ayrılır. **EYT içindeki glikokaliks onkotik basıncı arttıran, proteinleri tutan bir moleküler filtre gibi iř görmektedir.**

İskemi-reperfüzyon, hipoksi-reoksijenasyon, inflamatuvar sitokinler, proteazlar, ilaçlar gibi çeşitli hasarlayıcı patolojik durumlar **EYT’de dökülmeye ve kalınlık azalmasına** yol açar. EYT hasarlanması durumunda syndecan-1, heparan sülfat ve benzeri glikokaliks yapı maddelerinin kan seviyeleri artar.

Sekonder bariyer özelliğini kaybeden glikokaliks transendotelyal geçirgenliği çok arttırır ve bunu **interstisyel ödem takip** eder. Stres yanıt **endokrin ve inflamatuvar** orjinli kombine bir olaydır.

Endokrin yanıt mediyatörü temelde **antidiüretik hormon**, diğerleri ise **renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve kortizoldür**. Bunlardan **sodyum-su tutulumuna, potasyum atılımına** neden olurken, **kortizol inflamatuvar yanıtı baskılar**.

İnflamatuvar kaynaklı stres yanıt ise interlökin 1,6 ve 8, tümör nekrozis faktör, substans P, bradikinin gibi mediyatörlerle oluşur. Stresin şiddeti ile bu mediyatörlerin salınımı doğru orantılıdır. Temelde vazodilatasyon, EYT hasarı, vasküler geçirgenlik artışı, ödem ve sıvı şifti yapma gibi etkileri vardır

Endotel hücresi hipotermi ile iskemik hasara karşı korunurken, reperfüzyon hasarından korunamaz. Hipotermi ancak hasarı geciktirmeyi sağlayabilir. Endotelden salınan **P-selektin-nötrofil** ilişkisi İR hasarının şiddetini belirleyen bir basamaktır.

Yine endotel hücrelerinde yapılan, vasküler tonusu kontrol eden lokal etkili bileşikler **nitrik oksit, prostasiklin ve adenozin**dir. **Nitrik oksit** güçlü bir düz kas gevşetici, endotele trombosit ve nötrofil yapışmasını inhibe edici, agregasyon ve adezyonu önleyici, L-argininden sentezlenen bir maddedir.

Prostasiklin, NO gibi vazodilatördür ancak sadece trombosit agregasyonunu inhibe eder, adezyon üzerine etkisizdir. Diğer bir endotel kaynaklı substrat **adenozindir**. Düz kas gevşetici ve vazodilatör etkisinin yanında, trombosit ve nötrofillerin yapışmasını inhibe eder, sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımını azaltarak mikrosirkülasyonu kolaylaştırır.

Endotel hücresi bu koruyucu substratların yanında **endotelin, lökotrien ve anjiyotensin 2** gibi bileşikler de üretir. Bu maddeler **endotel hasarı ile ortaya çıkmaktadır**. Normalde dilatasyon yapıcı maddelerin etkileri ortamda baskın iken **hipoksi ile** gelişen fonksiyon bozukluğu da **konstrüktif faktörlerinin etkileri baskın hale geçer**. Bu karşılıksız vazokonstrüksiyonla perfüzyon daha da güçleşir.

İletim Hücreleri Hasarı

İnsanlarda global **miyokard iskemisinin erken fazlarında özelleşmiş iletim hücreleri non fonksiyonel** hale gelmeye başlar. Özelleşmiş iletim hücrelerinde fonksiyonların tam **geri dönüşünün myositlerden daha uzun sürdüğü** düşünülmektedir.

Kardiyopulmoner bypass çıkışında sık meydana gelen atriyoventriküler iletim bozukluğu nekrozdaki çok **iletim hücre stunningi** olarak adlandırılabilir. Birçok hastada hastaneden taburcu olana kadar bozukluğun düzeldiği görülmektedir.

Miyokard Reperfüzyon Hasarı

İskemi reperfüzyon hasarı hakkında açık olan şudur ki, öncesinde **“iskemi” olmadan reperfüzyon hasarı olmaz.** Açık olmayan durum ise “iskemik hasar” olmadan reperfüzyon hasarının olup olmadığıdır.

İskeminin süresi ve iskemi sırasındaki koşulların modifikasyonu reperfüzyon hasarını sınırlayan esas durumlardır. **Koroner arter hastalığına** bağlı gelişen spontan iskemi veya **aortik kros klempe** bağlı indüklenen iskemi gibi çeşitli derecedeki **iskemilerden sonra reperfüzyon hasarı gelişir.**

Kalp cerrahisinde global miyokard iskemisi sonrası kontrolsüz reperfüzyon başlatılırsa yanıt sadece **stunning** olabilir. Daha ciddi cevaplar ise aritmiler, **ventriküler taşikardi**, **fibrilasyon** gibi durumlardır.

Uzun süren ve daha geniş alanı etkileyen iskemide daha sık oranda ve **daha dirençli ciddi aritmiler** ortaya çıkar. Daha ciddi yanıt ise **sert ve fibrile kalptir** ki bu bazen “**stone heart**” olarak isimlenir.

Reperfüzyon hasarının en temel özelliği miyosit içine ve özellikle mitokondri içine yoğun şekilde **kalsiyum** girişı olmasıdır. **Kalp kasının sertliği** bu kalsiyum girişı, ödem ve kapiller bozulma dolayısıyla meydana gelir. Ancak kontrolsüz **reperfüzyonun ilk 1-2** dakikasında meydana gelen birçok başka olay da hasar mekanizmasında rol alır.

İskemik miyokard alanlardan **sitokinler**, kardiyak subselüler orjinli **kemotaktik faktörler**, **endotelde aktive olmuş faktörler**, **C5a** gibi aktive kompleman fragmanları açığa çıkar. Bu süreç dolaşan **nötrofilleri** aktive eder ve bu da **reperfüzyon hasarının** başlaması ve sürmesinde önemli rol oynar.

Reperfüzyon devam ettikçe, yapılarının büyük olması ve iskemik hasarlı endotel hücrelerine yapışmalarından dolayı **nötrofiller miyokard kapillerlerini tıkar.** Lökositler ve özellikle **nötrofiller** büyük miktarda oksijen kaynaklı **serbest radikaller** salarlar.

Aktive nötrofiller aynı zamanda **endotel hasarı**,
vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu yapan
araşidonik asit metabolitlerinin salınımına da neden
olur.

Serbest oksijen radikalleri hasar oluşumunun temel öğelerinden biridir. Serbest oksijen radikalleri **çiftlenmemiş elektron** taşıyan moleküllerdir ve **süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksi radikalinden ($OH^\cdot$)** oluşur. Normalde miyokard hücreleri oksijen radikallerine çok az miktarda maruz kalırlar.

Katekolamin katabolizması (monoaminoksidaz),
mitokondri içi elektron transportu (sitokrom oksidaz),
adenin nükleotid katabolizması (**ksantin oksidaz**), ve
normal lökosit aktivitesi sonucunda **oksijen
radikalleri** oluşur.

Normalde ve iskeminin erken fazlarında bu az orandaki serbest oksijen radikalleri süperoksit dismutaz, katalaz, peroksidaz, gibi enzimlerle, glutatyon, **E vitamini** ve hemoglobin gibi bazı **antioksidanlarla** iyi kontrol edilirler.

İskemi ile etkilenen bu hassas sistemde reperfüzyonun başlamasıyla büyük oranda serbest oksijen radikali salınır. **Süperoksit dismutazın** süpürücü etkisiyle iskemi progresif olarak azalır ve hipoksantin, ksantin gibi ATP yıkımının son ürünleri artar.

Bu katabolitler endotelial ksantin oksidaza serbest radikal substratları sağlayarak serbest oksijen radikallerinin üretimine katılırlar. İskemi sırasında **ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşür.**

Ksantin oksidaz reoksijenasyon için bir katalizördür ve iskemi sırasında önemli oranda hipoksantin ve ksantin metabolize eder. Bu zincir reaksiyonlar sonucunda hücre membranlarındaki doymamış yağ asitlerine direkt saldıran diğer **serbest radikaller** ortaya çıkar.

Miyokard ReperfüzyonHasarı Yönetimi

Reperfüzyon hasarını yönetmenin başlıca amaçları;
kardiyopulmoner bypass sonrası dönemde **dirençli
stunning'i azaltmak, geri dönüşü hasarlanmış kalbin
geri dönüşünü sağlamak ve miyositleri resüsite
ederek nekroza gitmesini önlemektir.**

Bunun için izlenecek yollar şöyle sıralanabilir:

1- **Reperfüzyonun ilk 3-5 dakikasında** elektromekanik sessizliği sürdürerek daha hızlı miyokard enerji depolanmasına izin vermek, bölgesel heterojeniteyi, tam geri dönüş sağlanana kadar **enerji harcanımını** ve **kalsiyumun intraselüler akümülasyonunu** azaltmak

2- Başlangıç **reperfüzesinin pH'sını** geniş tampon kapasitesi sağlayacak şekilde ayarlayarak morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel iyileşmeyi desteklemek

- 3- **Serbest oksijen radikal hasarını zayıflatmak**
- 4- Başlangıç **reperfüzatındaki iyonize kalsiyumu azaltarak** hücre içinde kalsiyum birikimini azaltmak
- 5- Miyokardın enerji depolaması için substrat sağlamayı kolaylaştırmak

6- Reperfüzyonun ilk 60-120 saniyesinde 30 mmHg gibi düşük bir perfüzyon basıncı sürdürerek endotel hücreleri ve glikokaliks hasarını azaltmak, reaktif hiperemi sırasında düşük basınç ve yeterli volümle akımın dağılımını sağlamak

- 7- Reperfüzatın uniform dağılımını sağlamak için **devamlı akımın sürdürülmesini** teşvik etmek
- 8- Miyosit ve endotel hücresi fonksiyonu tam olarak geri dönene kadar **reperfüzyon basıncını devamlı kontrol etmek**

Miyokardit

Miyokardit **inflamatuvar** infiltrasyon sonucu **miyositlerin nekrozu** ile seyreden bir miyokard hastalığıdır. **En sık virüsler** olmak üzere pek çok bakteri, mantar, **otoimmün hastalık ve farmakolojik ajan** miyokardit yapabilmektedir.

Miyokardit genellikle asemptomatik seyretse de bazı olgularda **ciddi konjestif kalp yetersizliğine** ve ölüme neden olmaktadır. Tanıda sintigrafi, ekokardiyografi ve manyetik rezonans anjiyografiden yararlanılmaktadır. Dallas kriterlerinin kullanıldığı **endomiyokardiyal biyopsi** miyokardit tanısında altın standarttır.