

157352

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI

Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK

**İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİDE 24 SAATLİK GLİKOZ-İNSÜLİN-POTASYUM
İNFÜZYONUNUN VIABİLİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN DOBUTAMİN STRES
EKOKARDİYOGRAFI VE MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. A. Aziz KARADEDE

Dr. Mehmet İPEK

DİYARBAKIR - 2004

İÇİNDEKİLER	I
ÖNSÖZ	III
KISALTMALAR	IV
1. İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİ	1
1.1. GİRİŞ	1
1.2. İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİDE KLİNİK DEĞERLENDİRME	2
1.2.1. PATOFİZYOLOJİ	2
1.2.2. PROBLEMİN KAPSAMI	3
1.2.3. KLİNİK YAKLAŞIM	4
2. HİBERNASYON	6
2.1. GİRİŞ	6
2.2. MİYOKARDİYAL HİBERNASYONUN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	7
2.2.1. İNSAN ÇALIŞMALARI	7
2.2.2. HAYVAN ÇALIŞMALARI	9
3. LV DİSFONKSİYONUNUN DİĞER SEBEPLERİ	11
3.1. AKUT KORONER OKLÜZYON	11
3.2. MİYOKARDİYAL STUNNING	11
3.3. İSKEMİK ÖNKOŞULLANMA	14
3.4. APOPTOZİS	16
4. MİYOKARDİYAL VİABLİTENİN NONİNVAZİF DEĞERLENDİRİLMESİ	24
4.1. MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ	24
4.1.1. SPECT İLE MYOKARD PERFÜZYONU	24
4.1.2. RADYOFARMASETİK AJANLAR	24
4.1.3. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLLERİ VE DEĞERLENDİRME	26
4.1.4. EGZERSİZ PROTOKOLLERİ	28
4.1.5. FARMAKOLOJİK STRES PROTOKOLLERİ	29
4.1.6. MİYOKARDİYAL VİABLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE	
NÜKLEER GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİK KULLANIMI	30
4.2. STRES EKOKARDİYOĞRAFI METODLARI	31
4.2.1. EGZERSİZ STRES	31
4.2.2. SEMPATOMİMETİK STRESÖRLER	31
4.2.3. VAZODİLATATÖR STRESLER	33
4.2.4. VENTRİKÜL PERFORMANSININ BELİRLENMESİ	34

4.3. MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	36
4.4. PET	36
5. YAĞ ASİDİ VE GLİKOZ METABOLİZMASI	38
5.1. YAĞ ASİDİ VE GLİKOZ METABOLİZMASININ METABOLİK DEĞİŞİMİ	38
5.2. KALPTE ENERJİ ÜRETİMİNİN KONTROLÜ	38
5.3. İSKEMİK ORTAMDAKİ YAĞ ASİDİ METABOLİZMASI	40
5.4. SUBSTRAT KULLANIMININ TERAPÖTİK DEĞİŞİMİ	41
6. GEREÇ VE YÖNTEM	45
6.1. HASTALAR	45
6.2. İSTATİSTİK	48
6.3. SONUÇLAR	48
7. TARTIŞMA	53
8. ÖZET	55
9. SUMMARY	57
10. KAYNAKLAR	59

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince benden desteğini esirgemeyen, tecrübelerini bizimle paylaştığı için teşekkür etmeyi borç bildiğim ve kişiliğine hayran kaldığım sayın Anabilim Dalı Başkanımız **Prof.Dr. Nizamettin TOPRAK**'a büyük bir saygı duyduğumu belirtmeliyim.

Dahiliye rotasyonum sırasında bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları olan değerli hocalarım sayın **Prof.Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU, Prof.Dr. Fikri CANORUÇ, Prof.Dr. Bünyamin İŞİKOĞLU, Prof.Dr. Halil DEĞERTEKİN, Prof.Dr. Vedat GÖRAL, Doç.Dr. Mithat BAHÇECİ, Doç.Dr. M. Emin YILMAZ, Doç.Dr. Orhan YAZANEL, Doç.Dr. Orhan AYYILDIZ, Yrd.Doç.Dr. Mehmet DURSUN ve Yrd.Doç.Dr. Alpaslan TUZCU**'ya teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve benden hiçbir bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, Kardiyoloji Kliniğini bir aile ortamına çeviren hocalarım sayın **Doç.Dr. M. Sıdık ÜLGEN, Doç.Dr. A. Aziz KARADEDE, Yrd.Doç.Dr. Sait ALAN, Yrd.Doç.Dr. Kenan İLTÜMÜR, Yrd.Doç.Dr. Aziz KARABULUT** ile Kardiyoloji Kliniğinde büyük gayretlerle çalışan bütün asistan, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personellerine teşekkür ediyorum.

Tezimin hazırlığı konusunda benden yardımını esirgemeyen değerli hocam sayın **Yrd.Doç.Dr. Sait ALAN**'a tekrar teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Hayatım boyunca bütün sevinç ve üzüntülerimde yanımda olan beni bir an bile yalnız bırakmayan babam, annem ve kardeşlerime minnettarım..

Bu çalışmamı değerli eşim **Mine** ve sevgili oğlum **Baran**'a ithaf ediyorum.

Dr. Mehmet İPEK

Diyarbakır-2004

KISALTMALAR

ACE-I	: Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü
AgII	: Anjiyotensin II
AMİ	: Akut Miyokard İnfarktüsü
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca	: Kalsiyum
dak	: Dakik
DKMP	: Dilate Kardiyomiyopati
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSE	: Dobutamin Stres Ekokardiyografi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
ETA	: Endotelin A Reseptörü
FADH2	: Flavın Adenin Dinükleotid
GİK	: Glikoz-İnsülin-Potasyum
İP3	: İnositol Trifosfat
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
İKMP	: İskemik Kardiyomiyopti
İL-1	: İnterlökin-1
KABG	: Koroner Arter By Pass Greft
kev	: Kilo Elektron Volt
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
LAD	: Sol Ön İnen Koroner Arter
LV	: Sol Ventrikül
mCi	: Miliküri
MET	: Metabolik Ekvivalent
MRI	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PAP	: Pulmoner Arter Basıncı
PCWP	: Pulmoner Kapiller Uç Basınç

PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PKC	: Fosfo Kreatin C
PTCA	: Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistem
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
SPECT	: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
SR	: Sarkoplazmik Retikulum
TCA	: Trikarboksilik Asit
Tc-99m	: Teknesyum 99m
TGF	: Transformasyon Edici Büyüme Faktörü
Tl-201	: Talyum 201
TNF	: Tümör Nekrozis Faktörü
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
UAP	: Stabil Olmayan Anjina Pektoris
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

1. İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİ (İKMP)

1.1. GİRİŞ

1970’de, Burch ve arkadaşları koroner arter hastalığında (KAH) meydana gelen şiddetli miyokardiyal disfonksiyon durumunu tanımlamak için klinik belirtileri ile primer dilate kardiyomyopatiden sıklıkla ayırt edilemeyen İKMP terimini ilk kez kullandılar.(1)

KAH’lığına bağlı multifokal duvar hareket anormalliği ile birlikte %40’tan daha az EF olarak tanımlanan İKMP Birleşik Devletlerde kardiyomyopatinin en yaygın sebebidir. Morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. 5 yıllık yaşam oranının yaklaşık olarak %40 olduğu rapor edilmiştir.(2)

Kalp yetersizliğinin semptomlarına, iskemik miyokardiyal disfonksiyon ve hibernasyon, diffüz fibrozis veya multipl infarktüsler tek başına veya bunların kombinasyonları sebep olur. Kronik KAH’lıklı bazı hastalarda anjina ilk zamanlarda esas klinik belirti olabilir, fakat daha sonra kalp yetmezliği daha da belirginleştikçe anjina azalır veya kaybolur. İKMP’li diğer hastalar anjina veya miyokard infarktüsüne sahip değildir ve bu İKMP’li subgrup DKMP ile çok sık karışır.

Kronik sol ventrikül disfonksiyonunda meydana gelen semptomlar, yanlılıkla geri dönüşümlü iskemik proçesten çok nekrotik ve skardan meydana geldiği düşünülebildiğinden İKMP’li hastalarda hiberne miyokardiyumun saptanması önemlidir. Hiberne miyokardiyum kardiyak disfonksiyonlu veya kalp yetmezlikli KAH’dan şüphelenilen veya KAH olduğu bilinen hastalarda olabilir.

Medikal olarak tedavi edilen İKMP’li hastalar için görünüm tamamen kötüdür ve revaskülarizasyon veya kardiyak transplantasyon düşünülebilir. (3) Prognoz, ventriküler aritmili ve aşırı miktarda hiberne miyokardiyumlularda, multipl miyokard infarktüsünden dolayı İKMP’si olan hastalarda özellikle kötüdür. Bununla birlikte aşırı

miktarda hiberne miyokardiyumlu grup şiddetli kalp yetmezliği olsa bile revaskülarizasyondan sonra daha iyi bir prognoza sahiptir. (4-6) Revaskülarizasyon bu grupta ayrıca kalp yetmezliği semptomlarını önemli derecede düzeltir. (4,7,8) Böylece İKMP'li hastaların tedavisinde anahtar, canlı miyokardiyumun koroner revaskülarizasyon görüşü ile rezidüel canlı miyokardiyumun boyutunu değerlendirmektir. Az veya hiç canlı miyokardiyumu olmayan hastalarda kalp yetersizliği geniş miyokard infarktüsüne ve/veya fibrozise sekonderdir ve DKMP'li hastalara benzer şekilde tedavi edilmesi gerekir.

1.2. İSKEMİK KARDİYOMİYOPATİDE KLİNİK DEĞERLENDİRME

1.2.1. PATOFİZYOLOJİ

Disfonksiyone fakat viabl miyokardiyumun tam patofizyolojisi tartışmalı kalmıştır. (9-11) Klinik koşullarda tekrarlayan stunning ve hibernasyon arasındaki sınır sıklıkla belirsizdir ve her iki durumun iskemik LV disfonksiyonuna katkıda bulunması olasıdır. Kronik olarak yetersiz perfüze olan miyokardiyumda kan akımının restorasyonu hiberne miyokardiyumun fonksiyonel düzelmesine yol açabilir, yine stres sırasında tekrarlayan iskemik epizotlara sahip fakat istirahatta yeterli perfüzyonlu miyokardiyumun yeterli revaskülarizasyonu, tekrarlayan stunning'in sebep olduğu dirençli kontraktıl disfonksiyonu ters dönderebilir. Önemli bir gözlem ACE-İ ve β -blokerlerle medikal tedavi çalışmasında gözlemlenen, koroner kan akımından bağımsız sistolik disfonksiyonun reversibl komponentidir. İlaçların yararlı etkileri gerek hemodinamik, nörohormonal gerekse intirinsik miyokardiyal faktörlerden meydana gelir. Burada revaskülarizasyondan bağımsız düzelen sistolik performansın mekanizmaları görülür.

Kronik LV disfonksiyon mekanizmasını açık bir şekilde anlatmak her zaman yetersiz olmasına rağmen, hastaların %25-40'da LV EF'nunun önemli düzelme potansiyeline sahip olduğu, bu hastalardaki koroner revaskülarizasyonun gözlemsel çalışmaların sonuçlarından değerlendirilmiştir.(12)

Patofizyolojik sürecin kapsamına bakılmaksızın viablitenin saptanması, medikal tedavi, revaskülarizasyon ve kalp transplantasyonu gibi günümüzde elde edilebilir tedavi seçenekleri düşünüldüğü zaman, önemli prognostik ve terapötik anlam taşır. Hiberne miyokardiyumun saptanmasının önemi çok sayıda retrospektif, non-randomize çalışmaların sonuçları ile aydınlatılmıştır. LV disfonksiyonlu ve KAH'lıklı hastalarda viabl miyokardın varlığı, revaskülarizasyon geçiren hastalarla karşılaştırıldığında, medikal olarak tedavi edilen hastalarda kötü prognoz ve yüksek kardiyak olay oranı olduğu ileri sürülmüştür. (13-17)

1.2.2. PROBLEMİN KAPSAMI

Her yıl 400 000 yeni KKY vakası teşhis edilmektedir. Son on yılda ABD'de her yıl yaklaşık 4000 kardiyak transplantasyon yapılmaktadır. Son dönem KY için etkili bir tedavi olmasına rağmen kardiyak transplantasyon, KKY'likli hastaların çoğunluğu için özellikle yaşlılar için, donör kaynağının sınırlılığından ötürü gerçekçi bir çözüm değildir. Bununla birlikte, koroner revaskülarizasyon prosedürleri yaygın olarak yapılmaktadır ve benzer sınırlamaları yoktur. Randomize koroner cerrahi çalışmaları, çok damar koroner arter hastası ve LV fonksiyonları azalan hastaların, sürvey açısından revaskülarizasyondan yararalandıklarını gösterilmiştir.(18-21) Hiberne miyokardı, KAH'lıklı ve gerek bölgesel gerekse de global kronik LV disfonksiyonlu tüm hastalarda şüphelenmek gerekir. Hiberne miyokardın revaskülarizasyonu, İKMP'ye sekonder KY'nin tedavisinde önemli bir potensiyel role sahiptir. Gözlemsel çalışmalar İKMP'li ve çeşitli non-invazif kardiyak görüntüleme teknikleriyle önemli miktarda viabl miyokardın saptandığı hastaların, non-viabl hastalardan, revaskülarizasyondan sonra daha düşük perioperatif mortalite oranı ve düzelmiş uzun dönem sürvey, daha fazla düzelmiş bölgesel ve global LV fonksiyonu, daha az KY semptomları ve daha iyi egzersiz toleransına sahip oldukları ileri sürmüştür.(7,22) Tutarlı bir ilişki, preoperatif olarak saptanan viabl miyokardın miktarı ile revaskülarizasyonu takiben LV fonksiyonel düzelmeye büyüklüğü arasında gözlemlenmiştir.(8,23,24) Anestezi, cerrahi ve miyokardı koruma tekniklerinin

düzelmesinin bir sonucu olarak KABG'in cerrahi riski son yıllarda önemli oranda azalmıştır.(%11-16'dan %6'ların altına düşmüştür)(25)

1.2.3. KLİNİK YAKLAŞIM

Geçmişte klinisyenler; semptomların durumu, elektrokardiyografik Q dalgalarının varlığı veya yokluğu, istirahatta ve streste ST segment değişiklikleri ve istirahat duvar hareket anormalliklerine göre viablitenin saptanmasında basit klinik araçlara güvenmiştir. Önemli miyokardiyal viablitenin, anjinanın yokluğunda da var olduğu gösterilmiştir.(13) Böylece revaskülarizasyonu takiben, fonksiyonel düzelmenin negatif bir prediktörü olarak anjinanın yokluğunun yararlılığı sınırlıdır. Q dalgalarının şiddetli iskeminin çözülmesiyle potansiyel olarak geri dönüşümlü olduğu veya geç post-infarktüste oluştuğu iyi biliniyor. O yüzden viabliteyi öngürmedeki doğruluğu sınırlıdır.(26) Strese cevapta ST segment yüksekliği viablite ile birlikte olsada, koroner hastalığın boyutunu veya potansiyel olarak viabl miyokardın boyutunu saptamada yardımcı değildir.

Son zamanlarda birçok girişimsel olmayan teknik miyokardiyal canlılığın klinik değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Bunlar; TI-201, Tc-99m sestamibi veya Tc-99m tetrofosmin, PET, düşük doz dobutamin ekokardiyografi ve MRI'i içerir.

Hiç üzerinde düşünmeden İKMP'li hastaları koroner revaskülarizasyona vermeden önce, bir başlangıç klinik değerlendirme yapmak gerekir. Nihai olarak koroner revaskülarizasyon ile devam etmek için klinik karar, perioperatif risklere karşı sürvey ve fonksiyonel sınıf üzerindeki uzun dönem yarar dengesine göre olmalıdır. Revaskülarizasyon için koroner anatomisinin uygunluğu, koroner cerrahi düşünüldüğü zaman değerlendirilmelidir, fakat hemodinamik durumun önemi vurgulanmalıdır.

Gözlemsel olarak, sol ön inen arterin alanlarında miyokardiyal viablitenin (LV'nin %20'sinden daha büyük) geniş alanlarına sahip hastalara revaskülarizasyon yapıldığı zaman daha büyük bir klinik yarar elde edildiği gözlemlenmiştir.(8) Katı kriterler

olmasada, çalışmalar belkide %20'den az miyokardiyal viabliteye sahip hastaları cerrahiye aday dışunmemek gerektiğini, onun yerine medikal olarak tedavi etmek veya kardiyak transplantasyonu dışunmek gerektiğini ileri sürmüştür. Böyle vakalarda ortaya çıkan tedavi seçenekleri; anjiyogenik büyüme faktörlerinin verilmesi, hücre transplantasyonu, yeni pacing aletleri ile resenkronizasyon, transplantasyona köprü olarak mekanik destek cihazları gibi tedavileri içerebilir.



2.HİBERNASYON

2.1. GİRİŞ

Aterosklerotik koroner hastalığın sebep olduğu LV disfonksiyonun spektrumu son çeyrek asırda genişletilmiştir. Geleneksel olarak KY'nin ya geri dönüşümlü iskemi (anjina eşdeğeri) yada geri dönüşümsüz vasküler yetmezlikten (MI) meydana geldiği varsayıldı. Rahimtoola koroner arter ateromatöz daralması ortamında azalmış istirahat LV fonksiyon durumunu tanımlamak için 1980'nin ortalarında "miyokardiyal hibernasyon" terimini kullanmıştır.(27) Kronik koroner yetmezlikli hastaların en az 1/3'nde oluşur. Miyokardiyal kontraktilitenin azalmasına yol açan miyokardiyal nekrozun yokluğunda, persistant miyokardiyal hipoperfüzyon varlığında koruyucu bir mekanizma olarak gelişir.

Duvar hareket anormallikleri ve histopatolojik bulgular arasındaki uyumsuzluk klinik olarak 1970'lerin başlarından beri tespit edilmiştir. Chatterjee ve arkadaşları, koroner revaskülarizasyonu takiben bölgesel miyokardiyal duvar hareket anormalliklerinin düzeldiğini rapor etmiştir.(28) Stinson ve Billingham önceden miyokardiyal skarın yokluğunda LV duvar hareket anormalliklerini bildirmişlerdir.(29) 1974'de Horn ve arkadaşları, KAH ve kronik asinerjili hastalarda epinefrin infüzyonu ile bölgesel duvar hareketlerindeki düzelmeyi kanıtladılar.(30) 1978'de Diamond ve arkadaşları iskemik, non-infarkt miyokardda fonksiyonel hibernasyonun var olduğunu ileri sürdüler.(31) Ross, azalan perfüzyonda miyokardın adaptif cevabını vurgulamak için "perfüzyon-kontraksiyon uyumu" terimini kullandı.

Revaskülarizasyondan sonra, hiberne miyokardiyumun düzelmesinin zaman açısından seyri, günlerden aylara kadar değişen aralıklarda oldukça değişkendir.(51) En yavaş düzelmeye tipik olarak hibernasyonun en uzun süresiyle birlikte. Revaskülarizasyon gerek KABG gerekse de anjiyoplasti ile etkili olabilir.(52)

Gecikmiş düzelme alanlarındaki miyokardın histolojik değerlendirilmesi genellikle, önemli skar ve miyositlerin fetal bir fenotipe dönmesini göstermiştir. Bu fenotip; azalmış sarkoplazmik retikulum miktarı, artmış glikojen ve küçük mitokondriler ile en az farklılaşan miyofibrillere (hücreler embriyonik miyositlere benzer düz kas aktini eksprese eder) sahiptir. Bunların kombinasyonu, azalan mekanik kontraksiyonu ile artan enerji rezervleri sağlamak için adaptasyon olarak ileri sürülmüştür.(53)

Hibernasyon, koroner hastalığın varlığına rağmen istirahat kan akımı normal olduğunda bile oluşabilir. Bununla birlikte bozulmuş koroner vasküler rezerv için sağlam kanıt vardır, (54) öyle ki taşikardi epizodları iskemiye presipite edecektir.

Hibernasyona yol açan koroner kan akımının kesin sınırı, normal koroner akımın %70-80'i olabilse de tam olarak saptanamamıştır.(55) PET ile gösterildiği gibi, hala devamlı glukoz çeken hipokontraktıl segmentler KABG'den sonra yüksek bir düzelme şansına sahiptir. Karşılaştırmada, azalmış glukoz çeken hipokinetik segmentler daima değişmez olarak düzelmede yetersizdir.(56)

2.2. MİYOKARDİYAL HİBERNASYONUN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

2.2.1. İNSAN ÇALIŞMALARI

Miyokardiyal hücrelerdeki oksijen tüketiminin yaklaşık %60'ı kontraktıl performansa mal edilir. Sonuç olarak miyositler azalmış perfüzyona duyarlıdır ve iskemi, bozulmuş kan akımının yaygın bir sonucudur. Miyokardiyumdaki bölgesel değişiklikler hipokinetik veya akinetik segmentler olarak başlar ve birkaç dakika içinde diskineziye ilerler. Aksine, hiberne miyositler çeşitli düzenleyici değişikliklere uğrarlar ve kronik vasküler yetmezliğe rağmen canlı kalır.

a) Hiberne Miyokardiyumda Işık Mikroskopisi ve Ultrastrüktürel Bulgular:

Myokardiyal hibernasyon çeşitli klinik ortamlarda gözlemlenmiştir. Bunlar, kronik stabl ve unstabl anjina, AMİ, kronik KY/LV disfonksiyonu ve pulmoner arterden köken alan sol koroner arter anomaliyle birlikte olan kronik tekrarlayan iskemi içerir.(33) Hiberne miyokard için morfolojik kanıtlar,diskinetik veya hiberne gibi preoperatif olarak non-invazif teknikler ile saptanan bölgelerden, ortotopik kalp transplantasyonu veya revaskülarizasyon sırasında elde edilen kor biyopsi veya eksizyonel örneklerden çıkmıştır.(34-37)

Işık mikroskopu seviyesinde yapısal değişiklikler kronik hibernasyonu yansıtır ve sıklıkla subepikardiyal bölgelerle karşılaştırıldığında, subendokardiyal bölgelerin çok daha belirgin tutulumu gözlenir. Primer değişiklikler kontraktıl elementlerin tükenmesini içerir. Atrofiye, normal ve hipertrofiye görünümlü miyositler meydana gelir. Etkilenen hücrelerde glikojenin artmış sitoplazmik birikimi görülür, bu bulgu miyokardın PAS boyanması ile doğrulanır. İntersitisyel değişiklikler artmış kollejenöz fibrozitten meydana gelir. Genişlemiş intersitisyum içinde, çeşitli sayılarda fibroblastlar ve makrofajlar ve sınırlı olarak artmış elastik lifler vardır.

Ultrastrüktürel seviyede dejeneratif değişikliklerden daha çok adaptif iskemik değişiklikler gözlemlenmiştir. Bunlar, özellikle miyositlerin perinükleer bölgelerindeki miyofilamentlerin (kontraktıl materyal) kaybı ve glikojen depolanmasıyla yer değiştirmesini içerir. Mitokondrilerin sayısında artış vardır, hacim ve şekilde değişiklikler gösterirler. Mitokondriler, sitoplazmadaki glikojen plakları içinde düzensiz bir şekilde yayılmıştır. Çoğu yağda kızarmış şekerli çörek şeklinde (doughnut-shaped) görünürler ve iç ve dış mitokondriyal membranlar arasındaki temas yerlerinin kaybını veya azalmış kristalleri gösterir. Sarkoplazmik retikulum T-tubul invajinasyonları ve sarkomerlerin kaybına rağmen artmış endoplazmik retikulum adaptif fenomen için ilave destek sağlar. Desmin, tubulin ve vinculin gibi sitoskeletal

proteinler düzensizdir. Nükleer değişiklikler; düzensiz tortiyoze nükleer taslak, nükleoplazma üzerinde heterokromatin dağılımı, nükleer membrana yakın ve tüm nükleoplazma boyunca kromatin kümelenmesini kapsar.(38) Nükleer membrana yakın ve tüm nükleoplazma boyunca kromatin kümelenmesi apoptotik nükleer değişikliklere benzer. Artmış kollajen fibriller ve diğer yapısal proteinler interstisyel doku alanını genişletir. Önemli olarak mikrovasküler endotelial şişme gibi akut iskemik değişiklikler yoktur.

b) Hiberne Miyokardiyumda İmmünohistokimyasal ve Moleküler Bulgular:

Son immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar, miyositlerde, ekstrasellüler matrikste oluşan değişiklikleri aydınlatmıştır. Willems son zamanlarda hiberne miyokardın canlı olduğunu doğrulamıştır.(39) Fibronektinin sitoplazmik birikimi iskemik/nekrotik miyositlerin bir özelliğidir ve fibronektin hiberne miyokardiyumda yoktur. TGF, normal ve hiberne miyositlerde tespit edilebilir fakat nekrotik hücrelerde kaybolur. Kontraktıl elementlerin kaybı, titin (miyozin bağlayıcı) ve aktin (aktin filamentlerini bağlayıcı) için azalmış immün boyalama ile gösterilmiştir.(40,41) Ekstrasellüler matriks, kollejen tip IV'ün olmadığı, tip I, III, VI kollejen, laminin ve fibronektin gibi normal bazal membran öğelerinin artmış miktarı ile dolar.(36,41,42) In situ hibridizasyon çalışmaları, intrasellüler kontraktıl ve yapısal proteinlerin azaldığını destekler. Laminin, fibronektin ve kollajen için artmış mRNA hiberne miyokardiyumda devam eden skar formasyonu kavramını destekler.(41)

2.2.2. HAYVAN ÇALIŞMALARI

Hiberne miyokardiyum kavramı başlangıçta kliniksel olarak gelişti ve deneysel araştırmalar yoktu. LV disfonksiyonlu (kronik hibernasyon), kronik aterosklerotik koroner hastalığı tespit edilen bir hayvan modeli verisi yoktur. Fakat çok sayıda küçük ve büyük hayvan deneyi modellerinde akut ve kronik ortamda geri dönüşümlü LV disfonksiyonu yaratılmıştır. Modeller hibernasyonun kısa dönem ve uzun dönem

paternlerine ayrılır ve fark patofizyolojik faktörlerden çok vasküler daralmanın süresi temeline dayanır.

a) Kısa Dönem Hibernasyon:

Kısa dönem hibernasyon, arteriyel daralmanın varlığı ile deneysel modellerdeki akut iskemiden ayırt edilir ve böylece tam luminal oklüzyondan daha fazla subendokardiyal kan akımı azalır. Matsuzaki ve arkadaşları, in vivo köpek modelinde 5 saatlik bir periyot için %50 koroner kan akımının azalmasından sonra 1 haftada kontraktıl fonksiyonların tam düzeldiğini gösterdi.(41,43) Devamlı perfüzyon-kontraksiyon dengesi veya uyumu, bu çalışmadan gelişti ve kısa dönem hiberne miyokardiyumda çok değerli oldu. Diğer araştırmacılar tekniği modifiye etmişlerdir, ya 1gün-3hafta arasında azalan koroner kan akımının (kısmi koroner stenoz) süresini değiştirmişler yada bir konstriktör kullanarak progresif vasküler konstrüksiyon uygulamışlar.(44-48) Morfolojik bulgular, perfüzyon-kontraksiyon uyumunu, reperfüzyon sırasında kontraktıl fonksiyonun düzelmesini, dirençli subletal iskemi sırasında üretilen kreatin fosfat ve laktat gibi metabolik markırların düzelmesi ve inotropik rezervin düzelmesi kavramlarını destekledi.(49) Hiberne miyokardın 24 saatlik bir modelinde miyofibrillerin kısmi kaybı, mitokondri ve glikojen depolarında bir artışı içeren hiberne miyokardın tipik ultrastrüktürel özellikleri gösterildi.(44) Konstriktör modelindeki histopatolojik bulgular, multifokal fibröz alanlar, miyofibrillerin kaybı ve glikojenin artmış intrasellüler birikimini kapsar.

b) Uzun Dönem (Kronik) Hibernasyon:

Az sayıda çalışma, uzun dönem hiberne miyokardın hayvan modellerindeki metabolik ve morfolojik değişiklikleri yayınlamıştır. Chen ve arkadaşları, LAD stenozunun 4 haftalık domuz modelindeki histopatolojik değişiklikleri tanımlamıştır. İskemik hasarın subendokardiyal bölgesinde fokal veya intersitisyel fibröz yama bulmuşlardır.(48) Yine bir domuz modelinde 3 aydaki LAD stenozunda bölgesel miyosit kaybı ve kompensatuvar miyosit hipertrofisi ve fibrozis rapor edilmiştir.(50)

Ultrastrüktürel ayrıntılar her iki çalışmada sağlanmamıştır, fakat fizyolojik bulgular hiberne miyokardın varlığını desteklemiştir.

3. LV DİSFONKSİYONUNUN DİĞER SEBEPLERİ

3.1. AKUT KORONER OKLÜZYON

Akut koroner oklüzyon kontraktıl fonksiyonun hızlı kesilmesine yol açar. Olası mekanizmalar, miyokardiyal ATP konsantrasyonunda hızlı azalma, asidoz ve sarkoplazmik retikulumun kalsiyumu işlemedeki aksamayı içerir.(49) Bu değişiklikler ultrastrüktürel seviyede mitokondriyum şişmesi, kristanın kesintiye uğraması, matriks içi granüllerin kaybı ve sarkolemmal bleblerin oluşumundan meydana gelir.

3.2. MİYOKARDİYAL STUNNING

İlk gözlemler, geçici koroner oklüzyondan sonra mekanik fonksiyonun düzelmesinin hemen değil gecikmeli olduğuydu. Daha sonra Braunwald ve Kloner, normal kontraktıl aktivitenin en sonunda dönmesi ile uzamış postiskemik miyokardiyal disfonksiyonla karakterize olan “stunned miyokardiyum”u tanımladılar.(10)

Miyokardiyal stunning, hem geri dönüşümsüz iskemik hasarın yokluğu hem de normal yada normale yakın koroner kan akımına rağmen gelişen geçici, uzamış postiskemik kontraktıl disfonksiyon olarak tanımlanır. Geri dönüşüm hızı, iskemik olay sırasında bozulmuş kan akımının şiddeti ve süresine bağlıdır, klinik ortamda bir haftaya kadar sürebilir. Hiberne miyokardiyumun kontraktıl fonksiyon ve azalmış kan akımı arasındaki ilişki dengesinden farklı miyokardiyal stunning, normal olan kan akımı ve azalmış kontraktıl fonksiyon ile karakterizedir. Metabolik özellikleri saatler ve günler için azalmış ATP miktarı ve azalmış kontraktiliteyi içerir. Miyokard inotropik stimülasyona cevap yeteneğini devam ettirir.(57) Olası mekanizmalar,

serbest oksijen radikalleri oluşumu ve kalsiyum homeostazının bozulmasını içerir.(58) Bazı araştırmacılar, kısa dönem hibernasyonun tekrarlayan stunning epizodlarını simgelediğini ileri sürmüştür. Fakat klinik ve deneysel kanıtlar bunların kontraktilitenin farklı formları olduğunu göstermiştir.(59)

Stunningin şimdi, efor anjinasının gecikmiş düzelmesi, UAP, erken trombolitik reperfüzyon, iskemik kardiyopleji, kardiyak transplantasyon, kardiyak arrest ve koroner anjiyoplastiyi içeren birkaç klinik durumda olduğu düşünülmektedir.(58)

Erken Reperfüzyon Sırasında Artmış Sitolik Kalsiyum: Artmış sitolitik kalsiyum uzamış şiddetli iskemide vardır ve reperfüzyon ile enerjinin düzelmesi kalsiyumun artan salınımını oluşturacaktır.(60) Erken reperfüzyon sırasında voltaj-duyarlı kalsiyum kanallarının açılması ayrıca önemli olabilir.(61) SR'dan Ca^{2+} 'un salınması olasıdır, muhtemelen serbest radikallere cevap olarak.(58,62) kalsiyum, Na^+/H^+ değişimi sonucunda Na^+/Ca^+ değişiminden reperfüze hücrelere geçebilir.(61,63) Son bahsedilen değişimler serbest radikaller tarafından veya reperfüzyon sırasında endotelin salınmasıyla ETA reseptörlerinin etkilenmesiyle direkt olarak aktive olabilir.(64,65) Fosfatidilinositol siklusunu uyaran bütün ajanlar veya reperfüzyon sırasında artmış IP_3 'ün stunningi kötüleştirdiği gösterilebilir.(66) Bunlar $AgII$, endotelin ve α_1 -adrenerjik stimülasyonu içerir.(67,68) Miyokardiyal $AgII$ reseptörü iskemi-reperfüzyondan sonra artar. Reseptör, mRNA antisens nükleotidler tarafından inhibe edildiği zaman stunning azalır.(69) Geçici kalsiyum artışı reperfüzyon aritmilerini açıklayabilir.(70,71) Azalmış güç üretimi, kısmen troponin I ve diğer kontraktıl proteinleri sindiren proteazların aktivasyonuna bağlı olabilir.(58)

Serbest Oksijen radikalleri: Önemli kanıtlar, reperfüzyonun kardiyak kontraksiyonu deprese edebilen serbest radikalleri meydana getirdiğini göstermiştir.(58) Hipotez olarak serbest radikaller ya direkt olarak yada aşırı artmış sitolitik kalsiyum ile kontraksiyonu deprese edebilir.(64) Böylece serbest radikaller kalsiyum iyonları ile birbirini etkiler. Artmış serbest radikallerin istenmeyen diğer etkileri apoptozisin teşvik edilmesidir.(72) İdea için destek antioksidanların kontraktıl fonksiyonları

düzeltilmiştir. Kalsiyumun direkt ölçümleri, antioksidanların sitozolik kalsiyum seviyelerini azalttığı ve kontraksiyonu arttırdığıdır.(73)

TNF- α ve Diğer Sitokinler: İskemiden sonra, TNF- α 'nın üretimi hem interstisiyel hücreler tarafından hemde insan kardiyomiyositleri tarafından artırılır.(74) TNF- α teorik olarak birkaç mekanizmayla stunningi teşvik edebilir: Kalsiyuma kontraktıl proteinlerin desensitizasyonu, İL-1 ve nitrik oksit gibi diğer kardiyodepresan ajanların indüksiyonu veya serbest radikallerin oluşmasıdır.(74,75)

Kronik Stunning: Deneysel stunning tipik olarak saatlerce sürebilse de, tam mekanik düzelme bazen daha çok zaman alabilir, AMİ için trombolizisten sonra haftaları alabilir. Bu bulguyu açıklamak için günümüzdeki bir öneri, devam eden veya kronik stunning durumudur.(10,76) Hipotez olarak bu durum, stunning sendromunun büyük bölümü serbest radikal üretimi ve sitozilik kalsiyumdaki kısa dönem değişikliklerine ilave olarak sitokinler ve büyüme faktörlerindeki uzun dönem değişiklikleri gösterecektir. Bu olaylar daha sonra protein sentezinde ve degradasyonunda kompleks değişiklikler ve ilave olarak ventrikülde remodeling sürecine yol açacaktır. PTCA ile reperfüze olan erken evre MI'lı hastalarda postinfarkt LV fonksiyonlarında yavaş bir düzelme, bir ACE-I'ü bir Ca antagonisti ile kombine edildiği zaman oluşur.(77) Kronik stunning, hibernasyonun bazı yönleri için açıklayıcı olabilir. Örnek için, şiddetli koroner stenozlu domuzlarda presipite edilen tekrarlayan iskemi, istirahatta koroner kan akımında ölçülebilir herhangi bir azalma olmaksızın deprese mekanik fonksiyona sebep olabilir.(78)

Tekrarlayan Stunning'e Karşı Hibernasyon: Hibernasyona her zaman istirahat miyokardiyal kan akımının sebep olup olmadığı, en azından bazı vakalarda benzer sendroma miyokardiyal stunningin tekrarlayan epizodlarının sebep olup olmadığı gibi bir tartışma vardır. Kısa dönem hibernasyonun hayvan modellerinde stenozun oluşturulmasıyla elde edilen kan akımındaki azalmanın, kontraktıl fonksiyonlardaki bir azalma ile direkt korele olduğu açıkça ortaya çıkarılmıştır. Bununla birlikte klinik çalışmalar, hiberne miyokardiyuma sahip olduğu görülen KAH'lıklı bazı hastaların

normal istirahat miyokardiyal kan akımına fakat azalmış koroner akım rezervine sahip olduğu izlenimini vermiştir. İskeminin her bir epizodunu geçiren bu hastalarda oksijen istemi artar. Sonuçta iskeminin tekrarlayan epizodlarının etkileri biriken stunningdir ve hibernasyonu taklit eder.(54,79)

Eninde sonunda her iki senaryoda revaskülarizasyon tedavisi LV fonksiyonunu düzeltir.

3.3. İSKEMİK ÖNKOŞULLANMA

İskemik Önkoşullanmanın Özellikleri: Miyokardın iskemik önkoşullanması ilk defa 1986 yılında Murry ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.(80) Bu araştırmacılar, miyokardın 40 dakikalık koroner tıkanma öncesinde, her biri 5'er dakikalık reperfüzyonlarla ayrılmış koroner tıkanmalarla karşı karşıya bırakıldığında, nekroz gelişiminin %75 civarında azaldığını göstermişlerdir. Önceki iskeminin bu güçlü koruyucu etkisi, miyokardın iskemiye cevabında temel bir değişikliği düşündüren koroner kollateral kan akım değişiklikleri ile açıklanamamıştır. Aslında, tekrarlayan miyokardiyal iskemik atakların birikmiş bozucu bir etkiye sahip olduğu ve bir infarktüse neden olabileceği uzun yıllardır düşünülmektedir.(81,82) Bununla beraber, bu hipotezin doğruluktan uzak olduğu son 10 yılda yapılan bir çok klinik ve deneysel çalışmayla gösterilmiştir.(83-85) Gerçekte, kısa miyokardiyal iskemik periyodlar daha uzun sürecek bir iskemik periyodun neden olacağı nekrotik hasarı belirgin olarak azaltır. Bu iskemik önkoşullanma olarak bilinir ve iskemiye takiben gelişen miyokard nekrozuna karşı en güçlü endojen koruma mekanizmasıdır.(86,87) İskemik önkoşullanma aynı zamanda kalbi postiskemik disfonksiyona, ventriküler aritmilere ve refrakter tromboza karşı da korur.(88) Önkoşullanmanın koruyucu etkisi, koroner tıkanma süresi uzarsa veya reperfüzyon gelişmezse ortadan kalkar.(80) Önkoşullanma, nekrozun gelişmesi için gereken süreyi uzatarak reperfüzyon ile daha fazla miyokardın kurtarılmasını sağlar.(86)

İskemik Önkoşullanma Zamansal Yönü

1. Erken önkoşullanma: Önkoşullanmada en önemli özellik, korumanın zamansal yönüdür ve gözlenen koruyucu etki iki fazlıdır. Erken faz “klasik önkoşullanma” olarak bilinir ve yaklaşık 2 saat sürer, 2 saatlik bu fazdan sonra koruyucu etki kaybolur, bunu 24 saat sonra ortaya çıkan 72 saat süren ikinci bir koruma fazı izler ve “korunmanın ikinci penceresi” olarak tanımlanır. Erken faz geç faza göre çok daha güçlüdür.(89)

2. Gecikmiş Önkoşullanma: Gecikmiş önkoşullanma ilk defa 1993 yılında tavşan ve köpeklerle yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve bu ikinci koruma fazının 24 saat sonra ortaya çıktığı 72 saat devam ettiği bildirilmiştir.(90) Gecikmiş önkoşullanmada, daha belirgin “anti-stunning” etki görülmesine rağmen klasik önkoşullanmaya göre daha az güçlüdür.(91) Gecikmiş korumanın mekanizmasında, strese karşı gen transkripsiyonu ile sentezlenen pek çok protein görev yapmaktadır (intraseküler antioksidanlar, süperoksit dismutaz, ısı şok proteinleri, nitrik oksit sentaz ve K-ATP kanalları) ancak bilinen bu proteinlerin rolü hala kesinlik kazanmamıştır.(90,92,93)

İskemik Önkoşullanmanın Olası Mekanizmaları

Kısa süreli iskemi sırasında ATP yıkımı ile ortaya çıkan adenzinin, A1 ve olasılıkla A3 reseptörlerine etki ederek kompleks bir sinyal zinciri ile erken önkoşullanmayı başlattığı düşünülmektedir.(94) Spesifik reseptör ligandları ile yapılan deneyler, tümü iskemi sırasında salınabilen bradikinin, opiatlar, noradrenalin, asetilkolin, endotelin, anjiyotensin II ve reaktif oksijen türevlerinin de önkoşullanma cevabında tetikleyici bir rol oynayabileceğini göstermiştir(95,96) Tüm bu hormonal tetikleyiciler PKC’yi aktiveleme özelliğine sahiptirler. PKC, pek çok substrat proteini fosforilleyerek aktifleyebilen bir izoenzim ailesidir. Geçici iskemi, PKC izoenzimlerinin aktivitesini artırır ve bazı türlerde önkoşullanmanın koruyucu etkisi, PKC inhibitörlerinin varlığında kaybolur.(97) PKC tarafından fosforile edilen ve kalbin korunmasında yer alan substratlar tam olarak bilinmemektedir.

ATP duyarlı potasyum kanallarının önkoşullanmanın mekanizmasında, son etkileyici olarak görev aldığına dair bulgular vardır. K-ATP kanalları, hücre içi ATP konsantrasyonu düştüğünde açılarak, potasyum geçişine izin vermekte, bu ise aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak kalsiyum girişini azaltmaktadır. Aksiyon potansiyelinin kısalarak kalsiyum girişinin azalması, enerjinin korunmasını sağlar ve iskemi sonucu oluşan osmotik şişmeyi azaltır.(98) K-ATP kanallarını spesifik olarak açan kromakalim, bimakalim ve pinasidil gibi ajanlar önkoşullanmaya benzer güçlü anti-iskemik etki gösterirler. Ayrıca, K-ATP'yi bloke eden glibenklamid ve 5-hidroksidekonoat gibi ilaçların da önkoşullanma ile sağlanan korumayı engellediği kesin olarak gösterilmiştir.(96,98) Yeni ve ilgi çekici bir hipotez ise, önkoşullanma ile ilgili K-ATP kanallarının hücre yüzeyinde bulunmadığı ve mitokondri iç zarında yerleştiğidir.(99) Önkoşullanma ile veya K-ATP kanallarını açan ajanlarla sağlanan kalp koruması, aksiyon potansiyel zamanında kısılma olmadan da gelişebilir ve diazoksid düşük konsantrasyonda selektif mitokondriyal K-ATP aktivasyonu ile kardiyoprotektiftir.(99,101) Mitokondriyal K-ATP kanallarının açılması sonucu mitokondri fonksiyonları korunur ve ATP tüketimi azalır.

3.4 APOPTOZİS

Apoptozis Nedir?

Sıklıkla programlı hücre ölümüne eşdeğer olarak kabul edilen apoptozis, çok hücreli organizmaların genetik şifrelerinde bulunan “hücre intiharı” programlarının gelişimsel ve/veya çevresel uyarımlarla etkinleşmesi sonucu ortaya çıkan, gelişim ve farklılaşma sırasında organ yapısı ve işlevlerinin aktif değişimini sağlayan fizyolojik hücre ölümü olarak tanımlanmaktadır.(101) Bir başka deyişle, hücrelerin, popülasyonun geri kalanının iyiliği gerektirdiğinde herediter olarak kendilerinde varolan intihar programını devreye sokarak programlı bir şekilde, çevreye hiç zarar vermeden yaşamlarını yetirmelerine denir. Yunanca’da “ağaçların yapraklarını dökmesi” anlamına gelen apoptozis, ilk kez biyomedikal literatürde 1972 yılında Kerr tarafından “mitozun karşıt anlamı” olarak kullanılmıştır.(102) Apoptozis, bugüne dek

bildiğimiz tek tip hücre ölümü olan nekrozdan oldukça farklıdır. Nekrozda, akut hücre hasarını takiben hücre ve organellerin şişip lizise uğradığı pasif ve patolojik bir hücre ölümü söz konusudur. Nekroz, eksternal güçlerin etkisi ile koruyucu mekanizmaların devreye girmesine fırsat vermeyecek şekilde gelişir. Nekrozda zarar gören esas hedef organel, hücrenin enerji kaynağı olan mitokondriyumdur. Nekroz sırasında hücrenin su ile şişerek patlaması sonucunda ortama hücre içeriğindeki moleküllerin çıkması ile inflamatuvar yanıt oluşur. Apoptozis ise nekrozdan farklı olarak aktif işlev gerektiren genetik kontrollü bir süreçtir. Apoptozis sırasında hücre büzülür ve 1 saatten kısa bir sürede hacminin %30'nu kaybeder. Mitokondriyum morfolojik olarak sağlamdır, ancak burada esas hasarlanan hedef organel, hücre çekirdeğidir. Nukleusta kromatin yoğunlaşır ve DNA parçalanır. Bu DNA parçaları hücre zarı ile kaplıdır(apoptotik cisimcikler) ve ortamdan çevredeki hücreler tarafından fagositozla uzaklaştırılır. Apoptozis sırasında hücre içeriği ortama çıkmadığından inflamatuvar bir yanıt gelişmez. Apoptozun aşırı olduğu durumlarda ortamdaki makrofajlar apoptotik cisimcikleri yeterli fagositozla temizleyemezlerse bunlar degrade olarak sekonder nekroza uğrayabilirler ve inflamasyona yol açabilirler.(103)

Programlanmış hücre ölümü, embriyogenezis, organ involüsyonu (örn: timus), immünolojik reaksiyonlar ve diferansiye hücrelerin yaşam sürelerinin sonlanması gibi bir çok fizyolojik olayda yer almaktadır.(101) Ayrıca değişik hücre tiplerinde farklı çevresel uyarılar apoptozisi başlatabilir. Hemen hemen tüm hücrelerde iyonizan radyasyon, inflamatuvar sitokinler, immunoregülebilir sitokinler, oksidatif stres, redoks potansiyelinde değişiklikler, büyüme faktörleri veya trofik faktörlerin ortamdaki kaybolması, mekanik stres apoptozisi başlatabilmektedir(101,103,104) Apoptozis reaktif oksijen radikalleri ile uyarılabilir. Antioksidan enzimlerin azalması, apoptozisin uyarılmasından sorumlu hücre içi reaktif oksijen radikallerinin artışına neden olabilir.(103)

Apoptozis fetusta normal doku gelişiminin temel özelliğidir.(101) Normal erişkin dokularında ise hücre büyümesi ve apoptozis bir denge içindedir. Bu dengenin biri lehine bozulması çeşitli patolojilere yol açmaktadır. Genetik hücre ölüm programının

hatalı ekspresyonu veya apoptotik hücre ölüm programının eksik uygulanması çeşitli karsinom, otoimmün hastalıkların ve viral infeksiyonların patogeneğinde rol oynamaktadır.(101,103,104)

Apoptozisin Düzenlenme ve Etki Mekanizması

Evrım sürecinde, programlanmış hücre ölümünün insektlerden memelilerin evrimine kadar korunmuş olan genlerle ortak bir yolla düzenlendiği belirlenmiştir.(101) Apoptozis, aktif enerji gerektiren bir süreçtir. Apoptozis sırasında çeşitli genlerin kodlandığı bazı proteinler hücre içinde aktif veya inaktif hale gelirler (104,105) Bugüne kadar saptanmış en az 30 protein ve bir o kadar da apoptoziste olası rolü düşünülen protein vardır. Bu proteinlerden en bilinenleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Apoptozis Bcl-2 grubu dimerize proteinler tarafından kontrol edilir. Bcl-2 geni, bir proto-onkogendir. Bazı antiapoptotik (bcl-2, bcl-xl...) ve pro-apoptotik (bax,bad...) proteinler bu grupta yer almaktadır. Çalışmalarda “Bcl-2/Bax” oranı ölüm anahtarı olarak değerlendirilmektedir. Apoptozisle ilgili diğer önemli bir protein de p53 geni ile ilişkilidir. İnsan p53 tümör baskılayıcı geninin sentezlettiği bir fosfoprotein , doğrudan DNA’ya bağlanabilmekte ve değişik hücrenel veya viral proteinlerle ilişkiye girebilmektedir. p53 geni, insan malignitelerinde en sık mutasyonu gösterilmiş genidir. Aberan hücre büyümesi ve hücre bölünmesini azaltıcı önemli görevleri olan bu onko-supresör gen, DNA hasarı ile aktive olur ve apoptozisi başlatabilir. Ölüm reseptörü olarak adlandırılan bir membran proteini olan Fas antijeni, apoptozisin diğer bir kilit noktasını oluşturmaktadır. Fas antijeninin hücre yüzeyinde ilgili ligandına bağlanması ile intra-sitoplazmik FADD kompleksi oluştuğu gösterilmiştir.(105) Fas antijeni, inaktif halde miyositlerde ve aterosklerotik plaklarda bulunmaktadır. Apoptozis sırasında hücre fragmentasyonunu sağlayan proteolitik enzim ailesine kaspazlar adı verilmektedir.(104,105) Yapılarında sistein içeren bu enzimler tüm hücrelerde inaktif pro-enzim halinde bulunur. Ölüm sinyalini başlatan enzimler olarak da kabul edilen kaspazlara karşı çeşitli virüslerde kaspaz inhibitörleri saptanmıştır.

Tablo 1: Apoptoziste rolü olan proteinler

Artıranlar	Azaltanlar
<ul style="list-style-type: none">•FAS(CD-95)•p53•Nurr77•Glikokortikoid reseptör•C-myc•İnterlökin konverting enzim•Bcl-2 ile ilişkili proteinler (Bad, Bax, Bak,Bcl-xs)	<ul style="list-style-type: none">•Bcl-2 ile ilişkili proteinler(BHRF-1, Bcl-xl)•Soluble fas•Ras•Crm-A•p35

Apoptozisin Saptanması

Apoptozisle ilgili çalışmalar hızla artmasına karşın apoptozisi saptamak ve değerlendirmek pek kolay olmamaktadır.(104) Özellikle tek bir hücrede apoptozis olayı saatler içerisinde geliştiğinden apoptotik süreçteki hücreyi morfolojik olarak tanımak ve kantifiye etmek zordur.(106) Genellikle çalışmaların güvenilirliğini artırmak amacıyla farklı yöntemlerin birkaçının birlikte kullanılması

önerilmektedir.(101) Apoptotik hücredeki morfolojik değişiklikleri saptamak için ışık mikroskobu, elektron mikroskobu, “Flow-cytometry” kullanılmaktadır. Yine çeşitli sitoplazmik değişikliklerin saptanması (örneğin kaspaz aktivitesinin, hücreye kalsiyum akışının veya mitokondri disfonksiyonunun ölçülmesi), membran değişikliklerinin belirlenmesi (örneğin membran geçirgenliğinin değişmesi), apoptoz sürecinde veya regülasyonunda görevli çeşitli proteinlerin kanda veya dokuda düzeyinin ölçülmesi, DNA parçalanmasının çeşitli özel immünohistokimyasal boyalarla saptanması bu yöntemler arasında sayılabilir. Bütün bu yöntemler içinde en sık rastlanan yöntemler DNA’daki değişikliklere dayalı olan “DNA agarose gel electrophoresis” ve TUNEL boyası ile formalinde fiske edilmiş materyalde yapılan mikroskobik incelemedir.(107) Son dönemde kullanılan önemli ve güvenilir bir başka metod ise Annexin-V boyası uygulamasıdır.(108) Bu boya, hücre duvarının dış yüzeyinde fosfatidil serinin varlığını göstermektedir. Normalde hücrelerin dış yüzeyinde fosfatidil serin yoktur, ve sadece apoptotik cisimciklerde fosfatidil serin hücre yüzeyine geçmektedir.(109)

Kardiyovasküler Sistemde Apoptozis

Apoptozis sıklıkla hücre siklusunda progresyon gösteren hücrelerde olur. Bu nedenle terminal differensiye olmuş kardiyak hücrelerde oluşmayacağı düşünülmüştür.(110) Ancak hayvan ve insanlarda postmortem çalışmalar ve endomiyokardiyal biyopsi sonuçları miyokardda da apoptozisin görülebileceğini ortaya koymuştur. Normalde kardiyovasküler sistemin normal embriyonik gelişimi sırasında apoptozis yoğun olarak meydana gelirken erişkinlerde apoptozis mekanizmaları, kalpte inaktif halde bulunur.(111) Çeşitli kardiyak ve vasküler hastalıklarda apoptozis mekanizmalarında bozukluklar gösterilmiştir. (tablo 2)

Tablo 2: Kardiyovasküler Hastalıklarda Apoptozis

Vasküler duvarda	Miyokardda
•Ateroskleroz	•Akromegalik kardiyomiyopati
•DM	•Aritmojenik RV displazisi
•HT	•Kardiyak allogreft reddi
•Vasküler allogreft reddi	•Kardiyak gelişim bozukluğu
•Vasküler gelişme bozukluğu	•Hibernasyon, Önkoşullanma
•Vasküler remodeling	•Kardiyak remodeling, Reperfüzyon hasarı
•Restenoz	•Chagas miyokarditi, Viral miyokarditi
	•Konjenital AV blok, AMİ, KY, Hipertansif kalp hastalığı
	•Koroner greft vaskülopatisi

İskemik Kalp Hastalıklarında Apoptozis

Edinsel miyokard hastalıklarında apoptozis ilk kez bir hematolojik patoloji olan TTP nedeniyle ölen olguların kalplerinde gösterilmiştir.(112) TTP olgularında ufak

arter ve kapiller düzeyinde epizodik tıkanmalardan dolayı nekroza ulaşmayan fokal apoptotik hücre ölümlerinin olduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular daha sonra hayvanlarda deneysel iskemi modellerinde de elde edilmiştir.(113) İskemik miyokarda Bcl-2, Fas, Bax ekspresyonunda artış saptanmıştır.(114) Hafif iskemi tüm hücrelerde olduğu gibi miyositlerde de apoptozise yol açarken, ağır iskemi nekrozla sonuçlanmaktadır.(103,111) Hiberne miyokard bölgelerinde de apoptozis gösterilmiştir.(48) Kısa aralıklı iskemiler sonrasında reperfüzyonla gelişen iskemik önkoşullanmanın kalıcı hasarı azaltmasında apoptozisin önlenmesinde rolü olabileceği gösterilmiştir.(115,116) Miyokard infarktüsünde ise infarktüs bölgesinde her iki hücre ölüm tipi de bir arada görülmektedir.(111) İnfarktüs dokusunda hem erken dönem, hem de geç dönemde histolojik olarak apoptozis gösterilmiştir.(117) İnfarktüs bölgelerinde histolojik olarak da heterojen bir görüntü olmakla birlikte apoptozis, en yoğun olarak infarktüsü sınırlayan bölgede izlenmektedir.(111) İnfarktüsten sorumlu arter açık olsa da peri-infarkt bölgedeki apoptozis yoğunluğunun devam ettiği saptanmıştır.(118) İnfarktüs sonrasında bu derece yoğun apoptotik hücre görülmesi, araştırmacıları deneysel modellerde antiapoptotik ajanları kullanmaya yönlendirmiştir ve kaspaz inhibitörleri ile hayvan modellerinde infarkt alanının büyüklüğünde azalma sağlanmıştır.(111)

Kalp Yetersizliğinde Apoptozis

KY'de apoptozis en yoğun araştırılan konulardan biridir. Miyokard infarktüsü, iskemi, ventriküler hipertrofi, ventriküler dilatasyon (akut/kronik volüm yükü), akromegaliye sekonder, yine hayvanlarda hızlı ventriküler pacing sonucu ve otoimmünite (miyokardit) sonucu gelişen kalp yetersizlikli olgularda gerek post-mortem gerekse biyopsi çalışmalarında apoptozis gösterilmiştir.(110,111) Özellikle KY'de progresif LV disfonksiyonunun devam eden kardiyomiyosit kaybına bağlı olduğu hipotezi üzerinde durulmaktadır. Deneysel olarak hipoksi RAS aktivatörleri (AgII), serbest oksijen radikalleri, hücrede artmış kalsiyum yükü ve norepinefrinin miyositlerde apoptozise yol açtığı gösterilmiştir.(119) KY'nin progresyonunda anahtar bir role sahip olduğu anlaşılan TNF α reseptörlerinin de kaspazlar üzerinden in-vitro

apoptozis indüksiyonu yaptıkları gösterilmiştir.(120) KY'de apoptozis çalışmalarını önemli bir sonucu da pozitif inotropik ajanların (örn. dobutamin) miyosit apoptozisini tetikleyici etkilerinin olduğunun anlaşılmasıdır.(119) Bu sonuç, inotropik ajanlarla sürvide olumlu bir etki sağlanamamasının altında yatan mekanizmayı gösteriyor olabilir.



4. MİYOKARDİYAL VIABİLİTENİN NONİNVAZİF DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1. MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

4.1.1. SPECT İLE MİYOKARD PERFÜZYONU

Nükleer kardiyolojide bugün pek çok aküvizyon protokolü ve tekniği kullanılmaktadır. Çoğunluğu da Anger sintilasyon kamerası yada onun varyasyonlarına dayanmaktadır. Anger sintilasyon kamerası (yada gama kamera), tipik olarak sodyum iyodid gibi yüksek yoğunluklu bir materyalden imal edilmiş olan bir yada daha fazla sintilasyon dedektöründen oluşur. Miyokard perfüzyon sintigrafileri düzlemsel yada SPECT yaklaşımla çekilebilir. Düzlemsel teknikte, genelde her biri 10-15 dakika olan üç adet iki boyutlu imaj alınır. SPECT ise, rayoaktif perfüzyon ajanının miyokarddaki üç boyutlu dağılımın görüntülenmesine dayanır. SPECT aküvizyon için, birkaç derecede bir projeksiyon imajları toplayan dedektör kameralar, hastanın etrafında dairesel ya da eliptik olarak döner. Ardından, görüntüyü netleştiren filtrelerin de katkısıyla, “filtered-back projeksiyon” denilen bir yöntemle, iki boyutlu projeksiyon imajlar, matematiksel olarak üç boyutlu imajlara dönüştürülür.

4.1.2. RADYOFARMASETİK AJANLAR

a) **TALYUM 201:** Siklotron kökenli, yarı ömrü 73 saat olan, bir radyonüklid olan TI-201, 68-80 keV ve 167 keV gama ışınları yayar. Uzun yarı ömrü yüzünden alınan radyasyon miktarı nedeniyle enjekte edilebilir doz 2-4 mCi ile sınırlıdır. TI-201, miyokard perfüzyon görüntülenmesi için mükemmel fizyolojik özelliklere sahiptir. Bir serbest potasyum analogu olan talyum, zaman içinde yeniden dağılım (redistribüsyon) gösterir. Dengeye ulaştığında, dağılım bölgesel potasyum havuzu ile orantılı olduğundan, canlı miyokard miktarını yansıtır. Böylece; intravenöz verilmesi ve ilk miyokard tutulumunun ardından, 5-8 saat içinde TI-201’in yarısına yakını normal miyokard dokusundan yıkanır. (121) Perfüzyon yetersiz fakat canlı miyokard dokusu

ile normal bölgeler arasındaki farklı yıkanma özellikleri yanı sıra, başlangıçta hiperfüze olan bölgelerde daha sonra yeniden tutulum olması, TI-201 redistribüsyonun esas özellikleridir.

TI-201'in yıkanma hızını belirleyen bir faktör, miyokard hücresi ile kan arasındaki konsantrasyon gradiyentidir. Dinlenme konumunda yada düşük düzeyli egzersiz sonrası yapılan enjeksiyonlarda, TI-201'in kandan temizlenmesi yavaş olur. Yeterli stres seviyesine ulaşamayan normal kişilerde yaygın iskemiye taklit eden yaygın yavaş yıkanma hızları izlenebilir. Hiperinsülinemi, redistribüsyonu yavaşlattığından, canlı miyokard dokusu miktarının gerçekte olduğundan daha azmış gibi değerlendirilmesine neden olabilir. Bu nedenle enjeksiyon öncesi ile 4 saat sonrasına kadar aç kalması önerilir.(122)

Koroner darlığın derecesi ile TI-201'in redistribüsyonu arasında ters yönlü bir ilişki olduğu kaydedilmiştir (geç redistribüsyon). Hafif darlık olan bölgelerde (egzersiz sonrası hiperemi beklenmediğinden), redistribüsyon erken gerçekleşebilirken , kritik darlık olan (stres sonrası hipereminin beklenmediği ve dinlenme sırasındaki hiperfüzyonun da talyum dağılımını yavaşlattığı) bölgelerde geç olur.(123)

b) TEKNESYUM-99m SESTAMİBİ VE TETROFOSMİN: Tc-99m, molibden-99m jeneratöründen üretilir, yarı ömrü 6 saattir ve 140 keV gücünde monoenerjili gama ışınları yayar. TI-201'e kıyasla, daha yüksek (30 mCi civarında) dozlarda miyokard perfüzyon görüntüleme ajanı kullanılabilir. Tc-99m sestamibi, kandan alındıktan sonra mitokondriye bağlanır ve zamanla çok az yıkanma olur. TI-201'de olduğu gibi Tc-99m sestamibinin de ilk tutulumu canlı miyokard dokusunun perfüzyonuna bağlıdır. Genel olarak, TI-201, Tc-99m sestamibiye kıyasla kandan daha yüksek oranda çekilebildiğinden, bütün akım düzeylerinde daha iyi miyokard tutulumu vardır.(124) Çok düşük kan akım hızlarında bu ajanlar kandan daha fazla çekilir, bu durum TI-201'den çok Tc-99mm sestamibiye etkiler.

Tc-99m tetrofosmin de, sestamabiye benzer şekilde, miyokard dokusu tarafından tutulduktan sonra mitokondriye bağlanır. Bu ajanın kandan çekilme hızı sestamabiden biraz daha düşüktür. Sestamabiye göre hepatik tutulumu daha az olduğundan, dinlenme durumundaki enjeksiyonu takiben oluşan kalp/karaciğer tutulum oranları görüntüleme için daha elverişlidir.

4.1.3. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLLERİ VE DEĞERLENDİRME

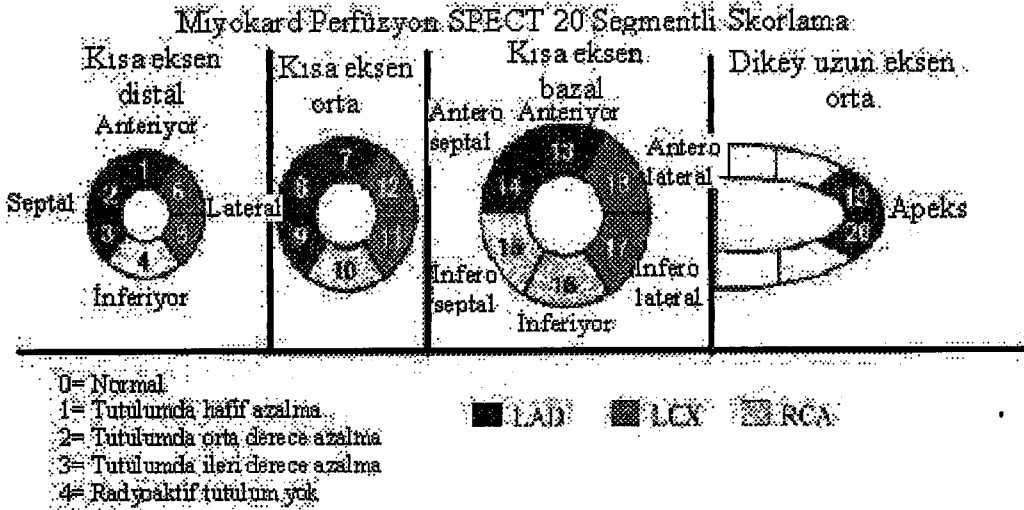
a) **TI-201 PROTOKOLLERİ:** TI-201 tek başına kullanıldığında; stres, redistribüsyon ve/ya da reenjeksiyon görüntülemelerinin değişik kombinasyonları çalışılabilir. Reenjeksiyon görüntülemesi için, sabit perfüzyon defektleri olan hastalara, başta verilenin yarısı dozunda tekrar TI-201 enjeksiyonu yapıldıktan hemen sonra görüntü alınır. Bu protokol, canlı miyokardın gösterilebilmesi açısından, stres ardından 4. saatte redistribüsyon şeklindeki standart uygulamadan daha üstündür.(125) Fakat bu yöntemin üç aşamalı görüntüleme gerektirmesi ve reenjeksiyon gerekip gerekmediğine karar veme zorluğu nedeniyle; iki aşamalı bir protokol olan stres ardından redistribüsyon/reenjeksiyon görüntülemesi daha çok tercih edilir. Eğer ikinci aşama sonunda hiç sabit defekt saptanmazsa işlem sonlandırılır. Diğer yandan 4. saatte alınan redistribüsyon/reenjeksiyon görüntüsünde sabit defektler varsa 24. saatte tekrar görüntü alınır. Bu uygulama, canlı miyokard dokusunun tespit edilmesinde, küçük fakat önemli bir katkı sağlar. Popülarite kazanmaya başlayan bir başka önemli uygulama da talyumun tekrar enjeksiyonundan önce dilaltı nitrogliceril vermektir. Bu şekilde 24. saatte görüntü alma gerekliliği azaltılabilir.(126)

b) **Tc-99m SESTAMİBİ VE TETROFOSMİN PROTOKOLLERİ:** Klinik olarak anlamlı düzeyde redistribüsyona uğramadıklarından, standart olarak dinlenme konumunda ve egzersizde ayrı ayrı enjeksiyonlar yapılır.(127) Redistribüsyon olmaması, imajda artefakt varlığından şüphelenildiğinde, görüntülenmenin tekrarlanmasına olanak verir. Ayrıca, hastayı sırtüstü yanı sıra yüzükoyun yatırarak da görüntülemelerin tekrarlanması, çalışmaların özgüllüğünü artırır. Görüntü kalitesi söz konusu olduğunda 2 günde stres/dinlenme protokolü en ideal yöntemdir. Bu

protokolde, hem stres hem de dinlenme görüntüleri yüksek dozlardaki enjeksiyonlardan sonra alındığı için yüksek kaliteli, yüksek sayımlı imajlar elde edilir. Böylelikle miyokard perfüzyon ve fonksiyonunun daha doğru değerlendirilmesi mümkün olur. Fakat işlemin tamamlanması için iki gün gerekmesi, hasta ile ilgili verilecek kararı geciktirdiğinden bir dezavantajdır. Aynı gün içinde uygulanan düşük dozlu dinlenme/yüksek dozlu stres protokolü ise stres defektlerinin kontrast görüntüsünü zayıflattığı için dezavantajdır; çünkü stres görüntüleme esnasındaki radyoaktivitenin %15'i önceki dinlenme döneminden kalmaktadır. Diğer taraftan, aynı günde düşük dozlu stres/yüksek dozlu dinlenme sırasıyla yapılan testin görüntü alma zamanları talyumlu görüntülemeye çok benzediğinden, laboratuarda iki test arasında geçiş yapabilme avantajı vardır. Bu protokolün olumsuz yanı ise, stres imajlarında yeterli radyoaktif sayım alınamaması ve defektlerin geri dönebilirliğinin yeterli ölçüde değerlendirilememesidir.(128) Tc-99m sestamibi ve tetrofosmin ile yapılan miyokard canlılığı değerlendirme çalışmalarında, infarktüs dokusunu ileri derecede hibernasyondaki miyokard dokusundan ayırmak mümkün olmaz. Redistribüsyon özelliği sayesinde bu sınırlama talyum için söz konusu değildir.(129)

Tc-99m sestamibi yada tetrofosmin protokollerine alternatif olarak; TI-201 ile dinlenme/Tc-99m sestamibi ile stres imajlarının alındığı iki izotoplu SPECT de sık kullanılan bir uygulamadır.

c) 20 SEGMENTLİ GÖRSEL DEĞERLENDİRME: 20 segmenti 5 üzerinden puanlanarak değerlendirildiği yarı kantitatif bir skora sistemi ile basit kalitatif değerlendirmeye kıyasla daha sistematik ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edilir. Bu 20 segment tüm LV'yi bölen 3 adet kısa eksen kesiti [distal(apikal), mid(orta), bazal] ile apeksin ortadan kesilerek iki segmentle değerlendirildiği dikey uzun eksen görüntüsünden oluşur.(Şekil-1) Tüm segmentler; 0=Normal, 1=Tutulumda hafif azalma, 2=Tutulumda orta derecede azalma, 3=Tutulumda ileri derecede azalma, 4=Radyoaktif tutulumun hiç olmaması şeklinde skorlanır.(130)



Şekil 1: 20 segmentli modelin SPECT dilimleri ile koroner arter eşleşmelerin temsili çizimleri. LAD=Sol ön inen arter, LCX=Sol sirkumflex arter, RCA=Sağ koroner arter.

d) TOPLU SKOR SİSTEMİ: 20 segmentli, 5 puanlı skoriama sisteminden, bir global perfüzyon ölçütü olan toplu skor sistemi doğmuştur.(131) Stres skoru; 20 segmentin stres halindeki skorlarının toplamıdır. Toplu dinlenme skoru ise, dinlenme yada redistribüsyon sırasındaki skorların toplamıdır. Toplu stres skorundan, toplu dinlenme skorunun çıkarılması ile bulunan toplu fark skoru, reversibilitenin düzeyini gösteren bir ölçüttür. Perfüzyon skoru hesaplanırken, miyokard perfüzyon sintigrafisinde oluşan normal bölgesel varyasyonların farkında olmak gerekir. Örneğin; bazal interventriküler septum (membranöz septum) hem daha az kanlandığı, hem de derinde yer alması nedeni ile daha fazla atenuasyona maruz kaldığından, sıklıkla bazal septal kesimlerde perfüzyon defekti olduğu izlenimi uyandırır. Bu görüntü bir bozukluk olarak kabul edilmemeli ve sıfır olarak puanlanmalıdır. Toplu skor sistemine göre risk grupları tanımlanmıştır;(132) <4 puan, normal yada normale yakın; 4-8 puan, hafif bozuk; 9-13 puan, orta derecede bozuk; >13 puan, ileri derecede bozuk.

4.1.4. EGZERSİZ PROTOKOLLERİ

Egzersiz, miyokard perfüzyon SPECT çalışmalarında en sık kullanılan stres yöntemidir. Bu şekilde ST segment değişiklikleri yanı sıra, egzersiz kapasitesi ve

semptomlar gibi klinik kararın verilmesinde yararı olacak ek bilgiler de elde edilir. Egzesizle nükleer çalışmada; pik egzersizde radyoaktif ajanın verilebilmesi için bir damar yolu açılır, enjeksiyon maksimum stres anında yapılır, ajanın miyokarda yeterli konsantrasyona ulaşması için egzersiz birkaç dakika daha sürdürülür.

4.1.5. FARMAKOLOJİK STRES PROTOKOLLERİ

Yeterli egzesiz düzeyine ulaşamayan kişilere farmakolojik stres testi uygulanır. Genel olarak, eğer kişi en az 5 MET yapamıyor yada öngörülen maksimum kalp hızının %85'ne ulaşamıyorsa, farmakolojik strese yönelinmelidir. Miyokard perfüzyon SPECT çalışmasında tercih edilen farmakolojik stres yöntemi, koroner kan akımını 3-5 kat arttırabilen koroner vazodilatatörlerdir. (dipiridamol, adenzin) Dipiridamol, adenzinin hücre içine girmesini engelleyerek, ekstrasellüler adenzin konsantrasyonunu arttırır. Adenzin infüzyonu yada dipiridamol ile ekstrasellüler adenzinin artması, koroner vazodilatasyona sebep olur. Teofilin ve kafein gibi metilksantin türevleri, adenzinin damara bağlanmasına engel olarak vazodilatasyon yapıcı etkisini inhibe ederler. Kafeinin yarı ömrü değişken olduğundan, hastaya dipiridamol ve adenzinle yapılacak çalışmalarda 24 saat öncesine kadar kafein içeren gıdalar almaması öğütlenmelidir.

Dipiridamol, genellikle 4 dakika süreyle 0,142 mg/kg/dk hızında verilir, bazı çalışmacılar dozun %50 arttırılmasını önermektedir.(133) Maksimum etki, infüzyonun kesilmesinden ortalama 3-4 dakika sonra ortaya çıkar. Göğüs ağrısı, solunum darlığı, baş dönmesi, yüzde kızarma gibi yan etkileri sık fakat geçicidir. Ciddi yan etkiler nadirdir. Çoğunlukla 75-125 mg intravenöz aminofilin yan etkileri ortadan kaldırılabirirse de, nadiren ek olarak nitrogliserin verilmesi gerekebilir. Ciddi bronkospazma neden olabileceğinden, astımlı hastalarda dipiridamol kontrendikedir. Adenzin intravenöz yolla, 6 dakika süreyle, genellikle 140 mg/kg/dk hızında verilirken, radyofarmasetik ajan enjeksiyonu adenzin infüzyonunun ortasında yapılır. Hafif ve geçici yan etkiler dipiridamole göre daha sıktır.(134) İleri AV blok sık

görülür; ancak adenozin yarı ömrü çok kısa (birkaç saniye) olduğu için infüzyonun kesilmesiyle yan etkiler hemen ortadan kalkar.

SOL DAL BLOĞU: Bu hastalarda sıklıkla KAH olmaksızın interventriküler septumda geri dönüşlü defektler izlenir.(135) Bunun sol dal bloğu olan hastalarda taşikardi eklendiğinde ortaya çıkan gerçek bir iskemi olduğu düşünülmektedir. Ventrikül relaksasyonunun geç kalması nedeni ile artan kompresif etkinin yarattığı rezistansın, miyokard kan akımını azaltarak iskemiye neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, sol dal bloğu olan hastalarda, kalp hızını çok etkilemeyecek yöntemler tercih edilir. Adenozin ve dipiridamolün egzersiz eklenmeden kullanılması doğru bir uygulamadır.

TI-201 sintigrafisinde %50'den daha fazla talyum tutulumu gösteren asinerjik miyokardiyal segmentlerin yaklaşık %60-70'i revaskülarizasyondan sonra sistolik fonksiyonlarda düzelme gösterecektir.(136) Revaskülarizasyondan önce viabl olduğuna karar verilen bölgelerde revaskülarizasyondan sonra sistolik fonksiyonlarda artmanın olmaması için en olası neden, subendokardiyal skar varlığıdır. %20-30 subendokardiyal skar gösteren bazı segmentler %50'den daha fazla TI-201 tutulumu olsa dahi revaskülarizasyondan sonra sistolik kalınlaşmanın düzeldiği gösterilemeyebilir. Bununla birlikte böyle hastalar, stresin uyardığı iskemik disfonksiyon veya reinfarktüsün azalması ile revaskülarizasyondan yararlanabilir.

4.1.6. MİYOKARDİYAL VIABİLİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE NÜKLEER GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİK KULLANIMI

Birkaç farklı protokol miyokardiyal viabilitenin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Stresten sonra 4. saatte alınan TI-201 görüntülerinde redistribüsyonun varlığı miyokardiyal iskemiye bundan dolayı viabliteyi gösterir. Bununla birlikte redistribüsyon olmayan veya inkomplet redistribüsyon olan bölgeler hala viabl olabilir ve revaskülarizasyondan sonra düzelebilir. Bu problemin üstesinden gelmede stres TI-201 enjeksiyon sonrası 12-36 saat sonraki görüntüler kullanılır.(137) Bu geç

redistribüsyon görüntüsündeki defektlerin dolumu viabl miyokardın ilave alanlarını saptasa da önemli sayıda viabl bölgeler hala kayıptır. Redistribüsyon görüntülerinden sonra reenjeksiyon ile bu yetersizliklerin bazılarında kaçınılabılır.

Dobutamin ekokardiyografi ile karşılaştırıldığı zaman SPECT revaskülarizasyondan sonra LV fonksiyonel düzelmesi için daha sensitif (%85-90'a %75-80) fakat daha az spesifiktir (%65-70'e %80-85).(4)

4.2. STRES EKOKARDİYOĞRAFI METODLARI

4.2.1. EGRESİZ STRES

Egzersiz yapabilen, KAH'lığı olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda stres ekokardiyografinin kullanımı egzersiz stresi kapsar. Bu hususta modellerin seçenekleri dik veya yatar pozisyonda olabilen treadmill ve bisiklet ergometrisidir. Egzersiz sırasında kardiyak işyükünün artmasına oranla kalp hızı, kan basıncı ve inotropik durumların tümü artar. Dikey egzersiz sırasında venöz dönüş rölatif olarak azalır ve diyastol sonu basınç ve volüm yatay egzersizden daha düşüktür.(138)

Egzersiz ekokardiyografi için optimal bir yaklaşımın saptanması genelde olası değildir ve bisiklet ve treadmill egzersiz arasında karar, uzmanlık ve her bir hastanın klinik sorunlarının bazı boyutlarına bağlıdır.

4.2.2. SEMPATOMİMETİK STRESÖRLER

a) Hemodinamik Cevap: Genellikle pik kalp hızı 120-140 atım /dak'da elde edilir,(139) bu çoğu hastada yaşa bağlı kalp hızının en az %85'ne tekabül eder. Sistolik kan basıncı 170-180 mmHg ile 30-40 mmHg artar ve pik hız-basınç çarpımı 20 000'dir.

b) **İstenmeyen Etkiler:** DSE gereken çoğu hasta yaşlıdır ve ciddi non kardiyak veya şiddetli KAH ve LV disfonksiyonuna sahiptir. Bu ajanların yüksek dozlarının kullanılmasına rağmen ciddi komplikasyonlar yaklaşık 1000'de 3'tür.

c) **Protokolün Uygulanması:** Dobutamin uygulanması için protokol ampiriktir. Başlangıçta 20 µg/kg/dak'lık bir pik doz myokardiyal perfüzyon görüntüleme ve daha sonra ekokardiyografik görüntüleme için kullanıldı.(140,141) Son zamanlarda yüksek doz protokol (40 µg/kg/dak) kullanıldı ve düşük doz protokolden daha sensitif olduğu görüldü. Atropin, eğer hedef kalp hızı elde edilmezse pik dozda dobutaminle kombine edilir.(142-144)

Dobutamin sentetik bir katekolamin olup beta-1 ve beta-2 adreno reseptörleri ve daha az oranda alfa-1 postsinaptik adreno reseptörleri uyarır. Kalpte direkt olarak reseptör beta-1'i uyararak miyokard kontraktilesini, atım hacmini ve kardiyak debiyi artırır. Miyokard kontraktilesinin artması, koroner kan akımının ve miyokard oksijen tüketiminin artmasına neden olur. Dobutamin 5-10 µg/kg/dak gibi düşük dozlarda normal koroner arterde olduğu gibi darlık olan damarlarda da koroner perfüzyonu birkaç kat artırır. Bu perfüzyon artışı hiberne miyokardın kontraktil yeteneğini ortaya çıkarır ve DSE ile canlılık tayininin temelini oluşturur. 10-40 µg/kg/dak. gibi daha yüksek dozlarda ve ciddi koroner darlıklarında dobutamin kalp hızını, kontraktileyi ve sonuçta miyokardın oksijen ihtiyacını arttırarak iskemiye ve kontraktil fonksiyonun bozulmasına neden olur. Bu şekilde DSE normal LV fonksiyonlu olgularda KAH tanısı koyabilir ve iskemi alanını lokalize edebilir.

İstirahatta fonksiyon bozukluğu olan segmentler ise dobutamin infüzyonuna 4 farklı cevap verebilir. Bunlardan ilki düşük doz dobutaminle kontraktilite artışı ve yüksek doz dobutaminle kontraktilitenin tekrar bozulmasıdır (bifazik yanıt). Bu yanıt hiberne miyokardı ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşmeyi en iyi gösteren bulgudur. Dobutamine ikinci yanıt şekli; düşük doz dobutaminle iyileşme, yüksek dozla bu iyileşmenin devam etmesidir. Bu segmentlerin revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşme beklentisi düşüktür ve daha çok subendokardiyal nekroz içeren

hipokinetik segmentlerde görülür. Dobutamine verilen üçüncü yanıt şekli ise düşük ve yüksek dozda kontraktilitenin değişmemesidir ve nekrozu ifade eder. Dolayısıyla bu segmentlerde fonksiyonel iyileşme beklenmez. Dobutamin infüzyonuna verilen son yanıt ise kontraktilitenin giderek kötüleşmesi olup canlı ve iskemik dokuyu gösterir ve bu segmentler de revaskülarizasyondan fayda görebilirler.

Pozitif prediktif değerde yaklaşık %15 kayıp vardır. Nedenleri; dobutamin normal miyokardın kontraktilitesini artırır ve buna komşu canlı olmayan alanlar kontraksiyon varmış gibi değerlendirilir. Özellikle hipokineziler subendokardiyal infarktüs sonucu oluşabilir. Bu infarkt bölgeleri dobutamine yanıt vermez, ancak normal olan orta ve epikardiyal alanlarda kontraksiyon arttığından segmentler kontraktıl rezerv varmış gibi değerlendirilir. Revaskülarizasyondan sonra bu bölgeler yine hipokinetik olarak kalırlar.

Negatif prediktif değerde de yaklaşık %20'lik bir kayıp vardır. Bunun bir nedeni, düşük dozlarda görülmeyen kontraktıl yanıtın yüksek dozlarda ortaya çıkabilmesidir. İkinci olarak, miyokard kan akımı dobutamine yanıt veremeyecek derecede azalmış olabilir. Üçüncü olarak, hiberne miyokard hemen klinik yanıt vermeyi engelleyen bazı kronik değişiklikler geçirmiş olabilir. Bu olgularda revaskülarizasyon sonrası oluşacak iyileşmeler test sonucunun yalancı negatif olmasına yol açacaktır.

4.2.3. VAZODİLATATÖR STRESLER

a) Hemodinamik Cevap: Bu stresörlerin hemodinamik etkileri azdır. Kan basıncı, vazodilatatör stresörler tarafından az etkilenir. Hipotansiyon oluşabilse, kalp hızında küçük bir artış olabilir, çeşitli istenmeyen etkilere cevapta oluşabilir.

b) İstenmeyen Etkiler: Ciddi istenmeyen etkiler yaklaşık 1000 hastanın 1'nde oluşur. Adenozin ve dipiridamolün en sık yan etkisi baş ağrısı ve dispnedir.(133,134) Adenozinin etkisinin başlamasının hızlı olması yan etkilerini daha az iyi tolere edilmesine neden olur, fakat bu etkiler ilacın kesilmesiyle hızla kaybolur. Her iki

teknik, tedavisiz AV bloğu ve bronkospastik bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir ve ksantin içeren yiyecek ve ilaçlardan her iki stresten önce vermemek gerekir..

c) Uygulama Protokolü: Miyokard perfüzyon görüntüsü için standart dipiridamol dozu 4 dak.'da verilen 0,56 mg/kg'dır. Stres ekokardiyografi için bu doz, şiddetli KAH'lıklı hastalarda yalnız iskemi uyarabilir. Böylece 0,56 mg/kg verilir, iskemi uyarılmıyorsa ilave bir 0,28 mg/kg 2 dak.'da verilir. Atropin, eğer dipiridamole cevap negatifse ve görüntüleme 16 dakikadır devam ediyorsa ilave edilebilir.(145)

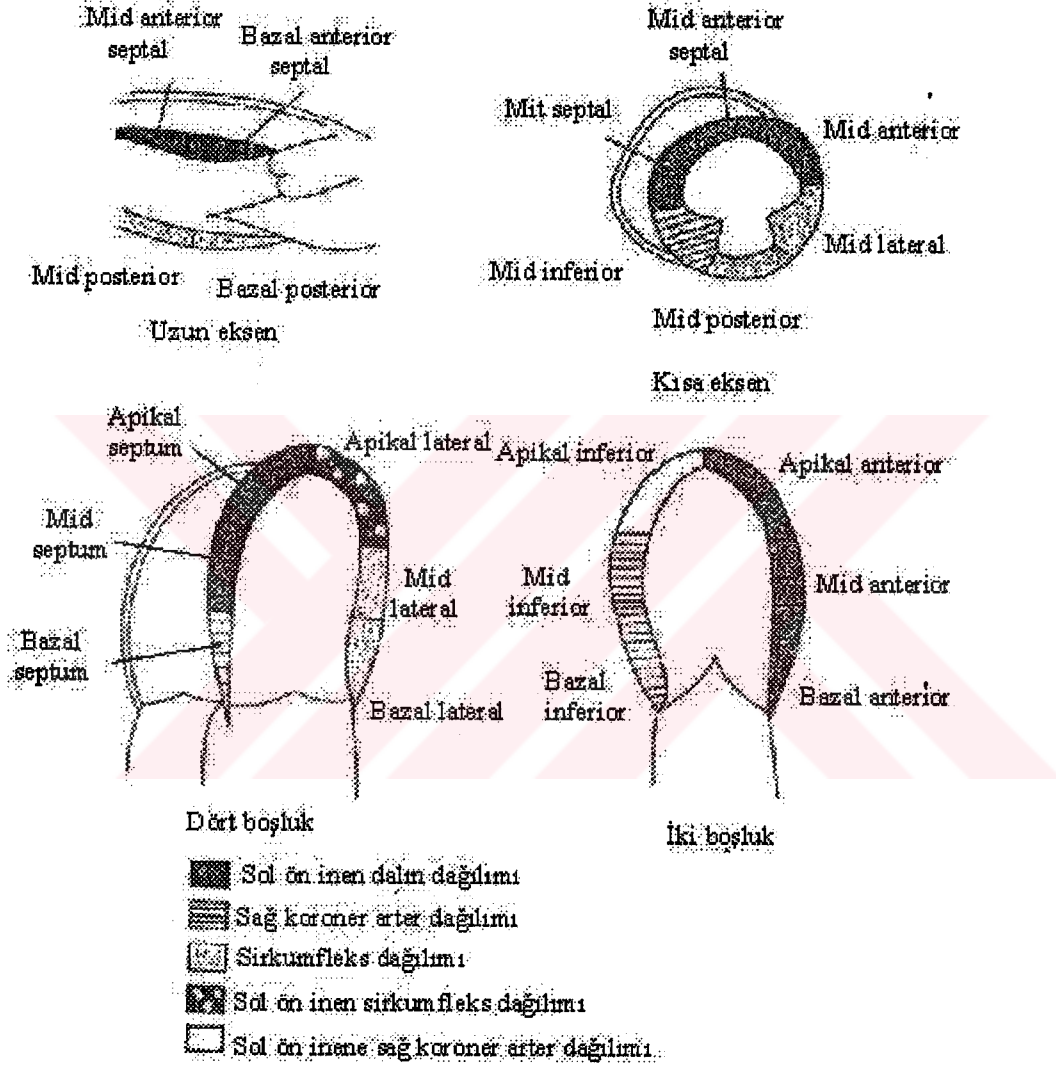
Miyokardiyal perfüzyon görüntüsü için adenozinin standart dozu intravenöz olarak 4 dak'da 0,14 mg/kg/dak.'dır. Hem daha yüksek hem de daha düşük dozlar çalışılmış olsa da, stres ekokardiyografi için bu doz çok geniş olarak kullanılmıştır.

4.2.4. VENTRİKÜL PERFORMANSININ BELİRLENMESİ

Ekokardiyografi, ventriküler fonksiyonun belirlenmesinde mükemmel bir yöntemdir. Global ventrikül fonksiyonu ve kardiyak volüm kullanılan çeşitli iki boyutlu ekokardiyografi algoritmaları ile ölçülebilir.(146) Ventrikül volümünün belirlenmesi için en yaygın kullanılan metot Simpson kuralıdır.

Normal duvar hareketleri, eş zamanlı miyokardiyal kalınlaşma ve kardiyak boşluğun merkezine doğru endokardın hareketinden meydana gelir. Bölgesel duvar hareket anormalliğinin en yaygın sebebi miyokardiyal iskemi veya infarktüstür. Duvar hareket anormalliğinin boyutu birkaç farklı yoldan ölçülebilir. Ekokardiyografi kardiyak duvarların tümünü gösteren bir tomografik tekniktir. Geleneksel olarak, kantitatif amaçlar için LV 16 segmente bölünür.(147) Her segment üç majör epikardiyal koroner arterlerin birine atfedilir.(Şekil 2) Bu 16 segmentin her biri için bir duvar hareket skoru tayin edilebilir. Bu, 1-normal hareket, 2-hipokinezi, 3-akinezi, 4-diskinezidir. Her duvara daha sonra bir skor tayin edilir ve 16 segment için ortalama skor hesaplanır. Bu sayı, duvar hareket anormalliğinin boyut ve şiddetiyle direkt

orantılıdır. Duvar hareket skorunda; hafif hipokinezi, hiperkinezi ve anevrizma için ilave skorları kapsayan birkaç çeşitlilik vardır.



Şekil 2: Sol ventrikül segmentleriyle ilgili koroner arter dağılımı.

4.3. MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Birkaç çalışma kronik KAH ve LV disfonksiyonlu hastalarda, miyokardiyal viablitenin değerlendirilmesinde MRI'nin değerini incelemiştir.(148,149) MRI'da viablitenin markırları; sinyal yoğunluğu, diyastol sonu kalınlaşmanın korunması, istirahatta sistolik duvar kalınlaşması ve dobutamin infüzyonu sırasında kontraktıl rezervin korunmasıdır.(150) Diyastol sonu duvar kalınlığı 5,5 mm veya daha kalın olduğu zaman viablite olasılığı yüksektir.FDG ile PET görüntüleme altın standart olarak kullanıldığı zaman, bu kriter viablitenin saptanmasında %89 spesifite ve %72 sensitiviteye sahiptir. Dobutamin MRI, revaskülarizasyondan sonra fonksiyonel düzelmenin göstergesi %94 spesifite, %89 sensitiviteye sahiptir.(151) Böylece kronik İKMP'de viablite değerlendirilmesi için dobutamin ekokardiyografiye alternatif bir gelecek vaat etse de bu yaklaşımın maliyet-etkinlik, sensitivite ve spesifite için daha çok karşılaştırmalı çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.4. PET

Miyokardiyal canlılık, potansiyel olarak geri dönüşlü miyokard kontraktıl fonksiyon bozukluğunu ifade eder. Canlanabilir miyokardın özellikleri' arasında şunlar sayılabilir:

- Dinlenmede sistolik duvar hareketinde bozukluk
- Normal yada azalmış, fakat var olan kan akımı
- Hücre homeostazının korunmuş olması
- Yüksek içerikli fosfat üretimi için devam eden metabolik aktivite
- Geri döndürülebilecek kontraktıl rezerv

Hayvanlar üzerindeki araştırmalar miyokard canlılığın saptanmasında temel oluşturmaktadır. Akut miyokard iskemisi sırasındaki bilinen substrat metabolizması değişiklikleri noninvazif olarak pozitron yayan miyokard substrat metabolizması izleyicileri kullanılarak gsterilmiştir.(152) Bozulmuş serbest yağ oksidasyonu ile uyumlu olarak [C-11] palmitatın ilk tutulumu azalmış ve miyokarddan temizlenmesi gecikmiştir,(153) ek olarak, kandan glikoz çekilmesinde ve kullanılmasındaki artış yüksek bölgesel [F-18] deoksiglikoz tutulumunu yansıtmaktadır.(154) Akut miyokard iskemisi olan hastalardaki ilk çalışmalar, hayvanlardaki ile aynı kan akımı ve glikoz metabolizması örnekleri göstermiştir, yani perfüzyonu düşük disfonksiyonel miyokard bölgelerinde [F-18] deoksiglikoz tutulumu artmıştır. Sürpriz olarak, benzer örnekler akut iskemisi olmayan kronik KAH'da da saptanmıştır.

Klinik koşullarda canlılığın değerlendirilmesi klasik ve bugün en yaygın olan kullanım kan akımı ve [F-18] deoksiglikoz ile eksojen glikoz kullanımının rölatif dağılımının değerlendirilmesidir. Erken çalışmalar üç farklı patern ortaya koymuştur:

- Normal kan akımı ile normal yada artmış glikoz tutulumu
- Azalmış kan akımı ile kan akımına göre yüksek olan glikoz tutulumu (uyumsuzluk)
- Azalmış kan akımı ile orantılı olarak azalmış glikoz tutulumu (uygunluk)

Normal akım ve/veya metabolizma stunning miyokarda işaret edebilirken, klasik uyumsuzluk hiberne miyokardla uyumlu olabilir. Her iki patern de revaskularizasyon sonrası kontraktıl fonksiyonda iyileşmeyi öngörür, ancak birlikte kan akımında ve metabolizmada azalmanın olması fonksiyonun geri dönmeyeceğinin işaretidir.(155,156)

5. YAĞ ASİDİ VE GLİKOZ METABOLİZMASI

5.1. YAĞ ASİDİ VE GLİKOZ METABOLİZMASININ METABOLİK DEĞİŞİMİ

İKH'lığının farmakolojik tedavisinde, gerçekte enerji metabolizmasının değişimi, iskemik hasara katkıda bulunan majör bir faktör olmasına rağmen kalpte enerji metabolizması rutinde hedef alınmamıştır. Bununla birlikte, son klinik ve deneysel kanıtlar metabolik ajanların, kalpte enerji metabolizmasını en iyi şekilde kullanarak hemodinamik değişikliklerden bağımsız mekanizmalarla kalbi koruyabileceğini göstermiştir. Kalpte enerji metabolizmasını en iyi şekilde kullanılmasını sağlayan ajanlar, İKH ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların tedavisine yaklaşımda ilgi uyandırmıştır. Özellikle kalpte kullanılan yakıtı değiştirme, miyokardiyal iskemiyle birlikte olan semptomları azaltmada etkili bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım ayrıca, kalbin verimliliğini artırmada yararlıdır, bu yüzden daha az oksijen kontraktıl için benzer miktarı için gerekir. Bu yaklaşım, yağ asidi metabolizmasını inhibe eder ve glukoz metabolizmasını arttırarak hem kalp fonksiyonlarına yararlı olabilir hemde daha az iskemik hasara neden olur.

5.2. KALPTE ENERJİ ÜRETİMİNİN KONTROLÜ

Kalp kontraktıl fonksiyonunu devam ettirmek için, güvenilir ve verimli enerji üretimini sağlaması gerekir. Kontraktıl fonksiyonu devam ettirmede gerekli enerji hem karbonhidratların hem de yağ asitlerin metabolizmasından primer olarak üretilen ATP'nin hidrolizisinden elde edilir.(157,158) Glukoz metabolizması enerjinin önemli bir kaynağıdır. Bu, glikolizis ve glukoz oksidasyonu olan iki ana komponente bölünmüştür. Glikolizis, oksijene gereksinim olmaksızın ATP üretiminin avantajına sahip, glukoz metabolik yolunun ilk kısmıdır. Glikolizis, normal aerobik kalpte sağlanan genel ATP'nin %5-10'na katkıda bulunurken, glikolitik ATP üretimi miyozitte devam eden iyon homeostazisinde özel bir role sahiptir. Glukoz metabolizmasının diğer ana komponenti, glikolizisten üretilen pirüvatın, pirüvat

dehidrojenaz kompleksi tarafından üretilen ve mitokondri tarafından alınan glikoz oksidasyonudur. Bu enzim kompleksinin ürünü, daha sonra mitokondriyal Krebs'e (veya TCA) giren asetil koenzimA'dır. Bununla birlikte aerobik koşullar altında bile, glikoz oksidasyon oranı önemli olarak glikoz alınımından ve glikolizis oranından daha düşük olabilir (159) ve glikolizisten pirüvatın çoğu doğrudan laktat üretimine doğru olabilir.

Yağ asidinin oksidasyonu, mitokondriyal asetil koenzimA üretiminin diğer majör kaynağıdır. Kalp tarafından alınan yağ asitleri, ya kanda albümine bağlı olan serbest yağ asitlerinden yada şilomikronlar veya VLDL içinde bulunan trigliseridden orjin alır. Yağ asidi kompleks mekanizmalarla mitokondriye ulaşır. Bu yağ asitleri daha sonra beta oksidasyonun zincirleme sikluslarından geçer. Yağ asidi beta oksidasyonu elektron transport zinciri için azalmış olan NADH ve FADH₂ sağlar. Önemli bir faktör, beta oksidasyondan orjin alan asetil KoA, Krebs siklusu için 'asetil KoA'nın kaynağı olarak glikoz oksidasyonu ile yarışmasıdır. Beta oksidasyonda NADH'daki bir artış, glikoz oksidasyonundaki azalmaya daha fazla katkıda bulunur. Sonuç olarak, yüksek yağ asidi oksidasyon oranı, kalpte glikoz oksidasyonunda belirgin bir azalma meydana getirecektir. Yağ asidi oksidasyon oranı arttığı zaman glikoliz oranı ayrıca azalırken, glikoz oksidasyonu yağ asidi tarafından inhibisyona çok duyarlı olur ve glikolizisten daha büyük boyutta azalır.

Asetil KoA, karbonhidrat oksidasyonundan yada yağ asidi oksidasyonundan üretilir üretilmez Krebs siklusuna girer ve burada daha fazla okside olur, elektron transport zinciri için substratlar (esas olarak NADH) üretmek için kullanılır. Elektron transport zinciri, oksijenin varlığında ATP üretmek için ADP'nin fosforilasyonunu kolaylaştıracaktır.(157,158) Bu ATP, daha sonra kalbin enerji ihtiyacını devam ettirmek için kimyasal enerji olarak kullanılır.

Yağ asidi metabolizması, kalpte üretilen ATP'nin önemli ve majör bir kaynağı iken, ATP'nin eşdeğer bir miktarını üretmek için glikozdan daha fazla oksijen gerektirir. Sonuç olarak, yağ asitleri oksijen tüketimi ile ilgili enerjinin bir kaynağı

olarak glikoz kadar verimli değildir. Ayrıca asetil KoA'nın bir kaynağı olarak yağ asidi oksidasyonunun katkısı arttıkça, glikoz oksidasyonunun katkısı orantılı olarak azalacaktır.(159,160) Bu durum, glikolizisin ürünleri birikebileceğinden (ör: laktat ve protonlar) arzu edilmez.(özellikle iskemi epizodları sırasında ve takiben) Stoplazmada intrasellüler Na ve Ca'da artışa yol açabileceğinden, protonlar ciddi problem olabilir. İyonik homeostazisi tekrar sağlamak için kalbin, daha çok ATP üretmesi gerekebilir. Kontraktıl olmayan amaçlar için ATP'nin bu kullanımı, kardiyak verimlilikte bir azalmaya yol açabilir.(161)

5.3. İSKEMİ ORTAMINDAKİ YAĞ ASİDİ METABOLİZMASI

Kanda yağ asidinin dolaşan miktarı, özellikle AMİ, iskemik arrest ile kardiyak cerrahi gibi iskeminin çoğu klinik durumlarını takiben artar.(158) Yağ asidindeki bu artışın bir nedeni; iskemi sırasında stresin uyardığı katekolaminlerin salınımına bağlı adipoz dokudan salınan yağ asididir. Heparinin kullanımı, AMİ'yi takiben veya kardiyak cerrahi sırasında yağ asidinin bu yüksek seviyesine katkıda bulunan başka bir faktördür. Sonuç olarak, kalp kasında iskemi sırasında veya iskemiye takiben yağ asidinin çok yüksek konsantrasyonları saptanabilir. Yüksek plazma yağ asidi konsantrasyonu ayrıca kardiyak iskeminin birçok hayvan modelinde iskemik hasarın şiddetini arttırdığı gösterilmiştir. Bunlar ayrıca önceki iskemik kalbin reperfüzyonu sırasında oluşabilen mekanik fonksiyonun depresyonu ile ilişkilidir.

İskemi sırasında, hem yağ asidi hem de karbonhidratların oksidasyonu, kana oksijenin yeterli sağlanamamasından dolayı sınırlanır. Bu koşullar altında ATP üretimine glikolizisin katkısı artar. Bununla birlikte herhangi bir rezidüel oksidatif metabolizma, yağ asidinin yüksek konsantrasyonunun varlığında primer olarak yağ asidi oksidasyonundan orjin alır.(162,163) Bunun iki sonucu vardır. İlki; yağ asidinin yakıt verimliliği azalırken, daha çok oksijen ATP'nin aynı miktarını üretmek için gerekir. İkincisi; glikoliz hem laktat hemde protonların üretimini artırır. Böylece, eğer yağ asidi iskemik kalpte rezidüel oksidatif metabolizmanın primer kaynağı olarak

baskın ise glikoz oksidasyonu rezidüel oksidatif metabolizmanın primer kaynağı olduğu zamanla karşılaştırıldığında kardiyak verimlilikte bir azalma olur.

İskemi takiben kalbin reperfüzyonu sırasında, yağ asidi oksidasyonu süratle düzelir ve ATP üretiminin baskın kaynağı olur. Yağ asidi oksidasyonunun yüksek oranları reperfüzyon sırasında kullanılan kardiyak enerjinin verimliliğinde belirgin bir azalmaya katkıda bulunur. Eğer glikoz oksidasyonu reperfüzyon sırasında uyarılabilirse, kardiyak verimlilikte önemli bir artış olur ve bu, kontraktıl fonksiyonda bir düzelme ile birlikte dir.(161,164)

5.4. SUBSTRAT KULLANIMININ TERAPÖTİK DEĞİŞİMİ

a) Serbest Yağ Asidine Karşı Glikoz: Kalp için majör enerji üreten substratlar glikoz ve yağ asididir. Oksijen, normal perfüzyon durumlarında bol olduğu zaman serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ve kullanımı aerobik miyokard için oldukça etkilidir, fakat glikoz iskemi sırasında serbest yağ asitlerinden daha iyi bir miyokardiyal substrattır.

İskemi sırasında, miyokardiyal perfüzyon azalır veya miyokardiyal işteki artışa cevap yetersiz olur ve oksijen talebi ve enerji üretimi, yetersiz oksijen varlığı ile sınırlanır. Çoğu iskemik klinik koşullar, doku anoksisine neden olmaz ve metabolizmanın karışık bir paterni, hem aerobik hem de anaerobik yolların eş zamanlı aktivitesi ile oluşur.

Artmış glikolitik substratın, iskemi sırasında ne için arzu edildiğinin birçok nedeni vardır.(165-167) Bunlar; potasyum iyonlarının tekrar doldurulması, artan glikolitik akış ve glikolitik ATP sentezi ile iskemik hasarın azalması, artan alfa gliserofosfatın sağlanması ve artan kan osmolaritesi seviyesi ile hücre içi serbest yağ asidi esterifikasyonunu kapsar. Birçok çalışma, düşük akımlı iskemi sırasında glikoz ve insülinin yüksek seviyelerinin sağlanmasının glikolitik ATP sentezinin, fosfokreatin seviyesinin ve ATP hidrolizinden serbest enerjinin arttığını ve inorganik fosfattaki artışı zayıflattığını göstermiştir. Glikolitik ATP, membranı korur, sarkoplazmik

retikuluma kalsiyumun transportunu sağlar, iskemik miyokarda sodyum homeostazisini düzeltir ve ATP duyarlı potasyum kanallarını regüle eder. Hess ve arkadaşları ayrıca glikoz ve insülin tedavisinin serbest oksijen radikallerinden kalbi koruyabileceğini ileri sürmüşlerdir.(165,168-174)

Glikoz ve insülinin sağlanması ayrıca miyokard glikojen depolarını korur ve restore eder. Glikojen iskemi sırasında hızlı bir şekilde mobilize olur. Azalmış glikojen depoları kalsiyum salınımı ve kontraktıl fonksiyonu sağlayan güçleri bozar.(172) Artmış glikoz tutulumu, glikojen seviyesi kontraktıl fonksiyon arasındaki pozitif bir uyum KAH için cerrahiye giden hastalarda gösterilmiştir.(175) Miyokardiyal glikojen, GİK infüzyonu ile preoperatif olarak %56 arttırıldığı zaman postoperatif hipotansiyon ve aritmiler mitral kapak replasmanından sonra azalmıştır.(176)

Devam eden oksidatif metabolizma varlığında, klinik iskemik ortamlarda artan glikolitik akış, potansiyel olarak sitrik asit siklusuna daha çok substrat sağlayabilir,(pirüvat) böylece ilave oksidatif substrat sağlanır.(177) Ayrıca, reperfüzyon sırasında artan glikoz oksidasyonu ve azalan serbest yağ asidi oksidasyonu, kardiyak fonksiyonlarda ve reperfüze olan postiskemik kalbin verimliliğinde düzelme meydana getirir.(178)

Serbest yağ asidine karşı etkili, glikoz ve insülinin artan seviyelerinin çok önemli etkileri olabilir.(167) İskemi sırasında serbest yağ asitlerinin yüksek seviyeleri, miyokardiyal kontraktıliteyi deprese eder, glikolitik akışı inhibe eder, c-AMP seviyelerini arttırır, toksik yağ asidi derivelerini biriktirir, membran hasarı ve aritmilere sebep olur ve miyokardiyal işte eş zamanlı bir artış olmaksızın miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa sebep olur.(157,166,167) İskemi sırasında serbest yağ asidinin azalan beta oksidasyonu asetil karnitin ve astil koenzim A'nın hücre içi birikimi ile sonuçlanır. Açilkarnitin, sarkoplazmik retiküler kalsiyum pompasını ve sarkolemmal sodyum-kalsiyum değiştiricisini ve sodyum pompasını inhibe eder. Ayrıca, kalsiyum kanallarını aktive edebilir ve c-AMP seviyelerini arttırır. Bu etkiler hücre kalsiyum yüklenmesine, oksijenin kötü kullanımına aritmi üretimine yol

açabilir. Bununla birlikte yüksek glikoz insülin varlığında, serbest yağ asidi tarafından glikolizisin inhibisyonu minimaldir. Glikoz ve insülinin dolaşan yüksek seviyeleri hem serbest yağ asidinin plazma seviyelerini deprese eder hemde plazma serbest yağ asidi seviyesinin miyokardiyal tutulumunu azaltır.(166-167)

b) İnsülinin Rolü: İskemik koşullar altında glikolizisin uyarılması glikoz ve insülinin kombinasyonu her birinin tek başına etkilerinden çok daha etkilidir.(165) İnsülin ayrıca pirüvat dehidrojenazı uyarabilir ve sitrik asit siklusuna pirüvat girişini ve glikojen sentezini arttırır.direkt iyonik ve inotropik etkileri vardır.(179-181) Bununla birlikte klinik pratikte, non diyabetiklerde glikozsuz insülin alınması hipoglisemiye sebep olur. Böylece glikoz ve insülin kombinasyonunun alınması pratik klinik rejimdir.

Metabolik Manipulasyondan Potansiyel Olarak Yararlanılan Klinik İskemik Ortamlar:

- Spontan veya terapötik reperfüzyonlu veya reperfüzyonsuz akut koroner oklüzyon(AMI)

- Kardiyak cerrahiden önce ve sonra

- Kardiyojenik şok veya hipotansiyonun diğer sebeplerinden ötürü diffüz miyokardiyal hipoperfüzyon

- Perkütanöz anjiyoplasti sırasında

- Multidamar veya ana koroner arter hastalığından dolayı diffüz iskemili UAP

- Diffüz subendokardiyal iskemili LV hipertrofisi

•Sınırlanan koroner rezerv ile artmış miyokardiyal oksijen talebi

•KKY'likli İKMP

Klinik İskemik Sendromlar İçin Başarılı Metabolik Manipulasyonun Potansiyel Yararları:

•Düzelmiş sistolik fonksiyon

•Düzelmiş diyastolik fonksiyon

•Aritmilerde azalma

•İskemik nekrozun miktarında (infarkt hacmi) azalma

•Akut morbidite ve mortalitede azalma

•Düzelmiş postmiyokardiyal infarkt remodellingi

•Artmış uzun dönem sürvey

6. GEREÇ VE YÖNTEM

6.1. HASTALAR

Hasta grubumuz, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine 2003 yılı içinde başvuran hastalardan seçildi. Hastaların tümünün daha önce yapılan koroner anjiyografi ile KAH olduğu saptanmıştı. Çalışma grubumuz, yaşları 47-77 yıl (ortalama 64 ± 8 yıl) olan 9 erkek, 5 bayandan oluşuyordu. Tüm hastalar, EF<40 ile şiddetli LV disfonksiyonluydu ve ortalama NYHA fonksiyonel sınıf $2,2\pm 0,4$ idi. Hastaların çalışmaya alınma kriterleri; LV EF<40 olması, sinüs ritminde olması, KAH olduğu dökümanente edilmiş olmasıydı. Çalışmaya alınmama kriterleri; son 6 ay içerisinde miyokard infarktüsü ve/veya UAP atağı geçirmiş olmak, aşikar KY semptomlarına, kalp kapak hastalığına, DM'e sahip olmak, kardiyojenik şok, yaşamı sınırlayan nonkardiyak hastalıklar, sol dal bloğu, atriyal fibrilasyon ve uygun olmayan ekokardiyografik görünümüdü.

GİK Protokolü

GİK solüsyonu, her litrede 300 mg glikoz, 50 Ü insülin ve 6 gr potasyum olarak, 24 saat için 1 ml/kg/saat'lık bir infüzyon hızında verildi. Kan glikoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, 24 saat boyunca her saat saptandı.

12 hastada, GİK infüzyonu öncesi ve sonrası istirahat ekokardiyografi ve DSE yapıldı. 14 hastanın tamamına Tc-99m sestamibi ile istirahat miyokard sintigrafisi yapıldı.

Ekokardiyografik Ölçümler

Transtorasik ekokardiyografik ölçümler 12 hastaya yapıldı, hastalar sol lateral dekubitüs pozisyonunda iken Wingmed CFM 800 cihazı ile 2,5 MHz transduser

kullanılarak yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine uyularak apikal dört boşluk görüntülemeye pulsed doppler'in örnekleme volümü, mitral ve triküspid kapakçıkların 1cm distaline konarak ekspiryum sonrası apne döneminde tüm hastaların mitral ve triküspid kapakların erken hızlı doluşun pik velositesi (E dalgası) ve atriyal dolumun pik velositesi (A dalgası) ve E dalgasının azalma zamanı (dt) elde edildi ve daha sonra mitral ve triküspid kapakların E değerleri A değerlerine oranlandı. Örnekleme volümü, apikal uzun aks görüntüsünde LV çıkış yoluna konarak, aort akım trasesinin bitişi ile mitral E dalgasının trasesinin başlangıcı arasındaki süre izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) olarak ölçüldü. Apikal uzun aks görüntüsünde ejeksiyon zamanı (ET), doppler teknik kullanılarak hesaplandı. RV ve LV ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistol ve diyastol sonu volüm (ESV ve EDV), sistol ve diyastol sonu alan (ESA ve EDA) ve SV'ler, apikal dört boşluktan, EKG rehberliğinde sistol ve diyastol sonunda sol ve sağ ventriküllerin iç sınırları çizilip modifiye Simpson's metodu ile hesaplandı. LV global performans indeksi, apikal dört boşluktan elde edilen mitral anüler ve apikal uzun aksdan aort anüler doppler traselerinin elde edilmesinden sonra, izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanlarının toplamının ejeksiyon zamanına oranı ile elde edildi. RV global performans indeksi ise, apikal dört boşluktan elde edilen triküspid anüler ve parasternal kısa aks mitral kapak düzeyinde pulmoner anüler doppler traselerinin elde edilmesinden sonra, izovolümetrik kasılma ve gevşeme zamanlarının toplamının ejeksiyon zamanına oranı ile elde edildi.

Dobutamin Stres Ekokardiyografi Değerlendirmesi

24 saatlik GİK infüzyonu öncesi ve sonrası transtorasik düşük doz dobutamin stres ekokardiyografi 12 hastaya yapıldı, sol lateral dekübitis pozisyonunda kardiyak ritim ve arteriyel tansiyonun devamlı monitörizasyonu eşliğinde Wingmed CFM 800 cihazı ile 2,5 MHz transduser kullanılarak, görüntüler daha sonra çalışma hakkında bilgisi olmayan uzman bir kardiyolog tarafından değerlendirilmek üzere video kasetine kaydedildi. Önce hastanın bazal görüntüleri alındı, ardından 5 µ/kg/dak'lık bir hızla 5 dakika için dobutamin infüzyonuna başlandı, daha sonra ikinci 5 dakika için 10 µ/kg/dak'lık infüzyona geçildi. Tüm hastalar için aynı işlem tekrarlandı. Dobutamin

infüzyonunu durdurma kriterleri hipotansiyon, anjina ve önemli aritmilerdi. LV duvarları 16 segmente bölündü. Segmental duvar hareketleri; 1 = normal, 2 = hipokinezi, 3 = akinezi, 4 = diskinezi olarak skorlandı. Her bir hasta için duvar hareket skoru, segment sayısına bölünerek duvar hareket skor indeksi bulundu. Saptanan viabl miyokardiyum, 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi düşük doz dobutamin stres ve 24 saatlik GİK infüzyonu sonrası bazal ekokardiyografi ile birbirine komşu en az iki anormal segmentin 1 veya 2 skor azalması olarak tanımlandı.

Miyokardiyal Sintigrafik Değerlendirme

Tüm hastaların GİK öncesi ve sonrası rest görüntüleri elde edildi..

- **GİK Öncesi Rest Görüntüleme:** Tüm hastalara 10 mCi Tc-99m sestamibi intravenöz verildikten 15 dakika sonra 250 ml süt içirilerek veya 60 gr çikolata yedirilerek safra kesesi ve karaciğerin boşaltılması sağlandı. Süt veya çikolata verildikten 45 dakika sonra GE Millenium MPS marka gamma kamerayla 180° SPECT imajlar alındı. Daha sonra görüntüler bilgisayar desteği ile işlenilerek Vertikal Uzun Aks, Horizontal Uzun Aks ve Kısa Aks görüntüler elde edildi.
- **GİK Sonrası Rest Görüntüleme:** Tüm hastalara 10 mCi Tc-99m sestamibi intravenöz verildikten 15 dakika sonra 250 ml süt içirilerek veya 60 gr çikolata yedirilerek safra kesesi ve karaciğerin boşaltılması sağlandı. Süt veya çikolata verildikten 45 dakika sonra aynı marka kamerayla anterior 180° SPECT imajlar alındı.

Elde edilen görüntüler, hastalar hakkında bilgisi olmayan iki bağımsız nükleer tıp uzmanı tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Yüzeysel değerlendirmede toplam 20 segment üzerinden ve her bir segment 5 puan üzerinden değerlendirilip yarı kantitatif bir skor elde edildi. Bu skor; 0 = normal, 1 = tutulumda hafif azalma, 2 = tutulumda orta derecede azalma, 3 = tutulumda ileri derecede azalma, 4 = radyoaktif tutulum olmaması şeklinde değerlendirildi. Bu skollama sistemi ile görsel değerlendirmeler standardize edilmiş olundu. Dinlenme skoru, tüm segmentlerin skorlarının toplamının

yorumlanan segment sayısına bölünmesiyle elde edildi. Her segmentin skoru hesaplanırken iki farklı uzmanın skorlarının ortalaması alındı.

6.2. İSTATİSTİK

İstatistiksel analiz için Paired Samples T testi kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Veriler , ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İstatistikler, SPSS istatistik programı ile bilgisayar ortamında gerçekleştirildi.

6.3. SONUÇLAR

GİK infüzyonu sırasında ve sonrasında istenmeyen ciddi semptom ve hemodinamik değişiklikler gözlenmedi. 24 saatlik GİK infüzyonu sonrası LV EF'da önemli bir artış saptandı ($\%32 \pm 6$ ve $\%40 \pm 7$, $p=0,001$). Mitral kapak E/A oranında ($1,14 \pm 0,56$ ve $0,94 \pm 0,40$, $p > 0,05$), dt (260 ± 81 ve 243 ± 65 , $p > 0,05$) ve IVRT'de (98 ± 14 ve 99 ± 20 , $p > 0,05$) anlamlı değişiklik gözlenmedi. LVESV'de anlamlı azalma saptandı (107 ± 54 ve 96 ± 56 , $p < 0,05$) ve yine SV'de anlamlı artış gözlemlendi (49 ± 22 ve 60 ± 22 , $p=0,019$). 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi ve sonrası LV istirahat ekokardiyografi parametreleri tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi ve sonrası istirahat sol ventrikül ekokardiyografi parametreleri

	GİK infüzyonu öncesi	GİK infüzyonu sonrası	P
Peak E(cm/s)	0,71±0,21	0,70±0,16	AD
Peak A(cm/s)	0,68±0,18	0,81±0,21	<0,05
E/A	1,14±0,56	0,94±0,40	AD
M dt	260±81	243±65	AD
M (a)	373±60	359±52	AD
IVRT(ms)	98±14	99±20	AD
ET(ms)	278±38	250±32	AD
LVEDV	157±72	156±75	AD
LVESV	107±54	96±56	<0,05
EF%	32±6	40±7	<0,05
LVEDA	39±11	39±11	AD
LVESA	31±10	29±10	AD
SV	49±22	60±22	<0,05
LVGPI	0,34±0,20	0,44±0,20	AD

Kısaltmalar: GİK, glikoz-insülin-potasyum; E, peak mitral akım velositesi; A, atrial kontraksiyon sırasında mitral akım velositesi; E/A, peak mitral akım velositesi ile atrial kontraksiyon sırasındaki mitral akım velositesi oranı; M dt, mitral deselerasyon zamanı; M (a), izovolometrik gevşeme zamanı+izovolometrik kasılma zamanı+ejeksiyon zamanı; IVRT, izovolometrik gevşeme zamanı; ET, ejeksiyon zamanı; LVEDV, sol ventrikül diyastol sonu volüm; LVESV, sol ventrikül sistol sonu volüm; EF, ejeksiyon fraksiyonu; LVEDA, sol ventrikül diyastol sonu alan; LVESA, sol ventrikül sistol sonu alan; SV, atım volümü;; LVGPI, sol ventrikül global performans indeksi; AD, anlamlı değil.

Yine 24 saatlik GİK infüzyonu sonrası sağ ventrikül EF'da anlamlı artış saptandı (%52 ± 9 ve %59 ± 13, p=0,026). SV'de anlamlı artış oldu (13 ± 6 ve 17 ± 8, p=0,017). Triküspit kapak dt'da anlamlı azalma saptandı (240 ± 63 ve 205 ± 59, p<0,05). E/A'da anlamlı değişiklik olmadı (1,09 ± 0,28 ve 1,11 ± 0,25, p>0,05). 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi ve sonrası sağ ventrikül istirahat ekokardiyografi parametreleri tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi ve sonrası istirahat sağ ventrikül ekokardiyografi parametreleri

	GİK infüzyonu öncesi	GİK infüzyonu sonrası	P
Peak E(cm/s)	0,47±0,08	0,52±0,13	AD
Peak A(cm/s)	0,44±0,06	0,47±0,06	AD
E/A	1,09±0,28	1,11±0,25	AD
T dt	240±63	205±59	<0,05
T (a)	357±82	339±66	AD
ET(ms)	275±30	250±46	AD
RVEDV	26±14	29±13	<0,05
RVESV	13±9	12±8	AD
EF%	52±9	59±13	<0,05
RVEDA	11±4	12±4	<0,05
RVESA	7±3	7±3	AD
SV	13±6	17±8	<0,05
PAP	38±16	32±10	AD
RVGPI	0,31±0,28	0,37±0,22	AD

Kısaltmalar: T, triküspit; RV, sağ ventrikül; PAP, pulmoner arter basıncı

GİK öncesi basal duvar hareket skor indeksi, GİK infüzyonu sonrası anlamlı olarak azaldı ($1,55 \pm 0,31$ ve $1,31 \pm 0,22$, $p=0,007$). (tablo-3)

Tablo 3: 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi ve sonrası bazal duvar hareket skor indeksi

	GİK infüzyonu öncesi	GİK infüzyonu sonrası	P
DHSi	1,55±0,31	1,31±0,22	<0,05

Kısaltmalar: DHSi, duvar hareket skor indeksi

24 saatlik GİK infüzyonu öncesi bazal duvar hareket skor indeksi, düşük doz dobutamin stres ile anlamlı olarak azaldı ($1,55 \pm 0,31$ ve $1,42 \pm 0,20$, $p=0,072$). (tablo-4)

Tablo 4: 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi bazal ve düşük doz dobutamin stres ile duvar hareket skor indeksi

	GİK infüzyonu öncesi bazal	GİK infüzyonu öncesi DDDS	P
DHSİ	1,55±0,31	1,42±0,20	<0,05

Kısaltmalar: DDDS, düşük doz dobutamin stres

24 saatlik GİK infüzyonu sonrası bazal duvar hareket skor indeksi, düşük doz dobutamin stres ile anlamlı olarak azaldı ($1,31 \pm 0,22$ ve $1,18 \pm 0,14$, $p=0,002$). (tablo-5)

Tablo 5: 24 saatlik GİK infüzyonu sonrası bazal ve düşük doz dobutamin stres ile duvar hareket skor indeksi

	GİK infüzyonu sonrası bazal	GİK infüzyonu sonrası DDDS	P
DHSİ	1,31±0,22	1,18 ±0,14	<0,05

Yine 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi düşük doz dobutamin stres duvar hareket skor indeksi, GİK infüzyonu sonrası düşük doz dobutamin stres ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı saptandı ($1,42 \pm 0,20$ ve $1,31 \pm 0,22$, $p<0,001$). (tablo-6)

Tablo 6: 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi ve sonrası düşük doz dobutamin stres ile duvar hareket skor indeksi

	GİK öncesi 10 μ /kg/dak	GİK sonrası 10 μ /kg/dk	P
DHSİ	1,42±0,20	1,18±0,14	<0,05

24 saatlik GİK infüzyonu öncesi, Tc-99m sestamibi miyokard perfüzyon sintigrafisinden sonra hesaplanan dinlenme skoru, GİK infüzyonundan sonra anlamlı olarak azaldı ($15,07 \pm 2,9$ ve $12,64 \pm 3,2$ $p=0,006$) (tablo-7)

Tablo 7: 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi ve sonrası istirahat Tc-99m sestamibi ile saptanan dinlenme skoru

	GİK infüzyonu öncesi	GİK infüzyonu sonrası	P
DS	$15,07 \pm 2,9$	$12,64 \pm 3,2$	$<0,05$

Kısaltmalar: DS, dinlenme skoru

GİK öncesi istirahat ekokardiyografide; 118 (%61) normokinetik, 55 (%29) hipokinetik, 13 (%7) akinetik ve 6 (%3) diskinetik segment saptandı. 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi düşük doz dobutamin stres ekokardiyografi ile; 130 (%68) normokinetik, 45 (%23) hipokinetik, 13 (%7) akinetik ve 4 (%2) diskinetik segment saptandı. 24 saatlik GİK infüzyonu sonrası istirahat ekokardiyografide ise; 147 (%77) normokinetik, 32 (%17) hipokinetik, 11 (%6) akinetik ve 2 (%1) diskinetik segment saptandı. Viablite, GİK öncesi düşük doz dobutamin ile asinerjik segmentlerin 6 (%3)'sında, GİK infüzyonu sonrası bazal ekokardiyografide 26 (%13)'sında saptandı ($p=0,012$). Kalp hızında, 24 saatlik GİK infüzyonu öncesi ve sonrası anlamlı bir fark saptanmadı (80 ± 17 ve 87 ± 13 , $p>0,05$). GİK infüzyonu öncesi düşük doz dobutamin stres ekokardiyografi ile 2 hastada (%3) GİK infüzyonu ile 7 hastada (%13) viablite tespit edildi ($p=0,012$)

7.TARTIŞMA

GİK infüzyonunun, iskemik miyokard üzerindeki olumlu etkileri bilinmektedir. GİK infüzyonu ile yapılan çalışmalarda LV EF'nunun arttığı PCWP'nin düştüğü gösterilmiş (182-184), ayrıca GİK infüzyonu, sempatik aktiviteyi arttırıcı etkisine bağlı kalp hızını arttırması nedeniyle viabl dokuların gösterilmesinde de giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır (185). İskemik miyokarda viabl dokuları göstermek için stres testi olarak kullanılan GİK infüzyon çalışmalarında kalp hızı, akut fizyolojik hiperinsülineminin sempatik etkisi nedeniyle artmıştır (186-187). Bizim çalışmamızda, kalp hızında anlamlı bir artış saptayamadık. Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak uzun süreli GİK infüzyonu kullandık.(24 saat) Kalp hızının artmaması, akut fizyolojik hiperinsülinemiden ziyade uzun dönemde artmış kardiyak performans nedeniyle sempatik sistemin kompensatuar mekanizmalarla baskılanmasına bağlı olabilir. Hastalarımızda kalp hızı artmamasına rağmen GİK öncesi ve sonrası yapılan Tc-99m sestamibi ile GİK sonrası LV dinlenme skorunun azaldığını saptadık. Bu etki insülinin hemodinamik parametreleri etkilemeden endoteldeki nitrik oksit üzerine stimülatör etkisinden dolayı olabilir (188). GİK'in kalp hızını arttırmadan ekokardiyografik olarak LV duvar skor indeksini olumlu yönde azaltması sintigrafi ile karşılaştırılmasında doğrulanmıştır. Sintigrafi ile yaptığımız karşılaştırmada, GİK sonrası LV dinlenme skorunu anlamlı düzeyde düşük bulduk. (bkz. tablo-7)

GİK solüsyonunun viablite üzerine etkisine baktığımızda; GİK sonrası bulduğumuz viablite oranları, GİK öncesi dobutamin stres ekokardiyografi ile karşılaştırıldığında belirgin derecede artmıştı. Bu bulgular, miyokard viablitesinin glikoz sunumuna bağlı olduğunu göstermektedir.

GİK solüsyonu polarize bir ajan olarak, elektriki stabilizasyon ve metabolik destek sağlamaktadır (189). Kontraktıl fonksiyonlardaki bu artış, insülinin miyokardiyal dokular tarafından tutularak sarkoplazmik retikulum membranına bağlanır ve SR Ca-ATP'azı aktive ederek sağlamaktadır (190).

Daha önce yapılan çalışmalarda, GİK infüzyonunun PAP ve PCWP'nı düşürücü etkisinin olduğu bildirilmiştir (182-184). Çalışmamızda, pulmoner arter basınçlarında düşme eğilimi saptamakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptayamadık. Bu sonuçlar, çalışmaya aldığımız hastaların klinik özelliklerine bağlı olabilir.

GİK ile yapılan çalışmalarda sağ kalp sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda sağ ventrikül sistolik ve diyastolik parametrelerinde de olumlu etkiler saptadık.

Sonuç olarak; uzun dönem GİK infüzyonunun, iskemik kardiyomiyopati hastalarda sol ventrikül ile birlikte sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olumlu etkiler yaptığını saptadık. Ayrıca miyokardiyal viablite üzerinde de ekokardiyografik ve sintigrafik olumlu etkiler saptadık. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber GİK infüzyonu, sol ventrikül performansını arttırmada ve viabliteyi saptamada kullanılabilir.

8.ÖZET

İskemik kardiyomyopati hastalarda, miyokardiyal fibrozis ve iskemik fakat viabl miyokardiyum arasındaki fark klinik öneme sahiptir. Hiberne ve stunning miyokardiyum irrevesibl miyokardiyum (nekroz ve skar) ile karşılaştırıldığında pozitif inotropik bir rezerve sahiptir. Viablitenin kanıtı, revaskülarizasyondan sonra LV fonksiyonunun düzelmesiyle gösterilmiştir. Düşük doz dobutamin stres ekokardiyografi ve Tc-99m sestamibi ile miyokard perfüzyon sintigrafisi miyokardiyal viabiliteyi değerlendirmek için çok sık kullanılan iki metoddur.

Glikoz-insülin-potasyum solüsyonu ile iskemik bölgelerin kontraksiyonunun arttırıldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Glikoz, iskemi ve reperfüzyon sırasında miyokard için tercih edilen enerji kaynağıdır. GİK solüsyonu, iskeminin deneysel modellerinde ve klinik çalışmalarında iskemik hasarı sınırlandırmıştır. Glikoz tutulumu ve glikolitik ATP üretimi özellikle düşük koroner kan akımlı kalpte doku viablitesini saptamada önemlidir. GİK infüzyonunun yararlı etkileri kardiyak cerrahi sırasında ve miyokard infarktüsünün akut fazındaki hastalarda kanıtlanmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız, iskemik kardiyomyopati hastalarda miyokardiyal viablitenin saptanmasında 24 saatlik GİK infüzyonu sonrası ekokardiyografi ve düşük doz dobutamin stres ekokardiyografiyi karşılaştırmak ve uzun süreli GİK infüzyonu ile sağ ve sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlardaki düzelmeyi göstermekti. Çalışmaya 2003 yılı içinde kardiyoloji kliniğimize başvuran 9'u erkek, 5'i kadın toplam 14 hasta alındı. Hastaların tümünün EF'u $<40\%$ idi, yaşları 47-77 (ortalama 64 ± 8) yıl ve NYHA fonksiyonel sınıf $2,2\pm 0,4$ olup, çalışma kriterleri göz önüne alınarak çalışmaya dahil edildiler. Tüm hastalara, her litrede 300 gr glikoz, 50 Ü insülin ve 6 gr potasyum 24 saat için 1 ml/kg/saat infüzyon hızı ile verildi. 12 hastaya GİK infüzyonu öncesi ve sonrası istirahat ekokardiyografisi ile sistolik ve diyastolik parametreler çalışıldı ve düşük doz dobutamin stres ekokardiyografi ve 14 hastaya infüzyon öncesi ve sonrası Tc-99m sestamibi ile istirahat miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı.

Yapılan istatistiksel analiz sonucu uzun dönem GİK infüzyonu ile sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametrelerinde anlamlı düzelme saptandı ve GİK'in miyokardiyal viabilite üzerinde ekokardiyografik ve sintigrafik olumlu etkileri gözlemlendi.

Sonuç olarak; bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber GİK infüzyonu LV performansını arttırmada ve viabiliteyi saptamada kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: İskemik Kardiyomiyopati, Viabilite; Düşük Doz Dobutamin Stres Ekokardiyografi, Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi



9. SUMMARY

Differences between myocardial fibrosis and ischemic, but viable myocardium have clinical importance. Opposite of irreversible myocardium (necrosis and scarring), hibernating and stunning have positive inotropic reserve. Evidence of viability was shown that LV functions improving after revascularization. Low dose dobutamine stress echocardiography and myocardial perfusion scintigraphy with Tc-99m sestamibi are commonly used technique to assess myocardial viability.

Increasing of contraction in ischemic area was shown in some trials due to use of Glucose-Insulin-Potassium solution. Glucose is preferred by myocardium throughout ischemia. Solution of GIK diminished ischemia in experimental and clinical trials. Glucose uptake and production of glycolytic ATP are important to detect tissue viability especially in heart that has low coronary blood flow. Usefulness of GIK infusion has been shown in cardiac surgery and acute phase of myocardial infarction.

Our aim in this trial, first of all is to compare echocardiography after 24 hour GIK infusion and low dose dobutamine stress echocardiography and the second to show improving of systolic and diastolic functions in both ventricles after long time GIK infusion. Total 14 patients (9 men and 5 women) were enrolled in this trial throughout 2003. All of patients has low EF (<40%), their ages are between 47-77 years old (average 64 ± 8) and functional class is $2,2 \pm 0,4$ according to NYHA. In every liter 300 gr glucose, 50 U insulin and 6 gr potassium were given intravenously the rate of 1 ml/kg/hour. At 12 patients resting echocardiography and systolic and diastolic parameters were performed after and before GIK infusion and dobutamine stress echocardiography. Resting myocardial perfusion scintigraphy with Tc-99m sestamibi was performed at 14 patients.

Improving of systolic and diastolic functions in both ventricles was detected by using long time GIK infusion end of the statistical analysis. GIK had positive effects on viability either echocardiographic or scintigraphic parameters.

As a result of, GIK infusion can be performed for improving of LV performance and detection of myocardial viability although large trials are needed in this subject.

Key Words: Ischemic cardiomyopathy, Viability, Low dose dobutamine stress echocardiography, myocardial perfusion sintigraphy.



10.KAYNAKLAR

1. Burch GE, Giles TD, Colcolough HL: Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 79:291, 1970.
2. Manley JC, King JF, Zeff HJ, Johnson WD: The “ bad” left ventricle results of coronary surgery and effect on late survival. *J Thorac cardiovasc. Surg* 72:841-848, 1976.
3. Kron IL, Flanagan PL, Blackburne LH, et al: Coronary revascularization rather than cardiac transplantation for chronic ischemic cardiomyopathy. *Ann Surg* 210:348, 1989.
4. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al: Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: Comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 30:1451, 1997.
5. Gioia G, Powers J, Heo J, et al: Prognostic value of rest-redistribution tomographic thallium-201 imaging in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 75:759, 1995.
6. Chaudhry FA, Tauke JT Alessandrini RS, et al: Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 34:730, 1999.
7. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al: Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 34:163 1999.
8. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, et al: Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 92:3436, 1995.
9. Rahimtoola SH: The hibernating myocardium. *Am Heart J* 117:211-221, 1989.
10. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66:1146-1149, 1982.
11. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, et al : Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: new insights from the Study of Noninfarcted Collateral-Dependent Myocardium. *Circulation* 87:1513-1523, 1993.
12. Bonow RO: Identification of viable myocardium. *Circulation* 94:2674-2680, 1996.

13. Di Carli MF, Davidson M, Little R, et al: Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 73:527-533, 1994.
14. Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL, Kirsh M, Deeb GM, Schwaiger M: Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 20:559-565, 1992.
15. Lee KS, Marwick TH, Cook SA et al: Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction; relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 90:2687-2694, 1994.
16. Zafir N, Leppo JA, Reinhardt CP, Dahlberg ST: Thallium reinjection versus standard stress/delay redistribution imaging for prediction of cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 31:1280-1285, 1998.
17. Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, Oh JK, Zoghbi WA, Marwick TH: Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 32:921-926, 1998.
18. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al: Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 82:1629-1646, 1990.
19. Varnauskas E: Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 19:332-337, 1988.
20. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group: Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 311:1333-1339, 1984.
21. Bounous EP, Mark DB, Pollock BG, et al: Surgical survival benefits for coronary disease patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 78:1151-1157, 1998.
22. Meluzin J, Cerny J, Frelich M, et al: Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 32:912-920, 1998.
23. Pagano D, Townend J, Horton R, Littler W, Camici Pg, Bonser RS: Coronary artery bypass grafting for ischemic heart failure. The predictive value of quantitative PET for symptomatic and functional outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115:791-799, 1998.
24. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple W: Quantitative planar redistribution TI-201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary artery bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 86:1630-1641, 1993.

25. Pagano D, Camici PG, Bonser RS: Revascularisation for chronic heart failure: a valid option? *Eur J Heart Failure* 1:269-273, 1999.
26. Zeff HJ, Friedberg H, King JF, Manley JC, Huston JH, Johnson WD: Reappearance of anterior QRS forces after coronary bypass surgery; an electrovectorcardiographic study. *Am J Cardiol* 36:163-168, 1975.
27. Rahimtoola SH: A perspective on three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 72(suppl. V):123-135, 1985.
28. Chatterjee K, Swan HJC, Parmley WW et al: Influence of direct cardiac revascularization on left ventricular asynergy and function in patients with coronary heart disease. *Circulation* 47:276-286, 1973.
29. Stinson EB, Billingham ME: Correlative study of regional left ventricular histology and contractile function. *Am J Cardiol* 39:378-383, 1977.
30. Horn HR, Teicholz LE, Chon PE et al: Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: the epinephrine ventriculogram. *Circulation* 49:1063-1071, 1983.
31. Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL et al: Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 95:204-209, 1978.
32. Ross J: Myocardial perfusion-contraction matching: implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 83:1076-1083, 1991.
33. Rahimtoola SH: Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med* 50:75-86, 1999.
34. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA et al: Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 86:426-430, 1992.
35. Borgers M, Thone F, Wouters L et al: Structural correlates of regional myocardial dysfunction in patients with critical coronary artery stenosis: chronic hibernation? *Cardiovasc Pathol* 2:237-245, 1993.
36. Elsasser A, Schlepper M, Klovekorn AP et al: Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 96:2920-2931, 1997.
37. Schwarz ER, Schoendube FA, Kostin S et al: Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization. *J Am Coll Cardiol* 31:1018-1026, 1998.
38. Ausma J, Thone F, Dispersyn GD et al: Dedifferentiated cardiomyocytes from chronic hibernating myocardium are ischemia-tolerant. *Mol Cell Biochem* 186:159-168, 1998.
39. Willems IEMG, Arends JW, Daemen MJAP: Tenascin and fibronectin expression in healing human myocardial scars. *J Pathol* 179:321-325, 1996.

40. Schwarz ER, Schaper J, vom Dahl J et al: Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 27:1577-1585, 1996.
41. Matsuzaki M, Gallagher KP, Kemper WS et al: Sustained regional dysfunction produced by prolonged coronary stenosis: gradual recovery after reperfusion. *Circulation* 68:170-182, 1983.
42. Ausma J, Cleutjens J, Thone F et al: Chronic hibernating myocardium: interstitial changes. *Mol Cell Biochem* 147:35-42, 1995.
43. Chen C, Chen L, Fallon JT et al: Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion: a pig model of myocardial hibernation. *Circulation* 94:507-516, 1996.
44. Chen C, Ma L, Dyckman W et al: Left ventricular remodeling in myocardial hibernation. *Circulation* 96(Supp II):II-46-II-50, 1997.
45. Lai T, Fallon JT, Liu J et al: Reversibility and pathophysiological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium. *Cardiovasc Pathol* 9:323-335, 2000.
46. Chen C, Liu J, Hua D et al: Impact of delayed reperfusion of myocardial hibernation on myocardial ultrastructure and function and their recoveries after reperfusion in a pig model of myocardial hibernation. *Cardiovasc Pathol* 9:67-84, 2000.
47. Mills I, Fallon JT, Wrenn D et al: Adaptive responses of coronary circulation and myocardium to chronic reduction in perfusion pressure and flow. *Am J Physiol* 266:H566-H572, 1994.
48. Chen C, Ma L, Linfert DR et al: Myocardial cell death and apoptosis in hibernating myocardium. *J Am Coll Cardiol* 30:1407-1412, 1997.
49. Heusch G: Hibernating myocardium. *Physiol Rev* 78:1055-1085, 1998.
50. Lim H, Fallavollita JA, Hard R et al: Profound apoptosis-mediated regional myocyte loss and compensatory hypertrophy in pigs with hibernating myocardium. *Circulation* 100:2380-2386, 1999.
51. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al: Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: An NHLBI workshop. *Circulation* 97:1848-1867, 1998.
52. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ, Spyrou N, Camici PG: Efficacy of coronary angioplasty for the treatment of hibernating myocardium. *Heart* 82:210-216, 1999.
53. Kagiya T, Rocha-Singh KL, Honbo N, Karlner JS: Alpha 1 adrenoceptor mediated signal transduction in neonatal rat ventricular myocytes: effects of prolonged hypoxia and reoxygenation. *Cardiovasc Res* 25(7):609-616, 1991.
54. Camici PG, Wijns W, Borgers M, et al: Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium). *Circulation* 96:3205-3214, 1997.

55. Maes A, Flameng W, Nuyts L, et al: Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium: correlation with PET findings. *Circulation* 90:735-745, 1994.
56. vom Dahl J, Eitzman DT, Al-Aouar ZR, et al: Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation* 90:2356-2366, 1994.
57. Wijns W, Vatner SF, Camici PG: Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 339:173-181, 1998.
58. Bolli R, Marban E: Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 79:609-634, 1999.
59. Shen YT, Vatner SF: Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs: Hibernation versus stunning? *Circ Res* 76:479-488, 1995.
60. Meissner A, Morgan JP: Contractile dysfunction and abnormal Ca^{+2} modulation during postischemic reperfusion in rat heart. *Am J Physiol* 268: H100-H111, 1995.
61. Du Toit E, Opie LH: Modulation of severity of reperfusion stunning in the isolated rat heart by agents altering calcium flux at onset of reperfusion. *Circ Res* 70: 960-967, 1992.
62. Du Toit E, Opie LH: Role for the Na/H exchanger in reperfusion stunning in isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 22:877-883, 1993.
63. Nakamura K, Kusuoka H, Ambrosio G, et al: Glycolysis is necessary to preserve myocardial Ca homeostasis during β -adrenergic stimulation. *Am J Physiol* 264: H670-H678, 1993.
64. Sabri A, Byron KL, Samarel AM, et al: Hydrogen peroxide activates mitogen-activated protein kinases and Na^+ - H^+ Exchange in neonatal rat cardiac myocytes. *Circ Res* 82:1053-1062, 1998.
65. Brunner F, Opie LH: Role of endothelin-A receptors in ischemic contracture and reperfusion injury. *Circulation* 97: 391-398, 1998.
66. Rogers TB, Lokuta AJ: Angiotensin-II signal transduction pathways in the cardiovascular system. *Trends Cardiovasc Med* 4: 110-116, 1994.
67. Brunner F, Du Toit EF, Opie LH: Endothelin release during ischaemia and reperfusion of isolated perfused rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 24:1291-1305, 1993.
68. Woodcock EA, Matkovich SJ, Binah O: Ins(1,4,5)P3 and cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res* 40:251-256, 1998.
69. Yang BC, Phillips MI, Zhang YC, et al: Critical role of AT1 receptor expression after ischemia/reperfusion in isolated rat hearts: Beneficial effect of antisense oligodeoxynucleotides directed at AT1 receptor mRNA. *Circ Res* 83:552-559, 1998.

70. Gao WD, Atar D, Backx PH, et al: Relationship between intracellular calcium and contractile force in stunned myocardium: Direct evidence for decreased myofilament responsiveness and altered diastolic function in intact ventricular muscle. *Circ Res* 76:1036-1048, 1995.
71. Du Toit EF, Opie LH: Antiarrhythmic properties of specific inhibitors of sarcoplasmic reticulum calcium ATPase in the isolated perfused rat heart after coronary artery ligation. *J Am Coll Cardiol* 23:1505-1510, 1994.
72. von Harsdorf R, Li P-F, Dietz R: Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 99:2934-2941, 1999.
73. Perez NG, Gao WD, Marban E: Novel myofilament Ca^{2+} -sensitizing property of xanthine oxidase inhibitors. *Circ Res* 83:423-430, 1998.
74. Meldrum DR, Meng X, Dinarello CA, et al: Human myocardial tissue TNF- α expression following acute global ischemia in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 30:1683-1689, 1998.
75. Goldhaber JL, Kim KH, Natterson PD, et al: Effects of TNF- α on $[Ca^{2+}]_i$ and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol* 271:H1449-H1455, 1996.
76. Opie LH: Chronic stunning: A new switch in thought. *Basic Res Cardiol* 90:303-304, 1995.
77. Sheiban I, Tonni S, Chizzoni A, et al: Recovery of left ventricular function following early reperfusion in acute myocardial infarction: A potential role for the calcium antagonist nisoldipine. *Cardiovasc Drugs Ther* 11:5-16, 1997.
78. Shen YT, Vatner SF: Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. Hibernation versus stunning. *Circ Res* 76:479-488, 1995.
79. Camici PG, Rimoldi O: Myocardial hibernation vs. repetitive stunning in patients. *Cardiol Rev* 7:39-43, 1999.
80. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia. *Circulation* 74:1124-1136, 1986.
81. Midwall J, Ambrose J, Pichard A: Angina pectoris before and after myocardial infarction. *Chest* 681-686, 1982.
82. Matsuda M, Matsuda Y, Ogawa H: Angina pectoris before and during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 55:1255-1258, 1985.
83. Shiki K, Hearse DJ: Preconditioning of ischemic myocardium: Reperfusion-induced arrhythmias. *Am J Physiol* 253:H1470-H1476, 1987.
84. Kobayashi Y, Miazaki S, Itoh A: Previous angina reduces in-hospital death in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 81:117-122, 1998.

85. Li Y, Whittaker P, Kloner RA: The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. *Am Heart J* 123:346-353, 1992
86. Lawson CS, Downey JM: Preconditioning: State of the art myocardial protection. *Cardiovasc Res* 27:542-550, 1993.
87. Reimer KA, Murry CE, Jennings RB: Cardiac adaptation to ischemia. Ischemic preconditioning increases myocardial tolerance to subsequent ischemic episodes. *Circulation* 82:2266-2268, 1990.
88. Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR: Preinfarction angina as a more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 334:7-12, 1996.
89. Jennings RB: Preconditioning with ischemia: Stunning and Hibernation in the Heart. Venice: Canal Pres; p.108-110, 1995.
90. Currie RW, Tonguay RM, Kingma JG: Heat-Shock response and limitation of tissue necrosis during occlusion /reperfusion in rabbit hearts. *Circulation* 87:963-973, 1993.
91. Sung J, Tang X, Knowlton AA: Late preconditioning against myocardial stunning. *J Clin Invest* 95:388-403, 1995.
92. Marber MS, Latchman DS, Walker M: Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 88:1264-1272, 1993.
93. Tenckhoff B, Lalue M, Stangl K: Release of inducible human heat shock protein 72 in acute myocardial infarction depends on preceding angina. *Circulation* 94(Suppl): 1-184, 1996.
94. Seiler C, Billinger M: Adenosine-induced preconditioning of human myocardium? *Circulation* 98:824-825, 1998.
95. Li Y, Kloner RA: The cardioprotective effects of ischemic preconditioning are not mediated by adenosine receptors in rat hearts. *Circulation* 87:1642-1648, 1993.
96. Mizumura T, Nithipaticom K, Gross G: Bimakalim an ATP-sensitive potassium channel opener, mimic the effect of ischemic preconditioning to reduce infarct size, adenosine release, and neutrophil function in dog. *Circulation* 95:1236-1245, 1995.
97. Migrino RQ, Moliterno DJ, Topol EJ: Preinfarction angina. *New Engl J Med* 335:59-60, 1996
98. Baxter GF, Walker DM: Myocardial ischemic preconditioning. *Current Medical Literature* 1:35-40, 1999.
99. Zucchi R: Mechanism of ischemic preconditioning. *Circulation* 93:200-201, 1996.

100. Birnbaum Y, Kloner RA: Percutaneous transluminal coronary angioplasty as a model of ischemic preconditioning and preconditioning-mimetic drugs. *J Am Coll Cardiol* 33:1036-1039, 1999.
101. Alles A, Alley K, Barrett JC, et al: Apoptosis: A general comment. *FASEB J* 5:2127-2128, 1991.
102. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239-257, 1972.
103. Searler J, Kerr JFR, Bishop CJ: Necrosis and apoptosis: Distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Ann* 17:229-259, 1982.
104. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, Denton M, Winberg JM, Venkatachalam MA: Apoptosis: Definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am J Med* 107:489-506, 1999.
105. Park DS, Stefanis L, Greene LA: Ordering the multiple pathways of apoptosis. *Trends Cardiovasc Med* 7:294-301, 1997.
106. McCarthy NJ, Evan GI: Methods for detecting and quantifying apoptosis. *Curr Top Dev Biol* 36:259-278, 1998.
107. Charriaut-Marlangue C, Ben-Ari Y: A cautionary note on the use of the TUNEL stain to determine apoptosis. *Neuroreport* 7:61-64, 1995.
108. van Herde WL, Robert-Offerman S, Dumont E, et al: Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V. *Cardiovasc Res* 45:549-559, 2000.
109. Fadok VA, Savill JS, Haslet C, et al: Different populations of macrophages use either the vitronectin receptor or the phosphatidylserine receptor to recognize and remove apoptotic cells. *J Immunol* 149:4029-4035, 1992.
110. Fox JC, Patel VV: Apoptosis and cardiovascular system. *ACC Curr J Rev* 7:13-15, 1998.
111. James TN: Apoptosis in cardiac disease. *Am J Med* 107:606-620, 1999.
112. James TN, Alperin JB: Apoptotic myocardial degeneration in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Apoptosis* 2:384-394, 1997.
113. Fliss H, Gattinger D: Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circ Res* 79:949-956, 1996.
114. Lyn D, Liu X, Bennet NA, Emmett NL: Gene expression profile in mouse myocardium after ischemia. *Physiol Genomics* 2:93-100, 2000.
115. Gottlieb RA, Gruol DL, Zhu JY, Engler RL: Preconditioning in rabbit cardiomyocyte. Role of pH, vascular proton ATPase, and apoptosis. *J Clin Invest* 97:2391-2398, 1996.

116. Piot CA, Padmanaban D, Ursell PC, et al: Ischemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo. *Circulation* 96:1598-1604, 1997.
117. James TN: The variable morphological coexistence of apoptosis and necrosis in human myocardial infarction: significance for understanding its pathogenesis, clinical course, diagnosis and prognosis. *Cor Artery Dis* 9:291-307, 1998.
118. Kajstura J, Cheng W, Reis K, et al: Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Investig* 74:86-107, 1996.
119. Feuerstein G, Ruffolo RR, Yue T: Apoptosis and heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 7:249-255, 1997.
120. Ferrari R: Tumor necrosis factor in CHF: A double facet cytokine. *Cardiovasc Res* 37:554-559, 1998.
121. Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene M, et al: TI-201 for medical use: II. Biologic behavior. *J Nucl Med* 16:156, 1975.
122. Angello DA, Wilson RA, Palac RT: Effect of eating on thallium-201 myocardial redistribution after myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 60(7):528-533, 1987.
123. Gutman J, Berman DS, Freeman M, et al: Time to completed redistribution of thallium-201 in exercise myocardial scintigraphy. Relationship to the degree of coronary artery stenosis. *Am Heart J* 106(5 pt 1):989-995, 1983.
124. Leppo JA, Meerdink DJ: Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium. *Circ Res* 65(3):632-639, 1989.
125. Dilsizian V, Smeltzer WR, Freedman NM, et al: Thallium reinjection after stress-redistribution imaging: Does 24 hour delayed imaging after reinjection enhance detection of viable myocardium? *Circulation* 83(4):1247-1255, 1991.
126. Basu S, Senior R, Raval U, et al: Superiority of nitrate-enhanced TI-201 over conventional redistribution TI-201 imaging for prognostic evaluation after myocardial infarction and thrombolysis. *Circulation* 96(9):2932-2937, 1997.
127. Berman DS, Kiat H, Maddahi J: The new Tc-99m myocardial perfusion imaging agents: Tc-99m sestamibi and Tc-99m teboroxime. *Circulation* 84(3 suppl):17-21, 1991.
128. Taillefer R, Gagnon A, Laflamme L, et al: Same day injections of Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile (hexamibi) for myocardial tomographic imaging: Comparison between rest-stress and stress-rest injection sequences. *Eur J Nucl Med* 15(3):113-117, 1989.
129. Marzullo P, Parodi O, Reisenhofer B, et al: Value of rest thallium-201/technetium-99m sestamibi scans and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol* 71(2):166-172, 1993.

130. Berman DS, Kiat H, Van Train K, et al: Technetium-99m sestamibi in the assessment of chronic coronary artery disease. *Semin Nucl Med* 21(3):190-212, 1991.
131. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al: Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: A basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 26(3):639-647, 1995.
132. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al: Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 93(5):905-914, 1996.
133. Picano E, Marini C, Pireli S, et al: Safety of intravenous high dose dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 70:252-258, 1992.
134. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, et al: Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: Results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 23:384-389, 1994.
135. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, et al: Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. *Am J Cardiol* 53(6):764-769, 1984.
136. Hendel RC, Chaudhry FA, Bonow RO: Myocardial viability. *Curr Probl Cardiol* 21:145, 1996.
137. Kiat H, Berman DS, Maddahi J, et al: Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: an accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 12:1456-1463, 1988.
138. Flamm SD, Taki J, Moore R, et al: Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. *Circulation* 81:1550-1559, 1990.
139. Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, et al: Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 67:1311-1318, 1991.
140. Mason JR, Palac RT, Freeman ML, et al: Thallium scintigraphy during dobutamine infusion: nonexercise-dependent screening test for coronary disease. *Am Heart J* 107:481-485, 1984.
141. Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, et al: Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 58:1167-1172, 1986.
142. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, et al: Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 83:1605-1614, 1991.
143. Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM: Dobutamine stress echocardiography for detection and assesment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 19:1203-1211, 1992.

144. Weissman NJ, Nidorf SM, Guerrero JL, et al: Optimal stage duration in dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 25:605-609, 1995.
145. Picano E, Pingitore A, Conti U, et al: Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dipyridamole echocardiography. *Eur Heart J* 14:1216-1222, 1993.
146. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, et al: Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 35:477-484, 2000.
147. Bourdillon PDV, Broderick TM, Sawada SG, et al: Regional wall motion index for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: Comparison with global wall motion index. *J Am Soc Echocardiog* 2:398-407, 1989.
148. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, et al: Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 31:1040, 1998.
149. Dendale PA, Franken PR, Waldman GJ, et al: Low-dosage dobutamine magnetic resonance imaging as an alternative to echocardiography in the detection of viable myocardium after acute infarction. *Am Heart J* 130:134, 1995.
150. van der Wall EE, Bax JJ: Current clinical relevance of cardiovascular magnetic resonance and its relationship to nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 6:462, 1999.
151. Bear FM, Voth E, LaRosse K, et al: Comparison of dobutamine transesophageal echocardiography and dobutamine magnetic resonance imaging for detection of residual myocardial viability. *Am J Cardiol* 78:415, 1996.
152. Opie LH: Myocardial ischemia: Metabolic pathways and implications of increased glycolysis. *Cardiol Drugs Ther* 4:777-790, 1990.
153. Schön HR, Schelbert HR, Najafi A, et al: C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography: II. Kinetics of C-11 palmitic acid in acutely ischemic myocardium. *Am Heart J* 103:548-561, 1982.
154. Schelbert HR, Phelps ME, Selin C, et al: Regional myocardial ischemia assessed by 18 fluoro-2-deoxyglucose and positron emission computed tomography. In: Kreuzer H, Parmley W, Rentrop P, Heiss H, eds. *Quantification of Myocardial Ischemia*. Vol I. New York: Gehard Witzstrock Publishing House ;437-447, 1980.
155. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al: Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *New Engl J Med* 314:884-888, 1986.
156. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al: Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 64:860-865, 1989.

157. Neely JR, Morgan HE: Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Annu Rev Physiol* 36:413-459, 1974.
158. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, et al: Regulation of fatty acid oxidation in mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1213:263-276, 1994.
159. Wisneski JA, Stanley WC, Neese RA, et al: Effects of acute hyperglycaemia on myocardial glycolytic activity in humans. *J Clin Invest* 85:1648-1656, 1990.
160. Lopaschuk GD, Stanley WC: Glucose metabolism in the ischaemic heart. *Circulation* 95: 313-315, 1997.
161. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, et al: Cardiac efficiency is improved after ischaemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res* 79:940-948, 1996.
162. Liedtke AJ, DeMaison L, Eggelston AM, et al: Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res* 62:535-542, 1988.
163. Benzi RH, Lerch R: Dissociation between contractile function and oxidative metabolism in post-ischaemic myocardium. *Circ Res* 71:567-576, 1992
164. Liu B, el Alaoui-Talibi Z, Clanachan AS, et al: Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVO₂ during reperfusion of ischaemic hearts. *Am J Physiol* 270:H72-H80, 1996.
165. Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, et al: Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspension. *Circ Res* 68:466-481, 1991.
166. Opie LH: Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 36:938-953, 1975.
167. Oliver MF, Opie LH: Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 343:155-158, 1994
168. Apstein CS, Gravino FN, Haudenschild CC: Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocardium: effects on contractile function, diastolic compliance, metabolism and ultrastructure during ischemia and reperfusion. *Circ Res* 52:515-526, 1983.
169. Saupe KW, Eberli FR, Ingwall JS, et al: Energetic and functional responses of hibernating hearts to inotropic stimulation and increased glycolytic substrates. *Circulation* 96(suppl I):1627, 1997.
170. Weiss JN, Lamp ST: Glycolysis preferentially inhibits ATP-sensitive K⁺ channels in isolated guinea pig cardiac myocytes. *Science* 238:67-69, 1987.

171. Jeremy RW, Koretsune Y, Marban E, et al: Relation between glycolysis and calcium homeostasis in post-ischemia myocardium. *Circ Res* 70:1180-1190, 1992.
172. Xu KY, Zweier JL, Becker LC: Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmicreticulum Ca²⁺ transport. *Circ Res* 77:88-97, 1995.
173. Weiss JN, Lamp ST: Cardiac ATP-sensitive K⁺ channels evidence for preferential regulation by glycolysis. *J Gen Physiol* 94:911-935, 1989.
174. Hess ML, Okave E, Poland J, et al: Glucose, insulin, potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion: a new proposed mechanism by the scavenging of free radicals. *J Cardiovasc Pharmacol* 5:35-43, 1983.
175. Depre C, Vanoverschelde JL, Melin JA, et al: Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 268:H1264-H1275, 1995.
176. Oldfield GS, Commerford PJ, Opie LH: Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:874-878, 1986.
177. Taegtmeyer H, Goodwin GW, Doenst T, et al: Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart. *Am J Cardiol* 80:3A-10A, 1997.
178. Lopaschuk GD: Alteration in fatty acid oxidation during reperfusion of the heart after myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 80:11A-16A, 1997.
179. Kobayashi K, Neely JR. Effects of ischemia and reperfusion on pyruvate dehydrogenase activity in isolated rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 15:359-367, 1983.
180. Moore RD: Effects of insulin upon ion transport. *Biochim Biophys Acta* 737:1-49, 1983
181. Gupta MP, Makino N, Khatter K, et al: Stimulation of Na⁺/Ca²⁺ Exchange in heart sarcolemma by insulin. *Life Sci* 39:1077-1083; 1986.
182. Alan S, Ulgen MS, et al: Long-term glucose insulin potassium infusion improves systolic and diastolic fonction in patients with chronic ischaemic cardiomyopathy. *Swiss Med Wkly* 133:419-422, 2003.
183. Whitlow PI, Rogers WJ, Smith LR, et al: Enhancement of left ventricular function by glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 49:811-820, 1982.
184. Maroko PR, Libby P, Sobel BE, et al: Effect of glucose-insulin- potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 45:1160-1175, 1972.
185. Taegtmeyer H: Energy metabolism of the heart: From basic concepts to clinical application. *Curr Probl Cardiol* 19: 62-113, 1994.

186. Scherrer U, Volleweider P, Randin D, et al: Suppression of insulin induced sympathetic activation and vasodilatation by dexamethason in humans. *Circulation* 88:388-394,1993.
187. Randin U, Vollenweider P, Tappy L, et al: Suppression of alcohol induced hypertension by dexamethason. *N Engl J Med* 332:1733-1737, 1995.
188. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Chourcair WK, et al: Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 100:820-825, 1999.
189. Cottin Y, Lhuillier I, Gilson L, et al: Glucose insulin potassium infusion improves systolic function in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 4:181-184, 2002.
190. Xu KY, Zweier JL, Becker LC: Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} transport. *J Pharmacol Exp Ther* 249:623-630, 1989.

