

T1519



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Başkan : Prof.Dr.Filiz ERSEL TÜZÜNER

+

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE PRİMER PERKÜTAN
GİRİŞİME EK OLARAK VERİLEN GLUKOZ - İNSÜLİN -
POTASYUM TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

1519

Dr. Ekrem YANIK

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

Tez Yöneticisi : Prof.Dr. Filiz ERSEL TÜZÜNER

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2003

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
2. GENEL BİLGİLER	3 - 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26 - 28
-Hastalar	26
-GİK Uygulama Yöntemi	26
-Elektrokardiyografik Değerlendirme	27
-Perkütan Revaskularizasyon Yöntemi	27
-Ekokardiyografik Değerlendirme	27
-Sintigrafik Değerlendirme	28
4. BULGULAR	29 - 41
-Demografik Özellikler	29
-EKG Analizi	30
-Biyokimyasal Analiz	34
-Ekokardiyografik Analiz	37
-Sintigrafik Analiz	41
5. TARTIŞMA	42 - 48
6. ÖZET	49 - 50
7. KAYNAKÇA	51 - 57

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Tedavi öncesi EKG parametrelerinin karşılaştırılması	32
Şekil 2. Tedavi sonrası 1. saatte ST segment yüksekliklerinin karşılaştırılması	32
Şekil 3. Tedavi sonrası 6. saatte ST segment yüksekliklerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4. Troponin düzeylerinin karşılaştırılması	35
Şekil 5. Total Kreatin kinaz (CK-total) düzeylerinin karşılaştırılması	35
Şekil 6. Kreatin kinaz – MB düzeylerinin karşılaştırılması	36
Şekil 7. Birinci hafta sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması	38
Şekil 8. Sekizinci hafta GİK tedavisinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi	39
Şekil 9. GİK grubunda sintigrafisi yapılabilen 34 hastanın MPS sonuçları	40
Şekil 10. GİK grubunda canlı doku örneği gösteren hasta sayısı	41

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	30
Tablo 2. EKG'de ST segment yüksekliğinin regresyonuna GİK tedavisinin etkisi	31
Tablo 3. Çalışma gruplarının kardiyak marker ve enzim düzeyleri	34
Tablo 4. GİK grubunda biyokimyasal bulguların ST segment regresyonuna göre değerlendirilmesi	37
Tablo 5. Ekokardiyografik değerlendirme bulguları	37

GİRİŞ VE AMAÇ

Tanı ve tedavideki büyük gelişmelere rağmen akut miyokard infarktüsü hala en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Amerikan Kalp Cemiyeti'nin kayıtlarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1.5 milyon hasta akut miyokard infarktüsü ile karşılaşmakta ve bunların yaklaşık 1/3'ü ölümlerle sonuçlanmaktadır. Ölümün yaklaşık yarısı ilk bir saat içinde ve çoğu henüz tıbbi yardım almadan oluşmaktadır.

Akut miyokard infarktüsü tedavisinde son 40 yılda prognozu belirgin olarak etkileyen büyük gelişmeler sağlanmıştır. Koroner bakım ünitelerinin kurulması ve ölümcül aritmilerin hızlı ve etkin tedavisinin gerçekleştirilmesi ile başlayan ve daha çok komplikasyonların önlenmesine yönelik olan akut miyokard infarktüsü tedavisi, daha sonra miyokard canlılığının kurtarılması ve korunması yönünde gelişmiştir. Erken asetilsalisilik asid ve intravenöz beta bloker ilaçların kullanılması, trombolitik tedavilerin geliştirilmesi, primer perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemleri ve uzun dönemde sol ventrikülün yeniden şekillenmesini önleyen anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı mortalite azalmasındaki önemli gelişmeleri oluşturmuştur. Akut miyokard infarktüsünün günümüzdeki başlıca tedavi ilkesi miyokard nekroz alanını sınırlandırmak ve sol ventrikül fonksiyonlarını korumaktır.

İskemik miyokardın reperfüzyonu, miyokard canlılığının (viabilitenin) korunması ve kontraktıl fonksiyonun yeniden kazanılması için şarttır. Bununla birlikte gerek trombolitik tedavi gerekse primer perkütan girişimsel tedaviler ile reperfüzyonun sağlanması her zaman dokuda fonksiyonel iyileşme ile sonlanmamaktadır. Hatta bazı durumlarda reperfüzyon daha ileri hasara (reperfüzyon zedelenmesi) ve miyokard metabolizmasının daha da bozulmasına neden olabilmektedir. Esasında miyokardiyal iskemi miyokardiyuma yetersiz kan sunumunun metabolik bir sonucudur. Bu nedenlerle miyokard iskemisini miyokard metabolizmasının bir hastalığı olarak düşünme eğilimi doğmuştur.

İskemik miyokardın canlılığını koruması ve reperfüzyon sırasında iyileşmenin hızlandırılması ile ilgili laboratuvar incelemeleri, büyük oranda enerji metabolizmasının ara yolları üzerinde yoğunlaşmıştır. Anjinanın ve miyokard infarktüsünün klinik tedavisinde metabolik tedavilerin uygulanması genel olarak ikinci planda kalmıştır. Kalp aerobik bir organdır ve normal koşullar altında enerjisinin %60-90'ını serbest yağ asitlerinin beta

oksidasyonundan sağlamaktadır(1,2). Glukoz, enerji kaynağı olarak genellikle iskemi gibi anaerobik şartlar ortaya çıktığında kullanılır İskemik ve reperfüze miyokard, yakıt dengesinin yağ asidi oksidasyonundan karbohidratlara doğru kaymasından yarar görür(3). Anaerobik glikolizin iskemik miyokardı destekleme yeteneği günümüze kadar yeterince ortaya konmuştur(4). Fakat kan akımı kısıtlanmış miyokard dokusunda glukoz oksidasyonunun yağ asidi oksidasyonundan daha yararlı olduğu son yıllarda anlaşılmıştır(5). Zira glukoz oksidasyonunda; kullanılan oksijen molekülü başına üretilen ATP daha fazladır. Bu gerçek büyük olasılıkla metabolik tedavilere değer verenlerin dayandıkları en önemli nokta olmuştur. Ancak glikolizi hızlandırmaksızın karbohidrat oksidasyonunun artırılması ve yağ asidi oksidasyonunun azaltılmasının iskemik ve reperfüze miyokard için yararlı olduğu yönündeki bulguların artmasına rağmen, bu metabolik protokollerle ilgili klinik çalışmalar hala sınırlıdır.

Glukoz-insülin-potasyum (GİK) solüsyonunun akut miyokard infarktüsünde destek tedavisi olarak kullanılması, kardiyak substrat kullanımının denenmesi yönündeki yaklaşımların ilk örneklerinden biridir. Bu yaklaşımın primer amacı iskemik miyokard içindeki yüksek fosfatlı enerji depolarının korunmasıdır(6). Bunun yanısıra akut miyokard infarktüsünün erken döneminde yağ dokusundan yağ asidi salınımını azaltarak hasarlı miyokard hücrelerinin hücre zarlarının maruz kaldığı direkt toksisiteyi önleyici yaklaşımın, ventriküler aritmileri azalttığı ve ventrikül performansını düzelttiği bildirilmiştir. Reperfüzyon tedavilerine ek olarak reperfüzyon zedelenmesinin azalması ve iskemik metabolizmanın normal hale döndürülmesinin hızlanması için; hücre içi glukoz kullanımını artıran ve hücre zarı zedelenmesini azaltan GİK tedavisinin verilmesi rasyonel bir kombinasyon oluşturmaktadır. Literatür değerlendirilmesinde glukoz insülin potasyum tedavisinin trombolitik tedavi ile birlikte kullanılmasını değerlendiren sadece bir çalışma bulunmakta, primer perkütan koroner revaskülarizasyon ile birlikte kullanımına ilişkin çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı primer perkütan koroner revaskülarizasyon yapılan akut miyokard infarktüsü olgularında ek olarak verilen metabolik destek tedavisinin etkilerini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

Son 30 yıl içinde tanı ve tedavi şekillerinde büyük ilerlemeler olmasına rağmen akut miyokard infarktüsü halen önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Modern bir epidemi olarak kendini göstermesinin sebepleri; daha uzun yaşam, kırmızı ete dayalı yüksek yağlı diyetlerin tüketiminin artması ve azalmış egzersiz seviyesidir. Koroner yoğun bakım ünitelerinin olmadığı dönemde akut miyokard infarktüsüne bağlı kısa dönem mortalite %30 iken, bu ünitelerin kurulması ile oran %15'e gerilemiştir. Trombolitik tedavi/PTCA ve aspirin kullanımı ile günümüzde bu oran %6,5'a kadar azaltılabilmektedir. Ek olarak beta adrenerjik blokerlerin, ACE inhibitörlerinin ve nitratların yaygın olarak kullanılmaya başlanması mortalitedeki azalma ile yakından ilgilidir.

Akut miyokard infarktüsü etyolojisinde hemen daima koroner arter lümenini daraltan ya da daraltmayan aterosklerotik bir plak mevcuttur. En sık sebep (%90) bu plakta rüptür, çatlak yada ülserasyon sonucu lümeni tamamen tıkayan akut trombüs gelişimidir. Diğer sebepler koroner arter spazmı (%5), geçici trombosit agregasyonu, plak içine kanama ve aterosklerotik plağın progresyonudur.

Fizyopatoloji:

Akut miyokard infarktüsü epikardiyal 3 ana koroner arter veya dallarından birinin total oklüzyonu sonucu gelişen segmental bir hastalıktır. Patolojik anlamda ise uzamış miyokard iskemisi sonucu oluşan kardiyak miyosit kaybı olarak tanımlanır. Uzamış miyokard iskemisinin nedeni hemen daima koroner arterdeki aterosklerotik bir plağın yırtılması ve üzerinde gelişen koroner trombüsün lümeni tıkamasıdır. Tıkanmaya yerel vazospazm da katkıda bulunur. Artık plak rüptüründe ve miyokard infarktüsünde asıl önemli olanın, lezyonun darlık derecesinden çok biyolojik durumu olduğu ortaya çıkmıştır. Tıkanma sonucu o bölgede dolaşım durarak oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki denge bozulur. Kasılma gücünde azalma, kan akımının durmasını takiben bir kaç saniye içinde ortaya çıkar ve başlangıçta sadece tutulan segmentle sınırlıdır. Olay genelde endokarddan başlayıp epikarda doğru yayılır. Sonuçta meydana gelen miyokard iskemisi, yeterince uzun sürer ise hücre ölümü gelişir. Nekrozun başlaması bazı hayvan modellerinde 15 dakika gibi kısa bir sürede olabilir de genellikle 4-6 saati bulmaktadır. Fakat miyokardın kurtarılması adına en fazla yarar ilk 1-2 saatte kan akımının sağlanması ile elde edilir. Ancak koroner

kan akımının 4-6 saat içinde düzeltilmesi de nekrozun yayılmasını önlemektedir. Miyokard perfüzyonu ne kadar erken sağlanır ise kurtarılan miyokard dokusu da o kadar fazla olmaktadır.

Nekrozun ortaya çıkış süresi kollaterallerin varlığına, koroner oklüzyonun sürekli veya geçici oluşuna ve miyositlerin iskemiye dayanıklılığına bağlıdır. Bazen yavaş ilerleyen aterosklerotik plak uzun süre zarfında zengin kollaterallerin gelişmesine imkan vererek koroner arterde tam tıkanmaya rağmen infarktüse yani nekroza sebep olmaz. Nekroze olma tehlikesi taşıyan doku yüzdesi kollateral akım ile bağlantılıdır; bu akım oldukça değişken olup belirlenmesi güçtür. Eğer hücre ölümünden evvel herhangi bir şekilde kan akımı sağlanır ise uzamış kontraktilite sorunu (stunning) oluşabilir. Koroner oklüzyondan önce oluşan iskemik epizodlar miyokard hücrelerinin hayatta kalabilirliğini olumlu yönde etkiler (İskemik preconditioning).

Miyokardda infarktüs sonrası oluşan histopatolojik değişiklikler tipik iskemik koagülasyon nekrozu ve sonrasında gelişen fibröz dokudur. Rutin ışık mikroskobu incelemelerinde ilk 4-8 saat içinde koagülasyon nekrozu görülemez. Bazı kesitlerde miyokard liflerinin ödem sıvısı ile ayrıldığı farkedilebilir.

Miyokard infarktüsü patolojik olarak 3 dönemde ele alınabilir:

1. Akut miyokard infarktüsü: İnfarktüsün 6. saat-7. günleri arasındaki dönemdir. Mikroskopide polimorf nüveli nötrofiller (PMN) hakimdir. 8-12'nci saatler arasında koagülasyon nekrozu başlar. 3-7'nci günler arasında hücrelerde dağılma başlar (disintegrasyon). Makrofajlar toplanarak rezorbsiyona katkıda bulunurlar. İnfarkt sınırında ise fibrovasküler reaksiyon oluşmaya başlamıştır.
2. İyileşmekte olan miyokard infarktüsü: İnfarktüsün 7-28'nci günleri arasındaki dönemdir. Bu dönemde PMN lökositler yoktur, mononükleer hücreler ve fibroblastlar sahneye hakimdir. 10'ncu günden sonra nekroz tam oturur ve fibrovasküler reaksiyon kenarlarda belirginleşir.
3. İyileşmiş miyokard infarktüsü: İnfarktüsün 29. gününden sonraki dönemdir. Hücre infiltrasyonun tamamen ortadan kalktığı ve yerini skar dokusunun aldığı dönemdir. Genellikle 5-6 hafta veya daha fazla devam eder.

Bu süreçte ortaya çıkan spontan veya indüklenmiş reperfüzyon, bu net ayrımı ortadan kaldırmaktadır. Fibrinolitik tedavi sonucu oluşan reperfüzyonda ise ortama ekstravaze olan eritrositler durumu daha da karmaşıktır.

Akut miyokard infarktüsü sonucu gelişen patofizyolojik değişiklikler dört ana başlık altında incelenebilir:

1- Sol Ventrikül Fonksiyonları

Sistolik Fonksiyonlar:

Kan akımının durmasından bir kaç saniye sonra ventrikülde hipokinezi başlar. Ventrikül 30. saniyede hiç iş yapamaz hale gelir. Bir kaç dakika sonra ise sistolün izovolümik kontraksiyon fazında dışa doğru genişleme (bulging), ejeksiyon fazında akinezi ortaya çıkar. Diyastolde ise relaksasyon ve erken doluş fazlarında iskemik segmentlerde kılma meydana gelir. İlk saatlerdeki bölgesel duvar hareket bozukluklarına diğer bölgelerdeki hiperkinezi eşlik eder; bu durum artmış sempatik uyarı ve Frank-Starling etkisiyle kompanzasyon sağlamak amacı ile ortaya çıkmaktadır. Kompanzasyon amaçlı bu hiperkinezinin bir kısmı ineffectif bir iş olarak değerlendirilebilir. Çünkü bir kısım miyokardın hiperkinezi ile elde edilen iş, infarktlı bölgenin diskinezi için harcanmaktadır. İnfarkt olmayan bölgelerdeki bu hiperkinezi 2 hafta içinde infarkt bölgesinde bir miktar iyileşmenin sağlanması ile geri döner.

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların bir kısmında infarkt olmayan bölgelerde de miyokard fonksiyonlarında bozulma olabilir. İnfarkt alanının dışındaki bu fonksiyon bozukluğu (uzak iskemi), sıklıkla aynı bölgenin tıkanan damardan daha evvel almış olduğu kollateral kan akımının bozulması sonucudur. Bir kısım hastada da çok damar hastalığı varlığında azalan sol ventrikül performansının uzak bölge koroner kan akımında da azalmaya yol açması nedeniyle gelişir.

Zamanla infarkt bölgesinde gelişen ödem, hücre infiltrasyonu ve fibrozis sayesinde bu bölgede sertleşme sağlanır. Böylece akut safhadaki sistolik paradoks hareket ortadan kalkar ve sol ventrikül fonksiyonlarında bir miktar düzelme görülebilir.

Spesifik LV fonksiyon parametreleri ile dispne veya şok gibi klinik durumların gelişimi arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Sol ventrikül yetmezliği semptom ve bulgularının gelişmesi, anormal fonksiyonlu segmentlerin oranının artması ile yakın korelasyon gösterir. Bu oran %25'e ulaştığında klinik kalp yetersizliği gelişir. Miyokard doku kaybının %40 ve daha fazla olması kardiyojenik şok ile sonuçlanır. Eğer infarkt ekstansiyonu olmaz ise, iyileşme süreci içinde duvar hareketlerinde bir miktar düzelme olabilir.

Koroner oklüzyonun ortaya çıkardığı sonuçlar büyük oranda oklüzyonun derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Koroner kan akımının azalması klinikte geçici miyokard iskemisi, stunning, hibernasyon, nekroz veya reperfüzyon hasarı şeklinde olabilir.

Koroner arterin 20 dakika veya daha fazla total oklüzyonu miyokardda nekroz ile sonuçlanır. İnfarktüs kanlanma sahasının aniden ve tamamen nekrozu şeklinde ortaya çıkmaz. Subendokardiyum bölgesinden başlayarak zamanla epikardiyuma doğru dalgalar halinde yayılır. Nekrozun subendokardiyumdan başlamasında bu bölgenin yüksek duvar gerilimi ve düşük perfüzyon basıncına sahip olması rol oynar. Oklüzyonun devam etmesi ile nekrozun epikardiyuma yayılması kaçınılmaz olur. Bu süreç doğru bir zamanda reperfüzyonun sağlanması ile kesintiye uğrar. Bugün için kabul edilen sınır ilk 6 saat olmasına rağmen, ilk 12 hatta 24 saat içinde reperfüzyonun sağlanması ile miyokard hasarının azalabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu konuda varılan ortak kanı, 6 saatten sonra miyokard doku kurtarımının yetersiz olacağıdır. Eğer miyokarddaki iskemi nekroz oluşturmayacak bir süre devam eder ise kontraktıl disfonksiyon hemen düzelir. Nekroz sonucu oluşan kontraktıl bozukluk ise geri dönüşümsüz bir durumdur. Bu iki uç durum arasında da bazı patofizyolojik süreçler oluşabilmektedir.

Kararlı olmayan angina pektoris koroner kan akımında en az 2, en fazla 15-20 dakika süreli azalmalar hızla bölgesel sistolik fonksiyon bozukluğuna yolaçar. Bu, kararlı olmayan angina pektoris için geçici bir durumdur. Perfüzyonun düzelmesi ile miyokard nekrozu önlenir; ancak her zaman için bölgesel duvar hareketleri aynı hızda normale dönmeyebilir. Bu duruma miyokardiyal stunning veya post iskemik miyokardiyal disfonksiyon denir. Stunning'de hücre içi ATP ve kreatin fosfat düzeyinin önemli ölçüde azalması sözkonusudur. Kan akımının sağlanması ile kreatin fosfat seviyesi kısmen normale dönse de ATP seviyesinin normale dönmesi uzun bir zaman alır. Ancak stunning'den sorumlu mekanizma tam olarak enerji depolarının azalması ile açıklanamamaktadır. Öne sürülen diğer mekanizmalar sarkoplazmik retikulum ATP'az aktivitesi ve kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklerdir. Geçici iskemi ve sonrasında sağlanan reperfüzyon, miyokardda bazı genetik modülasyonlara yol açarak ısı şok proteinleri gibi bazı peptitlerin yapılmasına yol açar. Kontraktıl fonksiyonların geri dönüşündeki gecikme muhtemelen, iskemi sonucu hasarlanmış kontraktıl elementlerin tamirinin yavaş gerçekleşmesinden kaynaklanmaktadır. Reperfüzyonu takiben miyokard dokusunda hızla artan serbest oksijen radikalleri de miyokardiyal stunning gelişmesinde rol alıyor olabilir. Muhtemelen bu ajanların etkisi ile membran lipidleri ve intraselüler

organellerin oksidasyonu gerçekleşmekte ve bu etkilerin tamiri uzun sürmektedir. Miyokardiyal stunning, kararlı olmayan angina pectoris veya hızlı reperfüzyonun sağlandığı miyokard infarktüsü gibi iskeminin geçici olduğu her durumda ortaya çıkabilir. Duvar hareketlerinin geriye dönmesi saatler veya günler alabilir. Miyokard fonksiyonlarının geriye dönüş süresi iskeminin yaygınlığı, şiddeti ve süresi ile ilişkilidir.

Koroner kan akımının normalin %20'sine inmesi, bu bölgede kontraktıl fonksiyonların tamamen kaybına neden olur. Ancak bu düzeyde bir perfüzyon canlılığın sağlanması için yeterlidir. Koroner kan akımında bu türden kronik azalmalar oluştuğu zaman gelişen, kontraktıl olmayan ancak canlılığını koruyan miyokard dokusuna hiberne miyokard denir. Buradaki koroner perfüzyon, miyokardın canlılığını koruyacak ancak kontraktıl fonksiyonlarını gerçekleştiremeyecek kritik bir noktada olmalıdır. İlginç olarak miyokardiyal hibernasyon varlığına rağmen objektif bir iskemi bulgusu bulunmayabilir. Hibernasyon da bir çeşit postiskemik disfonksiyondur; ancak farkı koroner arterin tıkalı olmamasıdır. Hiberne miyokard uzun süreli ve hafif derecede koroner kan akımı azalması ile oluşurken, stunned miyokard koroner kan akımında geçici ciddi azalma ve reperfüzyonu takiben oluşmaktadır. Ancak hiberne miyokardın oluşmasında tekrarlayan stunning olaylarının rolü olduğu da öne sürülmüştür. Hibernasyonun varlığı revaskülarizasyonun sağlanmasına karar vermede kritik bir olaydır. Bu olgu, pozitron emisyon tomografisi (PET), dobutamin stress ekokardiyografi veya nükleer sintigrafik yöntemler ile teşhis edilebilir. Ne yazık ki PET, en etkin yöntem olmasına rağmen yüksek teknik donanım gerektirmektedir ve pahalıdır. Bu amaçla dobutamin stress ekokardiyografi pratik bir yöntem olarak sık kullanılmaktadır.

Kısa süreli ardışık iskemik ataklar bir sonraki daha ciddi iskeminin olumsuz etkisini azaltır ve miyokardı koruyucu yönde etki gösterir. Bu olaya iskemik ön koşullanma (preconditioning) denir. Klinik örnekleri arasında infarktüs öncesi anginası olan hastalarda infarktüsün daha sınırlı olması ve bazı hastalarda efor sırasında ağrı olup, istirahatle ağrının kaybolmasını takiben yapılan daha fazla efora rağmen ağrının tekrar oluşmayışı (warm-up fenomeni) verilebilir. Bu koruyucu etki 1-2 saatte kaybolmakla birlikte yaklaşık 24 saat sonra tekrar ortaya çıkmaktadır (second window of protection) Bu ikinci koruyucu etki ilkinin aksine 1-3 güne kadar devam edebilmektedir.

Önkoşullanmaya sebep olan kısa süreli iskemik uyarıların erken dönemdeki koruyucu etkisinden sorumlu mekanizmaların; Gi proteininin upregülasyonu ve buna bağlı olarak Gi proteinine bağlı adenosin A1, Muskarinik M2 reseptörlerinin aktivitesinde artış

ile L-tipi Ca kanallarının aktivitesinde azalma, ATP bağımlı potasyum kanallarının aktivitesinde artma ve protein kinaz C aktivasyonu olabileceği düşünülmektedir. Geç dönemdeki koruyucu etkiden ise ısı şok proteinleri denen proteinlerin (HSP70) ekspresyonunun artması, süperoksit dismutaz enzim aktivitesindeki değişiklikler, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi aktivitesindeki artış ve protein kinaz C aktivitesindeki artışın sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Diyastolik Fonksiyonlar:

Akut miyokard infarktüsünde sistolik fonksiyon bozukluğuna her zaman bölgesel ya da global diyastolik fonksiyon bozukluğu eşlik eder ve sistolik disfonksiyondan daha önce ortaya çıkar. İskemik ve nekrotik dokuda akut fazda hücrel ve intersisyal ödem, subakut ve kronik fazda ise fibrozis sonucu viskoelastik özellik kaybolur. Bu değişiklikler sol ventrikül kompliyansında azalmaya, yani basınç eğrisinde negatif zirve dP/dT 'de azalmaya neden olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını bozmakta ve sonuçta diyastol sonu basınç artmaktadır. Artan basınç bir taraftan Frank-Starling mekanizması üzerinden kalp performansını artırıcı etki yaparken, diğer yandan pulmoner ödem ve subendokardiyal iskemi gibi olumsuz sonuçlara da sebep olabilmektedir. Takip eden birkaç hafta içinde diyastol sonu volümü artmaya başlar ve diyastol sonu basıncı düşer. Diyastolik fonksiyon bozuklukları da sistolik fonksiyon bozukluklarına benzer şekilde infarkt yaygınlığı ile ilişkilidir. Sağ ventrikül akut miyokard infarktüsünde yükselen sağ ventrikül diyastolik basıncı perikard içi basıncını artırarak ve interventriküler septumu sola iterek sol ventrikül doluşunu engeller.

2-Dolaşımın Düzenlenmesi

İnfarktüs yeterli büyüklükte ise sol ventrikül fonksiyonları deprese olur ve iki temel hemodinamik sonuç ortaya çıkar; bunlar atım volümünde düşme ve doluş basıncında artmadır. Sol ventrikül kompliyansının bozulması Frank-Starling mekanizmasında "Basınç-Volüm" ilişkisini bozar; yani optimal atım hacmi ve debi için normalden daha yüksek bir diyastolik basınç gerekir. Sol ventrikül fonksiyonlarındaki belirgin depresyon aort basıncını; dolayısıyla da koroner perfüzyon basıncını azaltır. Bu durum iskeminin daha da derinleşmesi ve yaygınlaşması ile bir kısır döngünün doğmasına sebep olur. Sol ventrikül boşalmasındaki zorluk önyükü artırarak perfüzyonu normal olan segmentlerin de dilate olmasına sebep olur. Aslında bu durum atım volümünün sabit tutulmasını sağlayan

bir kompanzasyon mekanizması ise de ejeksiyon fraksiyonundaki düşme pahasına gerçekleşmektedir. Laplace yasasına göre sol ventrikülün dilate olması aynı zamanda artıktı de artırmaktadır Çünkü bu yasaya göre dilate bir ventrikül belirli bir kan basıncında normale göre daha fazla bir duvar gerilimi oluşturur. Artan ventrikül içi basınç atım volümünü azalttığı gibi oksijen tüketimini de artırır. Bölgesel duvar hareket bozukluğu sınırlı kaldığında ve geri kalan ventrikül fonksiyonları normal olduğunda, kompanzasyon mekanizmaları toplam ventrikül fonksiyonlarını idame ettirir. Eğer sol ventrikülün geniş bir kısmı nekrotik hale gelecek olur ise pompa fonksiyonları bozulur. Bu durumda ventrikül fonksiyonları ileri derecede deprese olur ve dolaşım, ventrikülün sağlam segmentlerinin dilatasyonuna rağmen idame ettirilemez.

3-Ventrikülün Yeniden Biçimlenmesi (Remodeling)

Akut miyokard infarktüsü sonrasında ventrikül şekil, boyut ve duvar kalınlıklarında meydana gelen değişiklikler ventriküler yeniden biçimlenme (remodeling) olarak adlandırılır. Bu süreç ventrikül fonksiyonlarını ve prognozu etkileyebilir. İnfarkt dışı sağlam rezidüel doku dilatasyonu ve hipertrofisi yeniden biçimlenmenin sorumlusudur.

İnfarktüs sahasının genişliğinden başka, ventrikül dilatasyonunu belirleyen önemli iki parametre daha vardır. Bunlar ventrikülün yüklenme koşulları ve infarkttan sorumlu arterin açıklığıdır. Artmış ventrikül diyastol sonu basıncı ve artmış duvar gerilimi infarkt ekspansiyonu riskini artırırken, infarkttan sorumlu arterin açık olması miyokard skar formasyonunu hızlandırarak ve infarkt sahasındaki doku turgorunu artırarak ventrikül dilatasyonu ve infarkt ekspansiyonu riskini azaltır. İnfarkt ekspansiyonu, yeni miyokard nekrozu meydana gelmeden infarkt bölgesinde akut incelme ve genişleme olarak tanımlanabilir. Sert ve sağlam fibrotik skar dokusu oluşmadan evvel infarkt bölgesinin incelme ve genişlemesi ile karakterizedir. Kas kitlelerinin birbirinden ayrılmaları, normal miyokard hücrelerinin ayrılması ve nekrotik doku kaybı gibi mekanizmalar ekspansiyondan sorumlu tutulmaktadırlar. Ekspansiyon infarktüs öncesi miyokard kalınlığı ile yakından ilişkili olup hipertrofik miyokardlarda daha nadir görülür. Apeks miyokardın en ince bölümü olup ekspansiyona en yatkın yerdir. Sol Anterior İnen (LAD) koroner arterin oklüzyonu, apeks çapını azaltarak zaten ince olan bu bölgede duvar gerginliğinin daha da artmasına yol açar.

İnfarkt ekspansiyonu ventrikül yeniden biçimlenmesinde önemli rol oynasa da, aylar veya yıllar içerisinde miyokardın geriye kalan canlı dokusunda gelişen dilatasyon da

bu süreçte oldukça önemlidir. Distansiyonun tersine dilatasyonda, basınç-volüm eğrisi sağa kayar. Bu durum ventrikülün herhangi bir diyastolik basınçta daha yüksek diyastolik volüme sahip olduğunu gösterir. İnfarktüstün kurtulan miyokard dokusunda görülen bu global dilatasyon, aslında atım volümünü korumak için gelişen bir kompanzasyon mekanizmasıdır. Öte yandan ventrikül dilatasyonu, ventrikülün repolarizasyon homojenitesini bozarak hayatı tehdit edebilen aritmilerin gelişmesi için zemin hazırlayabilir.

Akut miyokard infarktüsü sonrasında rezidüel fonksiyone miyokard dokusu üzerine binen fazladan yük yüzünden bu dokuda kompanzasyon hipertrofisi gelişir. Bu hipertrofi, bazı hastalarda ilerleyen dönemlerde önemli bir hemodinamik iyileşme sağlayabilir.

4-Elektrofizyolojik Değişiklikler ve Aritmi

İskemi; ventriküler fibrilasyon (VF) gibi ölümcül aritmilerin önemli bir sebebidir. Aritmilerden re-entry veya otomatik odakların gelişimi sorumlu olabilir. İskemi sonucunda ortaya çıkabilen elektrofizyolojik değişiklikler şöyle özetlenebilir:

- Aksiyon potansiyelinde kısalma
- İstirahat membran potansiyelinin azalması
- Depolarizasyonun ilk aşamasında yavaşlama
- İletinin bozulması

Son zamanlarda reperfüzyon aritmilerinin hücre içi kalsiyum yükünün artması sonucu olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokerleri ile reperfüzyon aritmilerinin önlenildiği deneysel olarak gösterilmiştir. Miyokard magnezyumunun azalması, artmış katekolamin seviyesi ve serbest yağ asitlerinin artması da ventriküler aritmilerin gelişmesinden sorumludur.

Reperfüzyon Hasarı

Akut miyokard infarktüsünde reperfüzyonun sağlanması miyokardın korunmasında anahtar role sahipse de sağlanan medikal veya girişimsel reperfüzyonun kendisi miyokardda hasara yol açarak doku perfüzyonunun bozulmasına sebep olabilir(7,8). Bu süreç mikrovasküler akımı engelleyen doku düzeyindeki patolojik değişimleri içerir. Nötrofillerin mikrosirkülasyonda birikmesi ve adhezyon moleküllerinde artış revaskülarizasyondan sonraki saatlerde akımı engelleyebilir. Nötrofillerden inflamatuvar enzimlerin salgılanması ve mikrosirkülasyonda serbest oksijen radikallerinin birikmesi

doku hasarını ve nekrozu artırabilir. Ayrıca mikrovasküler spazm, disfonksiyon ve permeabilite artışı reperfüzyon zedelenmesinden sorumlu diğer faktörlerdir. Genelde mikrovasküler obstrüksiyon, reperfüzyon zedelenmesinden daha önce oluşur ve mikrovasküler obstrüksiyonun önlenmesi miyokardiyal korumayı sağlamada hayli önemli rol oynayabilir. Doku perfüzyonunu düzeltmede GP IIb/IIIa reseptör blokerlerinin yararlı etkileri kanıtlanmıştır(9). Abciximab, akut miyokard infarktüsü sonrası trombosit embolilerinin neden olduğu mikrovasküler obstrüksiyonu azaltarak doku düzeyinde perfüzyonu düzeltebilir. Ayrıca doku düzeyindeki trombosit-lökosit etkileşimini azaltarak no-reflow'a katkıda bulunan inflamatuvar yanıtın azalmasını sağlar(10).

Reperfüzyon hasarı deneysel koşullarda kendisini dört şekilde gösterebilir:

1- Letal perfüzyon hasarı: Reperfüzyonun sağlanması ile canlılığını koruyan miyokardın, serbest oksijen radikalleri ve kalsiyum yüklenmesi sebebiyle ölümünü ifade eder. Hayvan deneylerinde gösterilmiş olmasına rağmen insanlarda böyle bir sürecin varlığı tam olarak gösterilememiştir.

2- Vasküler reperfüzyon hasarı: Mikrovasküler yatağın reperfüzyon ile hasarı sonucu ortaya çıkar. No re-flow fenomenine yol açabilir.

3- Miyokardiyal stunning

4- Reperfüzyon aritmileri

İskeminin metabolik sonuçları:

Kalp aerobik bir organdır ve enerji ihtiyacını serbest yağ asitlerinin oksidatif fosforilasyonu ile sağlar. Glukoz, enerji kaynağı olarak genellikle iskemi gibi anaerobik şartlar ortaya çıktığında kullanılır. Kalp aynı zamanda glikojen gibi karbohidratları, laktik asit, pirüvat ve çok ağır şartlar altında aminoasitleri de enerji sağlamak amacıyla kullanabilir. Koroner oklüzyonu takiben miyokard oksijen basıncı saniyeler içinde sifıra kadar iner ve hızlı bir şekilde anaerobik metabolizmaya kayma olur. Labil yüksek enerjili fosfat bileşiği ATP ve enerji depo formu kreatin fosfat dakikalar içinde tükenir. İskeminin erken dakikaları içinde kreatinin fosfat seviyesi ATP'ye göre daha hızlı bir şekilde azalır. Azalma, bu enerji kaynaklarının kullanımının devam etmesine rağmen sentezlerinin azalması ile oluşmaktadır. Yeterli oksijen sunumunun olmaması nedeniyle oksidatif fosforilasyonun etkinliği azalmakta, bu da ADP'nin ATP'ye dönüşümünü azaltarak adenozin, inozin hipoksantin, ksantin gibi metabolitlere dönüşmesine yol açmaktadır. Serbest yağ asidi ve laktat ekstraksiyonu azalmakta, laktik asit birikimi meydana gelmekte

ve sonuç olarak pH düşmektedir. pH'nın düşmesi hız kısıtlayıcı bir basamak olan fosfofruktokinazı indükleyerek glikolizisi hızlandırır. Ancak artmış anaerobik glikoliz pH değerini daha da düşürerek zamanla bu enzimin aktivitesini, dolayısıyla da glikolizi azaltan bir kısır döngüye sebep olur. Düşen pH ile birlikte ekstraselüler kompartımandaki potasyum miktarı artar. ATP depolarının %80 veya daha fazlasını tüketecek süre ve ciddiyetteki iskemi halinde miyokard hücrelerinin iyonik bütünlüğü bozulur; hücrede şişme, sarkolemmada hasar gelişmeye başlar ve hücre içi kalsiyum artarak geri dönüşümsüz hasar oluşur. Koroner arter oklüzyonu sonucunda iskemik bölgedeki ventrikül fonksiyonları dakikalar içinde bozulur. Bu ani kontraktıl disfonksiyon, yüksek enerjili fosfat bağlarının tükenmesinden evvel meydana gelir. Mekanizması tam olarak anlaşılmamakla beraber, kontraktıl fonksiyonların enerji sunumundan bağımsız bu ilk bozukluğu, miyositlerin kalsiyum homeostazisindeki değişikliklerle açıklanmaktadır. Diğer bir hipotez olarak koroner perfüzyon basıncındaki düşme ile azalan sarkomer uzunluğu, dolayısıyla Frank-Starling dengesinin bozulması öne sürülmektedir. Eğer iskemi 10-15 dakika içerisinde geri döndürülebilir ise bütün biyokimyasal patofizyolojik değişiklikler ve ventrikül fonksiyon bozuklukları eski haline dönebilir. Kontraktıl fonksiyonların geriye dönüş süreci saatler veya günler alabilir. Eğer iskemi süreci uzayacak olursa geriye dönüşümü olmayan bir harabiyet süreci başlar. Bu süreç, reperfüzyon sağlansa dahi tam olarak ortadan kaldırılamayabilir. Geri dönüşümsüz hasar; glikojen deplesyonu, diffüz mitokondriyal şişme, mitokondrilerde amorf yapıların toplanması, nükleer kromatinin periferik agregasyonu ve sitoplazmik membrandaki küçük çatlaklarla kendini belli eden hücre sel sürekliliğinin bozulması gibi yapısal değişiklikler ile karakterizedir.

İskemi sonucunda gelişen hasarlanmayı geri dönüşümsüz hale getiren faktörler bilinmemektedir. Potansiyel sebepler laktik asit birikimi, belirgin ATP deplesyonu ve net toplam adenin nükleotid kaybı olabilir. Mitokondrilerin kalsiyum ile yüklenmesi ATP üretimini azaltarak geri dönüşümsüz hasara yol açabilir. Nekrozla birlikte hücre içi kalsiyum birikimi bir çok kez gösterilmiş bir durum olmasına rağmen bu olayın primer bir süreç mi yoksa hücre zarı sürekliliğinin bozulması sonucu ortaya çıkan sekonder bir fenomen mi olduğu henüz aydınlatılamamıştır. Miyokardiyal iskemi sırasında aktive olan fosfolipazlar, sarkoplazmik retikulum ve hücre zarı hasarlanmasından sorumlu tutulmaktadır. İnfarktüsü takiben gelişen metabolik olaylar zinciri içinde, serbest yağ asidi düzeylerinin yükselişi dikkat çekmektedir. İskemi sırasında gözlenen, glikoz ve serbest yağ asidi değişimi yaklaşık 35 yıldır bilinmektedir. Akut miyokard infarktüsü sırasında kanda

katekolamin düzeyleri yükselmektedir(11). Artan katekolaminlerin lipolizi hızlandırarak dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir(12). Serbest yağ asitlerinin mitokondri içine girişi için öncelikle Açılkoenzim A ile birleşmeleri gerekmektedir. Açılkoenzim A, mitokondriye karnitin palmitil koenzim A enziminin katalizasyonu ile girer. Ancak iskemi nedeniyle hücrede biriken laktat, karnitin palmitil koenzim A'yı bloke etmektedir. Böylece iskemide serbest yağ asitlerinin mitokondriye girişi ve metabolizması bozulmaktadır(1). Yine artan serbest yağ asitleri membran hasarına ve aritmi uyarılmasına neden olduğu düşünülmüştür(13). Serbest yağ asitlerinin mitokondri içine girişi bozulması ile ATP üretimindeki en büyük kaynak hasara uğrar. ATP üretimindeki bu defekt iskeminin şiddeti ve süresi ile doğru orantılıdır (14). İskemi esnasında yağ asidi salınımının engellenmesinin reperfüzyon hasarını azalttığı bildirilmiştir. Serbest yağ asitleri ve fosfatidil kolin birikimi sarkoplazmik membran üzerinde deterjan etkileriyle membran bütünlüğünü bozabilmektedirler. Ayrıca bu maddelerin negatif inotropik ve aritmi yapıcı potansiyel etkileri de iyi bilinmektedir (15-21,22,23).

Serbest yağ asitlerinin artan strese sekonder gelişen lipoliz sonucu yükseldiği düşünülmüş, güçlü lipoliz inhibitörü olan nikotinik asit derivelerinin kullanımı araştırılmış ve bu ajanların serbest yağ asitlerini düşürdüğü ve ST segment elevasyonunu azalttığı gösterilmiştir (24). Ancak nikotinik asit derivelerinin güçlü damar genişletici etkileri, kalp atım hızını artırıcı etkileri akut miyokard infarktüsünde kullanımlarını kısıtlamıştır.

Akut miyokard infarktüsü tedavisi

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların yaklaşık 1/3'ü ölmektedir. Bu ölümlerin yarısı hastane dışında ve ilk 1 saat içinde meydana gelmektedir. Hastane öncesi bu ani ölümlerin çoğunda etyoloji, modern hastanelerde kolaylıkla tedavi edilebilen aritmilerdir. Yine akut miyokard infarktüslü hastalarda erken uygulanan reperfüzyon sağlayıcı tedavilerin sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını düzelttiği veya ileri derecede bozulmasını önlediği ve yaşam süresini uzattığı kanıtlanmış olduğundan, hastane öncesi dönemde yapılması gereken; hastaneye ulaşmadaki gecikmeyi önlemektir. Hastaneye ulaşan hastanın acil serviste değerlendirilmesi ve damar yolunu açılması 10 dakika içinde yapılmalı, en azından 20 dakikayı aşmamalıdır. Bu dönemde tedavi dört ana ilkeye yönelik planlanmalıdır:

- 1-İskemik ağrının giderilmesi
- 2-Hemodinamik durumun stabilizasyonu

3-Miyokard oksijen ihtiyacının azaltılması

4-Miyokard perfüzyonunun yeniden sağlanması ya da artırılması

1-İskemik Ağrının Giderilmesi

Göğüs ağrısı nazal oksijen, sublingual nitrogliserin ve intravenöz morfin sülfat veya meperidin uygulanması ile hafifletilebilir.

başlangıç hipoksemisinin düzeltilmesi için düşük akım nazal oksijen tedavisi (2-4 ml/dk) infarktüsün ilk 2-3'ncü saatlarında bütün hastalara rutin önerilmektedir. Buna karşın pulmoner konjesyon veya arteriyel oksijen desatürasyonu ($SaO_2 < \%90$) durumlarında sorun düzelene kadar tedaviye devam edilmeli, gerektiğinde mekanik solunum desteği uygulanmalıdır.

2-Hemodinamik Durumun Stabilizasyonu.

Öncelikle fizik muayene ile hastanın volüm durumu ve pompa yetersizliği olup olmadığı ortaya konulmalıdır. Hipertansiyon mevcut ise intravenöz nitrogliserin ve beta adrenerjik reseptör blokerleri ile kontrol altına alınmalıdır. Pulmoner konjesyon ya da akciğerde ral olmaksızın hipotansiyon dikkatli sıvı tedavisi ile düzeltilebileceği gibi, sol ve sağ ventrikül fonksiyonları ekokardiyografi ile değerlendirilmeli, hatta gerektiğinde tedavi yatak başında uygulanacak Swan-Ganz kateterizasyonu yardımı ile yönlendirilmelidir. Konjestif kalb yetersizliği kliniği mevcut ise diüretik, vazodilatatör ve pozitif inotropik tedavilere geçilmelidir.

3-Miyokard Oksijen İhtiyacının Azaltılması.

Akut miyokard infarktüsünün gelişimi dinamik bir olaydır ve miyokardın oksijen istemi ile sunusu arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Bu yüzden ilk planda yapılacak tedaviler yalnız rekanalizasyonu sağlamak değil, aynı zamanda miyokardın oksijen istemini de azaltmaya yönelik olmalıdır. Miyokard oksijen ihtiyacındaki azalma sedasyon, ağrının tedavisi, kalb hızının hasta tolere edebiliyor ise 70 atım/dakika'nın altında olacak şekilde intravenöz beta blokerler ile düşürülmesi ve ortalama arteriyel kan basıncının intravenöz nitrogliserin ile 80 mm/Hg olacak şekilde ayarlanması ile sağlanır.

Beta adrenerjik blokaj tedavisi mutlak kontrendikasyon yok ise reperfüzyon tedavisi uygulansın veya uygulanmasın tüm hastalara verilmelidir. Eğer hastada kalp yetmezliği şüphesi var ise seçilecek beta bloker esmolol gibi kısa etkili bir ajan olmalıdır.

Beta adrenerjik blokerler kan basıncını, kalp hızını ve kontraktileti azaltarak kalbin oksijen tüketiminde gerileme sağlarlar ve infarkt alanının sınırlanmasına yardımcı olurlar. Bu yüzden kalp hızı ve kan basıncı yüksek olan, sempatik tonusu artmış, hiperdinamik akut infarktüsli hastalarda oldukça etkin ve daha güvenlidirler. Ayrıca kalp hızının azalmasına bağlı diyastolün uzaması, özellikle subendokardiyumun perfüzyonunu artırabilir. Bu etki kalp hızı 50-60/dk'ya düştüğünde belirginleşir. Trombolitik tedavi alanlarda reinfarktüs oranını azaltırlar. Katekolaminlerin aritmojenik ve toksik biyokimyasal etkilerini antagonize ederek, kısmen de direkt etki ile ventriküler fibrilasyon eşğini yükseltirler. Geniş çaplı araştırmaların ortak değerlendirmesinde akut intravenöz + idame oral beta bloker tedavisinin mortaliteyi %15 azalttığı ve bu etkinin iki yıla kadar uzadığı gösterilmiştir. Ancak bu etki intrensek semptomimetik etkinliği bulunan beta bloker ajanlarda gösterilememiştir.

Etki mekanizmaları endotelden bağımsız vazodilatasyon olan nitratlar, düşük dozlarda sistemik venodilatasyon yaparak önyükü; periferik arteriyel direnci azaltarak artyükü azaltırlar. Böylece iskemik miyokard bölgesine kan akımını kolaylaştırırlar. Hayvan deneylerinde infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiş ve bu bulgu klinik çalışmalarla desteklenmiştir. Daha yüksek dozlarda ise sistemik venöz tonusu, kan basıncını ve iskemik bölgenin perfüzyonunu azaltırlar. İskemik bölgede vazodilatör metabolitlerin birikimine bağlı olarak sıklıkla maksimal derecede vazodilatasyon zaten mevcut olmasına rağmen, nitratlar epikardiyal koroner arterleri dilate edebilir ve vazospazmı azaltırlar. Ayrıca hafif antiagregan etkilerinin bulunduğu da gösterilmiştir. İntravenöz NTG; kalp yetersizliği, geniş anterior akut miyokard infarktüsü, devam eden iskemi veya hipertansif akut miyokard infarktüsli hastalarda ilk 24-48 saatte rutin önerilmektedir. Ancak tedavinin etkili olabilmesi için doz artırılırken sistolik kan basıncı normotansif kişilerde %10'dan, hipertansif kişilerde %30'dan fazla düşmemeli; kalp hızı 110/dk'yı aşmamalıdır. Persistan pulmoner konjesyon ve tekrarlayıcı anginası olanlarda daha uzun süre kullanılmalı ve tedavi birden kesilmeden uzun etkili oral nitratlara geçilmelidir. Uzun süre ve sık kullanımda tolerans gelişimine dikkat etmeli, 8-12 saatlik nitratsız intervaller bırakılmalıdır. Ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) ve ciddi bradikardide (kalp hızı < 50/dk) kullanımı kontrendikedir.

Akut miyokard infarktüsünde intravenöz yolla verilen magnezyum sülfat sistemik ve koroner vazodilatasyon yaparak artyükü azaltır ve kollateral kan akımını artırır. Antitrombositler aktivitesi mevcuttur ve serbest radikal oluşumunu azaltır. Aynı zamanda

postiskemik kalsiyum akışını kısıtlayıp, miyosit reperfüzyon hasarını azaltır. Yine kısmi depolarize olabilen hücrelerde otomasiteyi azaltarak antiaritmik etki gösterir. Bütün bunlara rağmen akut miyokard infarktüsünde magnezyum kullanımı halen tartışılmaktadır. Hipomagnezemi ve/veya hipokalemi varlığında (özellikle infarkt öncesi diüretik kullanan hastalarda) ve QT uzaması ile birlikte olan torsades de pointes tipi ventriküler aritmilerde kullanılması önerilmektedir. Reperfüzyon tedavisi almamış yaşlı hastalar gibi yüksek riskli hastalarda bolus ve infüzyon şeklide verilebilir.

4-Miyokard Perfüzyonunun Yeniden Sağlanması ya da Artırılması

Miyokard perfüzyonunun sağlanmasındaki olumlu etkileri sebebiyle antiagregan etki için aspirin (325 mg çiğnenebilir tablet) ve antikoagülan etki için heparin (intravenöz 5-10 bin ünite) öncelikle hastaya uygulanmalıdır.

Akut miyokard infarktüsünün gelişiminde daima trombosit agregasyonunun sorumluluğu mevcuttur. İnfarktüsün erken döneminde yoğun trombosit agregasyonu yüzünden trombüs trombosit zengin karakterdedir. Bu yüzden beyaz trombüs olarak adlandırılır ve trombolizise, eritrosit ve fibrinden zengin kırmızı trombüslere göre daha dirençlidir. Bu yüzden trombolitik tedavi uygulansın veya uygulanmasın bütün akut miyokard infarktüslü hastalara tedavinin başında mutlaka antitrombositler bir ilaç verilmelidir. Verilecek ilaç geniş çaplı çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış olan aspirindir. Akut miyokard infarktüsünde mortaliteyi, nonfatal reenfarkt geçirme riskini ve inme riskini %25-50 gibi oranlarda dramatik bir şekilde azalttığı büyük çalışmalarda gösterilmiştir. En fazla risk azalması en yüksek risk grubundaki hastalarda olmuştur. Aspirin, etkisini trombositlerdeki agregasyondan sorumlu siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Böylece çok güçlü agregan ve vazokonstriktör bir madde olan tromboksan A2 sentezini önlemiş olur. Optimal dozu konusunda kesin bir görüş birliği olmamasına karşın 160-325 mg arası tek bir yükleme dozu önerilmektedir. Aktif peptik ülser rölatif bir kontrendikasyondur.

Muhtemelen trombosit membranını değiştirerek ve fibrinojen ile onun membran reseptörü GPIIb/IIIa arasındaki interaksiyonu bloke ederek etki eden clopidogrel akut miyokard infarktüsünün başlangıç tedavisinde aspirine alternatif olarak kullanılabilir. Zira clopidogrelin etkisi bu grubun öncüsü tiklopidine göre yüksek doz kullanım imkanı sayesinde daha çabuk başlamaktadır. Ayrıca tiklopidine göre nötropeniye nadiren yol açar ve günde tek doz kullanılabilir. Clopidogrel ve tiklopidin ADP içeren çeşitli agonistlerin

sebeple olduğu trombosit agregasyonunun son yolunu inhibe ederler. Aspirin ile beraber verildiklerinde antitrombositer etkide sinerjistik özellik gösterirler. CURE çalışmasında Akut miyokard infarktüsü tedavisinde aspirin ile birlikte clopidogrel kullanımının mortaliteyi daha da azalttığı gösterilmiştir (300 mg yükleme+75 mg idame dozunda clopidogrel).

Son zamanlarda antiagregan tedavi amaçlı olarak trombosit glikoprotein reseptör antagonistleri geliştirilmiştir. Glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri trombosit yüzeyinde bulunan integrinlerdir ve trombosit agregasyonu her ne şekilde uyarılmış olursa olsun en son basamakta agregasyon için bu reseptörler rol oynarlar. Bu grup ilaçların prototipi c7E3 veya abciximab olarak bilinen bir monoklonal antikordur. Bu tür ilaçlar anstabil akut koroner sendromlarda yapılan koroner invaziv girişimler esnasındaki komplikasyonları belirgin olarak azaltmışlardır. Ayrıca ADMIRAL çalışmasında Akut miyokard infarktüsli hastalarda primer stent öncesinde abciximab uygulanmasının akut reperfüzyonu kolaylaştırdığı ve uzun dönem sonuçları olumlu etkilediği görülmüştür. Bununla birlikte akut miyokard infarktüsli hastalarda trombolitik tedavi ile birlikte kullanımı henüz test edilme aşamasındadır.

Akut miyokard infarktüsünde 30 yılı aşkın bir süredir uygulanmakta olan antitrombotik tedavinin amaçları dolaşım sisteminde pıhtı ve tromboemboli oluşumunu engellemek, trombolitik tedavi verilsin veya verilmesin infarkttan sorumlu açıklığı sağlamak ve sürdürmektir. Trombolitik tedavi öncesi dönemde akut miyokard infarktüsünde intravenöz heparin kullanımının akciğer embolisi, inme ve reenfarkt riskini azalttığı ve mortaliteyi %10-30 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Fibrinolitik tedavi sonucu fibrinin parçalanmasından sonra serbest kalan önemli miktarda trombin koroner tromboziste önemli bir rol oynamaktadır. Zira trombin bilinen en güçlü trombosit aktivatörlerinden biridir. Antitrombin ilaçlar hem fibrinojenin fibrine dönüşümünü engellemekte hem de trombine bağlı trombosit aktivasyonunu inhibe etmektedir. Trombinin yaptığı trombosit aktivasyonunu aspirin önleyemez. Ayrıca trombin pıhtıya bağlanır ve pıhtı lizis olurken fibrinojeni fibrine çevirebilir. Bu yüzden trombinin inhibisyonu için heparin gibi güçlü antitrombin ilaçlar trombolitik tedavi ile birlikte kullanılmalıdır. Bu ihtiyaç özellikle fibrin spesifik ajanlar tercih edilmişse daha da artmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda akut miyokard infarktüsünde t-PA ile birlikte intravenöz heparin kullanımının infarkttan sorumlu arterin açıklığının sağlanması ve açıklığın sürdürülmesinde belirgin etkisinin olduğu ve mortalite azalmasına katkıda

bulunduğu gösterilmiştir. Heparinin antitrombin III ile meydana getirdiği kompleks hem trombini hem de aktif faktör X'u inaktive eder. Heparin/ AT III kompleksi genellikle pıhtıya bağlı trombine karşı etkili değildir. Fibrin selektif olmayan ajanlarla tedavide birlikte heparin kullanımının yararı tartışılmalı olsa da sistemik ya da pulmoner emboli için yüksek risk oluşturan hastalarda kullanılması önerilmektedir.

Heparinin intravenöz infüzyonu en az 48 saat olmalıdır. Daha uzun infüzyon süreleri tekrarlayan iskemi varlığı, kateterizasyon ihtimali, tromboemboli riski gibi hastanın antitrombotik tedaviye ihtiyaç duyduğu durumlarda düşünülebilir.

Heparin tedavisinin en ciddi komplikasyonu, en korkulanı serebral olmak üzere ölümcül olabilen çeşitli organik ve sistemik kanamalardır. Ciddi kanama riski yaşlı, vücut ağırlığı düşük kimselerde ve aPTT'nin belirgin uzadığı (>90 sn) durumda en fazladır. Yatak başı aPTT monitörizasyonu ve kiloya uygun doz ayarlaması kanama riskini en aza indirecektir. Heparinin diğer bir ciddi yan etkisi de nadir gözükse de (%2-3) immün mekanizma aracılı trombositopenidir. Eğer trombosit sayısı heparin tedavisi sonrası bazal değerine göre %50 azalır veya bazal değer bilinmediği durumda 100 binin altına düşer ise immün aracılı trombositopeni düşünülmeli ve heparin tedavisi derhal kesilmelidir.

Standart anfraksiyone heparin (UFH) infüzyonunun bazı dezavantajları vardır. Bunlar; trombin inaktivasyonu için antitrombin III' e ihtiyaç göstermesi, trombosit faktör IV inhibisyonu, pıhtıya bağlı trombine etki edememesi, terapötik cevabın hastadan hastaya oldukça değişkenlik göstermesi ve sık aPTT monitörizasyonu gerektirmesidir. Bu dezavantajların giderilmesi en azından bir kısmının ortadan kaldırılabilmesi için düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve hirudin/ hirulog gibi antitrombin ilaçlar geliştirilmiştir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler anfraksiyone heparinin aksine dokulara ve plazma proteinlerine (özellikle trombosit faktör IV'e) düşük oranda bağlanışları ve böbrek yolu ile sabit bir klirens sahip oluşları nedeniyle etkinliklerini takipte aPTT monitörizasyonu gerektirmezler. Ayrıca uzun süreli anfraksiyone heparin kullanımının trombositopeni ve osteoporoz gibi yan etkileri gözönüne alındığında DMAH'lerin bu özelliği bir üstünlük olarak göze çarpmaktadır. Yine farklı olarak DMAH'ler yüksek oranda anti-Xa/ anti-IIa aktivitesi göstererek koagülasyon yolunu daha proksimal basamakta inhibe ederler. Özellikle trombosit yüzeyinde aktifleşen faktör Xa'ya UFH'den daha etkilidirler. DMAH'lerin akut non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ve kararsız anginalı hastaların tekrarlayan iskemi ataklarını azaltmada intravenöz anfraksiyone

heparine eşdeğer olduğu; hatta enoksaparin'in kullanıldığı bir çalışmada ise daha da üstün oldukları gösterilmiştir. Buna karşın akut miyokard infarktüsünde standart kullanımları konusu henüz deneme aşamasındadır.

Hirüdin ve hirulog heparinden farklı olarak direkt antitrombin etki gösterirler. Aktiviteleri için AT-III'e gerek olmaması, plazma proteinleri tarafından nötralize edilememeleri ve pıhtıya bağlı trombinin inhibe ederek trombinin indüklediği trombosit agregasyonunu önleyebilmeleri heparine göre avantajlarıdır. Çalışmalarda etkinlikleri heparine eşdeğer bulunsa da trombolitik ajanlar ile birlikte verildiklerinde yüksek oranda intrakraniyal kanamaya yol açmaları geniş çapta kullanılmalarını sınırlandırmıştır. Heparinin sebep olduğu tromositopeni varlığında antikoagülan tedavi zorunluluğu var ise kullanılırlar.

Reperfüzyon tedavisi

Buraya kadar anlatılan tedavi uygulamaları ile hastaların bir kısmında ağrının giderilmesi ve ST segmentinin düzeltilmesinde başarı sağlanabilir. Ancak akut miyokard infarktüslü hastaların modern tedavisinde esas; trombolitik tedavi veya primer koroner revaskülarizasyon yöntemlerinden biri ile yapılacak erken reperfüzyondur. Akut miyokard infarktüsünün ilk saatlerinde yapılan başarılı reperfüzyon ventrikül fonksiyonunu düzeltmekte, infarktüs sonrası erken ve geç mortaliteyi azaltmaktadır. Reperfüzyon için uygulanacak yöntemin tercihi en önemli etken tedaviye başlanma süresidir. Reperfüzyon yöntemlerinin kısa ve uzun dönemdeki toplam başarısını büyük ölçüde hastanın hastaneye ilk adımını attığı andan tedavinin başlangıcına kadar geçen süre belirlemektedir. Bu sürenin trombolitik tedavi için 30 dakikanın altında olması gerekir (door-to-needle time) Aynı süre primer anjioplasti için ise 60 dakikanın altında olmalıdır (door-to-ballon inflation time).

A-Trombolitik Tedavi:

İnfarktüsün ilk saatlerinde aterosklerotik plak üzerinde tıkaçıcı trombus olma ihtimalinin çok yüksek olması ve hızlı reperfüzyon ile progresif miyokard nekrozunun durdurulabilmesi akut miyokard infarktüsünde fibrinolitik tedavinin mantığını oluşturur. Yirmi yılı aşkın bir süredir başarıyla uygulanmaktadır ve etkinliği birçok büyük çalışma sonucunda ispatlanmıştır. Uygulama imkanının geniş olması yani kateterizasyon laboratuvarı ve acil cerrahi ekip gerektirmemesi, altta yatan akut problemi tıkaçıcı trombusu eriterek düzeltmesi, tedaviye başlama süresinin kısa olması, invaziv kardiyoğa ihtiyaç duyulmaması, acil servislerde rahatlıkla uygulanabilmesi, 30 günlük ve 5 yıllık

mortaliteyi anlamlı oranda azaltıyor olması litik tedavinin avantajlarını oluşturur. Buna karşın kontrendikasyonları yüzünden hastaların ancak %30-50'sine uygulanabiliyor olması, hemodinamisi bozuk hastalarda etkinliğinin açık olmaması, inme riskini düşük te olsa artırması, başarılı reperfüzyon oranının daha düşük olması (90. dakikada %50-80), reperfüzyonun değerlendirilmesinde ilave testler gerektirmesi, rezidü stenoz ve aterom plağına etkisinin olmaması gibi dezavantajları da mevcuttur

Semptomların başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde, ardışık en az iki EKG derivasyonunda en az 1 mV ST segment yüksekliği bulunan hastalara; ya da akut miyokard infarktüsü semptomları ile birlikte EKG'de yeni sol dal bloğu ortaya çıkmış olan hastalara verilmelidir. Yaşı 70-75' den büyük hastalara verilmemeli veya tedavi endike ise doz azaltılarak verilmelidir. Semptomlar başladıktan sonraki 12-24 saat içinde ağrı halen devam ediyor ve ST segment yüksekliği de var ise tedavi yine uygulanmalıdır. 24 saatten sonra verilmesinin bir faydasının olmadığı, hatta zararının olduğu bilinmektedir. Akut miyokard infarktüsü kliniği kuvvetli, fakat sol dal bloğunun yeni geliştiği bilinmiyor ise tedavi verilmelidir. EKG'de anterior prekordiyal derivasyonlarda ST çökmesi var iken, ekokardiyografide posterior ya da lateral bölgede duvar hareket bozukluğu izleniyor ise gene litik tedavi endikasyonu vardır.

Menstrüasyon hariç aktif iç kanama, aort disseksiyonu varlığı yada şüphesi, herhangi bir zamanda hemorajik inme, son bir yıl içinde nonhemorajik inme ve intrakraniyal tümör varlığında litik tedavi mutlak kontrendikedir.

Son bir ay içinde major cerrahi girişim, travma ya da doğum hikayesi, travmatik ya da uzamış kardiyo pulmoner resüsitasyon, komprese edilemeyen bir bölgede yapılmış olan vasküler girişimler, başvuru anında ciddi, kontrolsüz hipertansiyon varlığı (180/110 mmHg veya üzeri), aktif peptik ülser, kanama diyatezi, hemorajik retinopati, gebelik, terapötik dozlarda warfarin kullanımı (INR=2-3), streptokinaz ya da APSAC (acetylated plasminogen streptokinase activator complex) için allerjik reaksiyon hikayesi durumlarından herhangi biri litik tedavi uygulanması için rölatif kontrendikasyon teşkil etmektedir.

Tedavi için uygun fibrinolitik ajan etkinlik, yan etki ve maliyet gözönüne alınarak seçilmelidir. SK (Streptokinaz), ÜK (ürokinaz) ve APSAC (acetylated plasminogen streptokinase activator complex) pıhtı selektiviteleri bulunmadığı için ilk kuşak ilaçlar olarak kabul edilirler. Bu gruptan streptokinaz; fiyatının ve kanama riskinin diğerlerine oranla daha düşük olması ile birlikte hipotansif özelliği nedeniyle yaşlı ve hipertansiflerde

tercih edilebilir. Ancak SK ve APSAC' a karşı ilk kullanımlarından sonraki 5 gün-2 yıl içinde dolaşımında antikor geliştiği için bu zaman zarfında tekrar kullanılamamaları bu ilaçlar için bir dezavantaj oluşturmaktadır t-PA ve r-PA gibi pıhtı spesifik ikinci kuşak fibrinolitik ilaçların reperfüzyon oranlarının daha yüksek olması, tekrar tekrar kullanılabilirliği ve hipotansiyona sebep olmamaları avantajlı olmalarını sağlarken; pahalı olmaları ve daha fazla kanamaya yol açmaları en önemli dezavantajlarıdır.

Rekanalizasyonun sağlanmasında fibrinolizis kadar koagülasyon ve trombositlerle oluşan trombozisin inhibisyonu da önemlidir. Aksi halde yeni bir tıkaçıcı trombüs kolaylıkla oluşabilmektedir. Bu yüzden fibrinolitik tedavinin başarısını artırmak için beraberinde antitrombotik tedavi verilmesi gerekmektedir.

B-Mekanik Revaskülarizasyon

Primer Perkütan Transkutanöz Koroner Anjiyoplasti (PTCA)

Perkütan koroner işlem teknikleri özellikle koroner stentlerin ortaya çıkması ve GP IIb/IIIa reseptör antagonistleri, clopidogrel ve tiklopidin gibi ilaçların kullanıma girmesiyle hızla gelişmiştir.

Tekrarlayıcı veya uyarılabilir iskemisi olan hastalarda altı büyük çalışma ile invaziv stratejiler ile konvansiyonel tedavi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalardan dördü ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromları, biri infarkt sonrası iskemisi olan hastaları, yine bir tanesi de ST segment elevasyonu veya depresyonu olan hastaları incelemiştir. Bir çalışmada erken perkütan işlem miyokard infarktüsü ve ölüm insidansında azalma sağlamadığı(25); iki çalışmada konservatif yaklaşımın daha iyi olduğu(26,27); üç çalışmada ise invaziv stratejilerin sonuçlarının daha iyi olduğu(28,25) belirtilmiştir.

Veterans Affairs Q dalgasız İnfarktüs Stratejileri (VANQWISH) çalışmasında rutin perkütan girişimsel strateji ile konservatif tedavi karşılaştırılmış (26), takibin 12. ayından 44. ayına kadar mortalitede fark olmamasına rağmen girişimsel grupta birleşik sonlanma noktası daha yüksek oranda tesbit edilmiştir (11'e karşı 85 olay, $p=0,05$). Stent, tiklopidin ve GP IIb/IIIa inhibitörleri kullanılmamış olmasına rağmen PTCA uygulanan grupta ilk 30 günde ölüm görülmezken; CABG uygulanan grupta ise 11,6 olarak saptanmıştır. VANQWISH araştırmacılarının konservatif yaklaşımı önermelerine rağmen yakın zamanda yayınlanan ve daha geniş bir çalışma olan Stabil Olmayan Koroner Hastalıkta Hızlı Revaskülarizasyon (Fast Revascularization During Instability in Coronary Disease-FRISC II) çalışması girişimsel yaklaşımı savunmaktadır (28,29). Atorvastatine karşı revaskülarizasyon tedavisi (AVERI) çalışmasında hafif semptomları olan hastalarda

PTCA yüksek doz lipid düşürücü tedavi (atorvastatin 80mg) ile karşılaştırılmış ve 18 aylık takip sonunda anginal semptomların düzelmesi PTCA kolunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p < 0,009$). Ancak yaşam kalitesi benzer ve PTCA grubunda iskemi nedeni hastaneye yatırma eğilimi daha fazla bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların %30'unda stent kullanılmıştır (30).

Fibrinolitik tedaviye göre mekanik revaskülarizasyon, akut infarktüsli hastalarda akımı çok daha süratli ve yeterli bir şekilde yeniden sağlar. Zemindeki stenotik plak dilate edildiğinden postinfarkt iskemi ihtimali ve daha sonraki invaziv girişim ihtiyacı da azalmaktadır. Akut dönemde başarı şansı litik tedaviden üstün olup, kısa ve uzun dönem sonuçlar litik tedavi ile kıyaslanabilir; hatta PAMI ve GUSTO-IIIB gibi çalışmalarda daha üstün bulunmuştur. Özellikle koroner stentlerin kullanılması ile oldukça çarpıcı sonuçlar bildirilmiştir. Primer anjioplasti; gereken standartlara sahip merkezlerde, trombolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda, akut infarktüse bağlı kardiyojenik şokta ve EKG'de ST segment yükselmesi bulunmayan akut infarktüsli hastalarda endikedir.

Mükemmel reperfüzyon sağlaması ($> \%90$), kontrendikasyonlarının az olması, oklüzyonla beraber alta yatan stenozun da tedavi ediliyor olması, reperfüzyon etkisinin hemen görülmesi, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetinin tanınmasına imkan vermesi, hemodinamisi bozulan hastalarda etkin olarak uygulanabilmesi, aynı anda intra-aortik balon pompası yerleştirilebilmesi ve mortalitesinin düşük olması primer PTCA'nın avantajlarıdır.

Arteriyel ponksiyon gerektirmesi ve daha travmatik olması, tedaviyi geciktirebilmesi, restenoz riskinin kısmen daha yüksek olması, kontrollü klinik çalışmaların daha az olması, ilk etapta maliyetinin daha yüksek olması, 24 saat girişim yapabilecek kateterizasyon laboratuvarına ihtiyaç duyulması, tecrübeli personel ve acil koroner by-pass yapabilecek cerrahi ekip gerektirmesi ise dezavantajlarını oluşturur.

Metabolik tedaviler

Koroner arterin açık olması ve TIMI 3 akım sağlanması her zaman doku seviyesinde reperfüzyonun da sağlandığı anlamına gelmemektedir. Bu gerçeğe uygun olarak akut miyokard infarktüsünde primer perkütan koroner işleme rağmen sol ventrikül fonksiyonlarında yeterli düzelmeye sağlanamayabilmektedir. Kontrast ekokardiyografi ve PET ile yapılan çalışmalar TIMI 3 akım sağlanmasına rağmen, hastaların üçte birinden fazlasında doku perfüzyonunun meydana gelmediğini göstermektedir(31,32). No-reflow

olarak adlandırılan bu durumda miyokard infarktüsü sonrası komplikasyonlar ve sol ventrikül dilatasyonu daha fazla meydana gelmektedir(33). TIMI 10B çalışmasında Gibson ve arkadaşlarının geliştirdiği TIMI miyokardiyal perfüzyon (TMP) yöntemi ile hastaların yarısından fazlasında miyokardiyal perfüzyonun sağlanamadığı görülmüştür(34). Ayrıca bu çalışmada TIMI 3 akım olmasa bile miyokardiyal perfüzyonun iyi olabileceği de gösterilmiştir. Yine akut miyokard infarktüsü sırasında TIMI 3 akım sağlanmasına rağmen bazı olgularda ST rezolüsyonunun tam olmadığı bilinmektedir. Yüksek kalan ST segmenti kliniğe düşük ejeksiyon fraksiyonu ve artmış mortalite olarak yansımaktadır. Tüm bu sorunlar tedavide yeni arayışları beraberinde getirmiş ve son yıllarda dikkati çeken önemli bir yaklaşım olan metabolik tedavilere yönelinmesini sağlamıştır.

Normal koşullar altında miyokard gerekli ATP'nin %60-90'ını serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonundan, geri kalanını da glukoz metabolizmasından sağlamaktadır. Miyokard hücreleri glukozu glikoliz veya glukoz oksidasyonu yolları ile metabolize etme yeteneğine sahiptir. Glikoliz oksijen gerektirmeyen bir süreç iken, glukoz oksidasyonu oksijen bağımlı bir işlemdir.

İskemi sırasında oluşan hasar ve kalbin fonksiyonel olarak iyileşmesi üzerine değişik metabolik substratların etkileri konusundaki deliller her geçen gün artmaktadır. Metabolik tedavi yöntemlerinin en önemli bileşenleri Glukoz-İnsülin-potasyum solüsyonu ve metabolik antianjinal bir ilaç olan trimetazidindir.

Trimetazidin mitokondrilerdeki 3-ketoasil koenzim A enzimini inhibe ederek uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonuna engel olmaktadır. Böylece enerji metabolizmasını yağ asidi oksidasyonundan glukoz oksidasyonu yönüne kaydırmaktadır.

GİK solüsyonunun akut miyokard infarktüsünde destek tedavisi olarak kullanılması, kardiyak substrat kullanımının denenmesi yönünde ilk örneklerden biri olmuştur. Geçmişte, Sodi-Pallares konseptinin öncüsü olarak 40 yıl kadar önceye dayanmaktadır. Zaman içinde yapılan kontrollü çalışmalarda ve metaanalizlerde mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Günümüzde bu yaklaşım bir gerçekliktir; ancak gelişen konvansiyonel ve invaziv stratejiler klinik pratikte bu yaklaşımın ihmal edilmesi sonucunu doğurmuştur. İskemi sırasında yağ asidi ve glukoz metabolizması azalmış oksijen varlığı için yarışmaktadır. Bununla birlikte yağ asidi oksidasyonu oksijen kullanımı yolu ile %12 daha az ATP oluşturmaktadır; bu da enerji-substrat metabolizmasını yağ asitlerinden glukozla doğru değiştiren uygulamaların iskemide neden faydalı olduklarını açıklamaktadır. Ayrıca yağ asidi oksidasyonunda sağlanacak bir azalma, glukoz oksidasyonu ile glikoliz arasındaki

bağlantının yeniden kurulmasını sağlayarak aşırı proton üretimini ve aşırı kalsiyum yükünü azaltmaktadır.

GİK solüsyonu ile miyokard hücrelerine substrat olarak glukoz sunulmakta, enerji metabolizması yağ asidi oksidasyonundan glukoz oksidasyonuna kaydırılarak hücre içindeki yüksek enerjili fosfat depolarının boşalması engellenmektedir (15-20, 35)

GİK solüsyonu infüzyonunun akut miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok, ve kalp cerrahisinde yararlı etkileri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. GİK solüsyonu infüzyonunun kardiyak iskemik disfonksiyonu düzeltilmesi temel olarak iki prensip üzerine dayanmaktadır. Bunlardan birincisi insülinin Na-K-ATPaz enzimini uyarması, hücre içine K geçişini artırması, hücre membranlarını stabilize etmesi ve aritmi sıklığını azaltmasıdır. İkincisi miyokard hücresi içine glukoz alınımını artırarak enerji substratını sağlamasıdır. GİK uygulaması ile iskemik miyokarda sağlanan ATP kazancı nispeten az olsa bile hücre içi kalsiyum ve sodyum pompalarının çalışmasını sürdürebilmelerini sağlamakta; bu da canlılık sınırındaki dokularda letal gelişimi önlemektedir(36,37) İskeminin diğer bir metabolik etkisi de plazma serbest yağ asidi konsantrasyonlarını ve insülin rezistansını artırmasıdır. Kalp kası genel olarak enerji üretiminde yağ asitlerini daha fazla kullanır ve diğer substratlara oranla daha fazla ATP üretir. Ancak bu; daha fazla oksijen kullanımını gerektirir. İskemi sırasında oluşan plazma serbest yağ asidi düzeyinin yükselmesi aritmi uyarılmasını ve miyokard depresyonunu artırır, iskemik ancak canlı dokuların iyileşmesini önler (38). GİK infüzyonu serbest yağ asitlerinin salınımını azaltarak da olumlu etki göstermektedir.

GİK infüzyonunun akut miyokard infarktüsünde ilk yararlı etkileri 1962 yılında Sodi-Pallares tarafından gösterilmiştir. 1980 yılında Rackley ve ark. serbest yağ asidi salınımını baskılayacak insülin dozunu bildirmişlerdir(39). 1997 yılında yapılan bir metaanalizde GİK infüzyonunun mortalite riskinde % 28 düzeyinde bir azalmaya neden olduğu, bunun da tedavi edilen 1000 hastada 49 yaşamın kuratılması anlamına geldiği bildirilmiştir(40). Bu metanalizin alt analizinde yüksek doz GİK kullanılan çalışmalar tek başına ele alındığında mortalite riskinin % 48 azaldığı, yüksek ve düşük dozdaki çalışmalar beraber ele alındığında % 28 mortalite riski azalması olduğu bildirilmiştir. Bu bulguya dayanarak sağkalıma yararlı etkinin ancak yüksek dozda glukoz- insülin-potasyum solüsyonu uygulanması ile gerçekleştiği bildirilmiştir (40).

Diaz R ve ark 400 hastada sadece reperfüzyon tedavisi uygulanan hastalar ile reperfüzyon ile birlikte GİK verilen hastaların hastane içi mortalitesini randomize olarak

karşılaştırmışlar ve GİK grubunda hastane içi mortalitenin %66 oranında azaldığını göstermişlerdir(41). Bu çalışmada semptom başlangıcı ile tedavinin başlangıcı arasında 11 saat geçmesine rağmen ölüm, ciddi kalp yetmezliği ve nonfatal VF'dan oluşan kombine end-point'te % 40 oranında azalma saptanmıştır. Yüksek dozdaki GİK kullanımının akut miyokard infarktüsünde en başarılı reperfüzyon yöntemi olarak bilinen primer PTCA ve stentleme işlemi ile kombine kullanımını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

GİK infüzyonunun bypass cerrahisi öncesi ve sonrasında kullanılması ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır. Lazar H ve ark. Yaptıkları bir randomize prospektif çalışmada kararsız angina pektorisli hastalarda by-pass cerrahisi öncesinde ve operasyondan 12 saat sonrasına kadar GİK infüzyonu verilmesinin postoperatif inotropik destek ihtiyacını ve perioperatif atriyal fibrilasyon (AF) sıklığını belirgin şekilde azalttığını bildirmişlerdir(42). Diğer bir çalışmada da GİK infüzyonunun postoperatif kardiyak indekste belirgin düzelmeye neden olduğu, en yararlı etkinin sol ventrikül fonksiyonları belirgin bozuk olan hastalarda gerçekleştiği bildirilmiştir(43). Taegtmeyer ve ark. büyük bir izlem çalışmasının sonucunda koroner by-pass sonrası pompa yetmezliği oluşan 332 hastada GİK infüzyonunun hastane içi mortaliteyi 1/3 oranında azalttığını; aynı zamanda yoğun bakım ve hastanede kalış süresini de kısalttığını bildirmişlerdir(44).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi acil servisine 01.04.2001-01.12.2002 tarihleri arasında göğüs ağrısı ile başvuran ve acil serviste yapılan değerlendirmede, ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü tanısı alan 8'i kadın 37 olgu GİK grubuna, 6'sı kadın 37 hasta da kontrol grubuna dahil edildi. GİK grubunun yaş ortalaması 51 ± 9 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 50 ± 11 idi. GİK solüsyonu verilen 37 hastaya yapılan koroner anjiyografi takiben başarıyla PTCA+stent uygulandı. 33 hastada (%89,1) TIMI III akım sağlanırken, TIMI II akım sağlanan 4 hastaya (%10,8) ilave olarak tirofiban verildi. Akut miyokard enfarktüsü tanısı aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığında konuldu.

1-30 Dakikadan uzun süren göğüs ağrısı

2-EKG'de ardışık iki derivasyonda en az 1mm ST yükselmesi

3-Kreatin kinaz (CK) enzim düzeyinin normalin 2 katına çıkması veya MB formunun total kreatin kinazın %5'inden fazla olması

Primer PTCA uygulanan, GİK solüsyonu verilmeyen, yaş ve miyokard enfarktüsü lokalizasyonları benzer olan 37 olgu kontrol grubu olarak değerlendirildi

GİK uygulama yöntemi

GİK grubu hastalarına femoral ven kateteri yerleştirildikten sonra ortalama 75 cc/h dozundan volüm yüklenmesine dikkat edilerek GİK solüsyonu (1000 cc %30 dextroz solüsyonu+50 ünite kristalize insülin+80 mEq KCl veya 1000 cc %20 dextroz solüsyonu+30 ünite kristalize insülin+40 mEq KCL) başlandı ve 20 ± 8 saat süre ile infüzyona devam edildi. Hastaların günde dört kez kan glukoz düzeyi takip edilerek gerektiğinde ihtiyaca göre ilave kristalize insülin verildi.

Elektrokardiyografik değerlendirme

Hastaların acil servise giriş, reperfüzyon sonrası 1 saat, 6 saat ve 2. ay elektrokardiyografileri değerlendirildi. Acil servise giriş, reperfüzyon sonrası 1 saat ve 6 saat EKG'lerinde ST segment yüksekliği olan derivasyon sayısı, ST segmentinin en yüksek olduğu derivasyondaki ST yüksekliği miktarı ve ST segment yüksekliklerinin toplamı hesaplandı. İşlem sonrası 6. saatte her iki grupta işlem öncesine göre ST segment yüksekliğinde %50 veya daha fazla azalmanın sağlanıp sağlanmadığı araştırıldı. 8. hafta

EKG'lerinde Q dalgası oluşan derivasyon sayısı ve ST segment yüksekliği devam eden derivasyon sayısı belirlendi.

Perkütan revaskülarizasyon yöntemi

Acil serviste akut miyokard enfarktüsü tanısı konulduktan hemen sonra aspirin (300mg), tiklopidin (500mg) veya clopidogrel (300mg) verildi. Hastalar tanıdan en çok 30 dakika içinde koroner anjiyografi laboratuvarına alınarak işleme geçildi. İşlem öncesi hastalara 10bin-15bin IU unfraksiyone heparin IV verildi. GİK grubu hastalarında femoral arter ile beraber GİK infüzyonu verilmek amacıyla femoral ven de kateterize edildi ve koroner anjiyografi öncesi GİK solüsyonu verilmeye başlandı.

Önce konvansiyonel yöntem ve Judkins tekniği ile koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. İnfarktüsteki sorumlu damar tesbit edilerek konvansiyonel anjioplasti tekniği ile 7F kılavuz kateter aorta-koroner ostiuma yerleştirildi. Koroner arterde lezyon kılavuz tel ile geçilerek kılavuz tel lezyon distaline yerleştirildi. Sorumlu lezyona, özellikleri gözönünde bulundurularak direkt stent implantasyonu veya perkütan balon anjioplasti sonrası stent implante edildi. Girişim sonrası TIMİ-2 ve altında olgularda akım intrakoroner nitroglicerine ve verapamil ile düzeltilmeye çalışıldı. Buna rağmen akım düzelmeyen olgularda GpIIb/IIIa antagonisti ilaç (tirofiban,MSD) kullanıldı. Kardiyojenik şok, sol kalp yetmezliği, hipotansif seyreden olgularda İABP desteği sağlandı. Sineanjiyogramlar iki kardiyolog tarafından vizüel olarak değerlendirildi. İşlem sonunda sorumlu lezyonun bulunduğu damardaki akım TIMİ 1, 2 veya 3 olarak değerlendirildi.

Ekokardiyografik değerlendirme

Tüm olguların 2.5 mHz görüntüleme transdüserli General Electric Vingmed System Five ekokardiyografi cihazı ile perkütan revaskülarizasyon işleminden 1 hafta ve 8 hafta sonra olmak üzere 2 kez; M-mode, iki boyutlu , PWD, CWD, renkli doppler incelemeleri yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüden sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları ve Simpson yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonları hesaplandı(45,46). Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'ne göre sol ventrikül 16 segmente ayrıldı (parasternal uzun aks, parasternal kısa aks , apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk görüntülerine göre) Segmentler hareketlerine göre normal, hipokinezi-akinezi, diskinezi-anevrizma olarak sınıflandırıldı. İnfarktüs ile ilgili segment olarak anterior miyokard infarktüsleri için septum, anterior ve lateral duvarda

oluşan hareket bozuklukları; inferiyor infarktüsler için inferiyor ve posteriyor duvarda oluşan hareket kusurları değerlendirmeye alındı.

Sintigrafik değerlendirme

33 hastaya perkütan işleminden 2 ay sonra egzersiz spect miyokard perfüzyon sintigrafisi uygulandı. Test antiiskemik ilaçlar kesilerek en az 4 saatlik açlıktan sonra uygulandı. Hastalara Tc99 sestamibi protokolü uygulandı. Bu protokole göre hastalara 8 mCi Tc99m sestamibi iv enjekte edildikten 45 dakika sonra ilk görüntüleri alındı. Bundan 3 saat sonra hastalar Bruce protokolüne göre maksimum egzersizde, intravenöz 24mci Tc99m sestamibi verilip tekrar görüntü alındı.

Spect ile standart 26 segment değerlendirildi. Sintigrafik görüntüler klinik, anjiyografik ve ekokardiyografik verileri bilmeyen bir gözlemci tarafından değerlendirildi. Her segmentin istirahat ve stres görüntüleri kalitatif değerlendirildi. Egzersiz MPS yorumlanmasında:

Normal segment (normal): Stres sonrası ve istirahat görüntüleri anlamlı defekt saptanmayan segment.

Geçici defektli segment (iskemi): Stres sonrası anlamlı defekt saptanan, istirahat görüntülerinde ise normal tutulum gösteren segment

Kalıcı defektli segment (infarkt): Stres sonrası ve istirahat görüntülerinde kalıcı defekt saptanan segment olarak belirlendi.

İstatistik yöntemleri

Elde edilen bulgular ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında kesiksiz değişkenler Student t testi; kesikli değişkenler Fisher kesin ki-kare testi ve Yates düzeltmesi yapılan ki-kare testi ile karşılaştırıldı. P değerinin 0,005'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik özellikler

GİK grubu 29'u erkek 8'i kadın 37 hastadan oluşmakta iken kontrol grubu olarak seçilen hastaların 31'i erkek 6'sı kadındı. Ortalama yaş GİK grubunda 51 ± 9 kontrol grubunda 50 ± 11 idi. GİK grubunda 16 hasta inferior, 21 hasta anterior lokalizasyonda miyokard infarktüsü geçiriyor iken bu oran kontrol grubunda 13 inferior, 24 anterior miyokard infarktüsü şeklindeydi. GİK grubunda inferior miyokard infarktüsü olan 16 hastanın 3'ünde sağ ventrikül tutulumu, 3'ünde de atrioventriküler tam blok vardı. Kontrol grubu inferior miyokard infarktüsü hastalarında ise 4 hastada sağ ventrikül tutulumu, 3 hastada atrioventriküler tam blok mevcuttu. GİK grubu hastalarının ağrı-işlem başlangıcı zamanı $2,91 \pm 2,51$ saat iken; kontrol grubunda bu zaman $2,80 \pm 2,81$ saat idi.

GİK grubu hastalarının 21 tanesinde (%56,7) sigara içiciliği, 10 tanesinde (27,0) hipertansiyon, 7 tanesinde (%18,6) aile öyküsü, 6 tanesinde (%16,2) DM, 7 tanesinde (18,9) hiperlipidemi, 4 tanesinde (%10,8) obezite risk faktörleri olarak karşımıza çıktı. Kontrol grubun hastalarında ise sigara içiciliği 19 hastada (51,3), hipertansiyon 9 hastada (%24,3), aile öyküsü 9 hastada (24,3), DM 8 hastada (21,6), hiperlipidemi 8 hastada (21,6), obezite ise 4 hastada (10,8) bulunmaktaydı. GİK grubunda 4 hastada (%10,8), kontrol grubunda 3 hastada (%8,1) sayılan risk faktörlerinin hiçbiri yoktu.

Hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri tablo-1 de özetlendi.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

	GİK	KONTROL	P
Yaş	51±9	50±11	>0,005
DM	6 (%16,2)	8 (%21,6)	>0,005
HT	10 (%27,0)	9 (%24,3)	>0,005
HL	7 (%18,9)	8 (%21,6)	>0,005
Sigara	21 (%56,7)	19 (%51,3)	>0,005
Aile öyküsü	7 (%18,6)	9 (%24,3)	>0,005
Obezite	4 (%10,8)	4 (%10,8)	>0,005
Risk faktörü yok	4 (%10,8)	3 (%8,1)	>0,005
Anterior Mİ	21 (%56,7)	24 (%64,8)	>0,005
İnferior Mİ	16 (%43,2)	13 (%35,1)	>0,005
Ağrı-işlem zamanı	2,91±2,52	2,80±2,81	>0,005
RV tutulumu	3(%8,1)	4(%10,8)	>0,005
AV tam blok	3(%8,1)	3(%8,1)	>0,005

Sonuçta her iki grupta klinik bulgular ve demografik özellikler açısından anlamlı farkın olmadığı saptandı.

EKG analizi

Başvuru anı, reperfüzyon sonrası 1. saat ve reperfüzyon sonrası 6. saat EKG'lerinde ST segment yüksekliği olan derivasyon sayısı, ST segmentinin en yüksek olduğu derivasyondaki ST yüksekliği miktarı ve ST segment yüksekliklerinin toplamı değerlendirildi.

Başvuru EKG'lerinin değerlendirilmesinde GİK ve kontrol grubu arasında ST segment yüksekliği olan derivasyon sayısı (4,5±1.6 ya karşı 4.3±1.7 p>0.05), ST segmentinin en yüksek olduğu derivasyondaki ST segment yüksekliği miktarı (3,4±1,1'e karşı 3,6±1.3 p>0.05) ve tüm derivasyonlardaki ST segment yüksekliklerinin toplam değeri (9,8±5,1 e karşı 10,2±5,3 p>0.05) arasında fark saptanmadı (Tablo 2, Şekil 1).

Reperfüzyon sonrası 1. saat EKG'lerinin değerlendirilmesinde GİK grubunda kontrol grubuna göre ST segment yüksekliği olan derivasyon sayısı (2.4±2.1'e karşı

3,2±1,7 p<0.05), ST segmentinin en yüksek olduğu derivasyondaki ST segment yüksekliği miktarı (1,3±1,1 ye karşı 2,4±1,1 p<0.05) ve tüm derivasyonlardaki ST segment yüksekliklerinin toplam değerinin (3,8±2,0 a karşı 6,6±4,0 p< 0.05) daha düşük olduğu izlendi (Tablo 2, Şekil 1)

Reperfüzyon sonrası 6. saat EKG lerinin değerlendirilmesinde GİK grubunda kontrol grubuna göre ST segment yüksekliği olan derivasyon sayısının (1,9±1,9 a karşı 2,6±1,9 p<0.05), ST segmentinin en yüksek olduğu derivasyondaki ST segment yüksekliği miktarının (1,1±1,0 ye karşı 1,8±1,3 p <0.05) ve tüm derivasyonlardaki ST segment yüksekliklerinin toplam değerinin (2,9±2,8 e karşı 4,8± 3,8mm p<0.05) daha düşük olduğu izlendi (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 2. EKG’de ST segment yüksekliğinin regresyonuna GİK tedavisinin etkisi

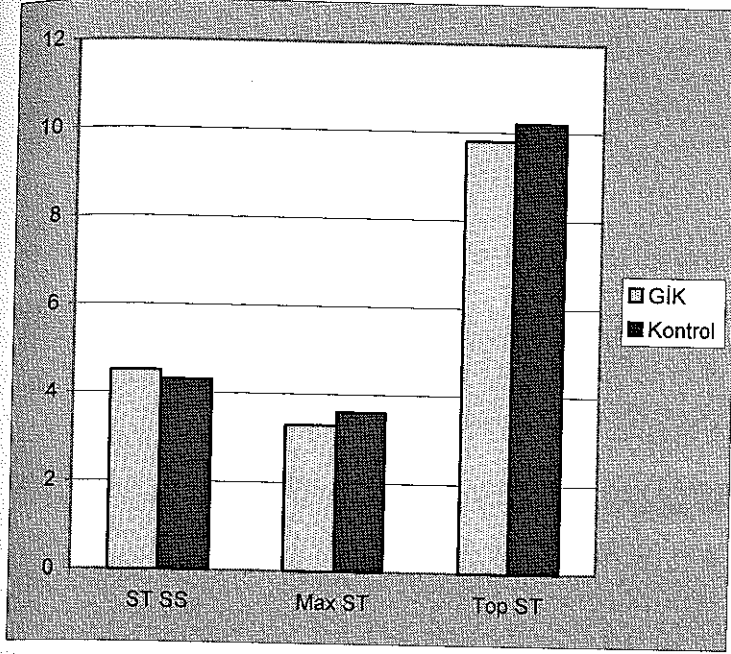
EKG	Çalışma grubu			Kontrol grubu		
	Başvuru anında	Rep Sonrası 1. saat	Rep. Sonrası 6 saat	Başvuru anında	Rep. Sonrası 1 saat	Rep. Sonrası 6. saat
ST SS	4,5±1,6	2,4±2,1	1,9±1,9	4,3±1,7	3,2±1,7	2,6±1,92
MaxST	3,4±1,1	1,3±1,1	1,1±1,0	3,6±1,3	2,4±1,1	1,8±1,3
TopST	9,8±5,1	3,8±2,0	2,9±2,8	10,2±5,3	6,6±4,0	4,8±3,8

TopSI : ST segment yüksekliklerinin toplam değeri,

MaxSI : ST segmentinin en yüksek olduğu derivasyondaki ST segment yüksekliği miktarı

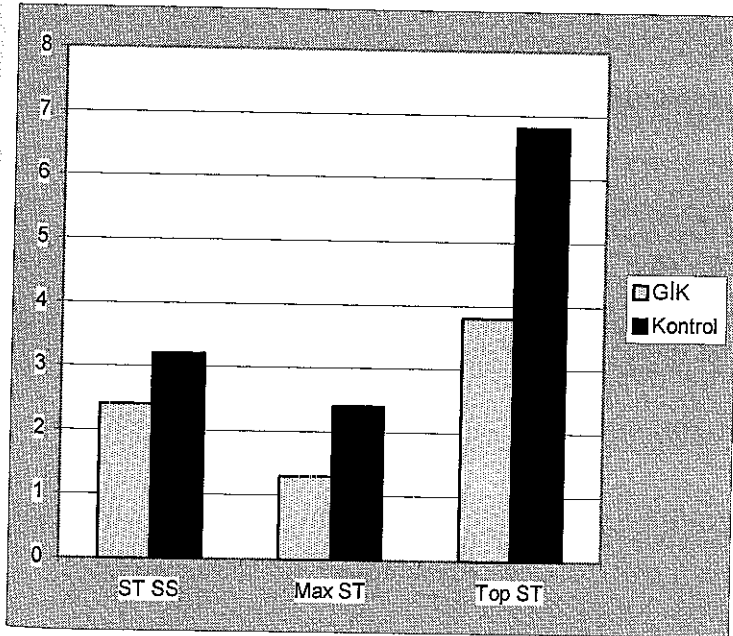
SI SS: ST segment yüksekliği olan derivasyon sayısı

Şekil 1. Tedavi öncesi EKG parametrelerinin karşılaştırılması



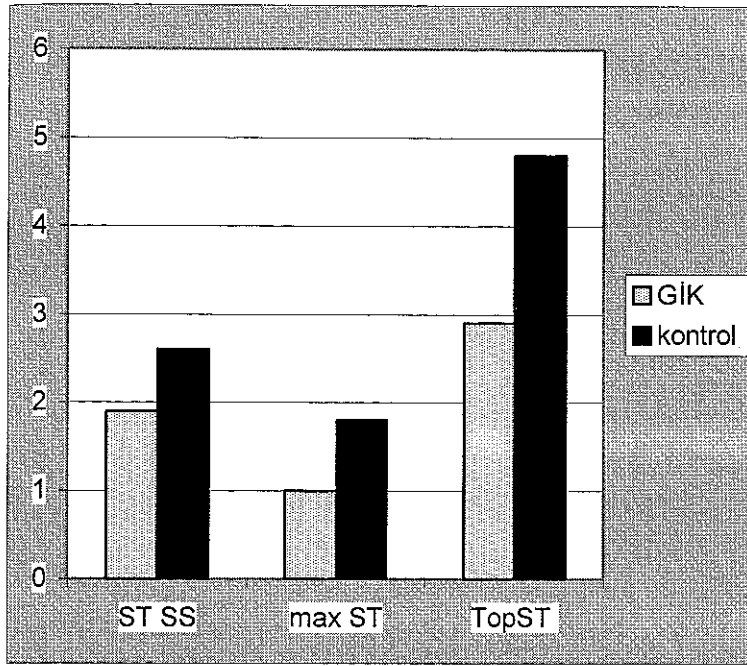
TopST : ST segment yüksekliklerinin toplam değeri
Max ST: ST segmentinin en yüksek olduğu derivasyondaki ST segment yüksekliği miktarı
ST SS: ST segment yüksekliği olan derivasyon sayısı
Şekilde iki grup arasında Top ST, Max ST ve ST SS parametreleri arasında farklılık saptanmadığı görülmektedir.

Şekil 2. Tedavi sonrası 1 saatte ST segment yüksekliklerinin karşılaştırılması



TopST : ST segment yüksekliklerinin toplam değeri
Max ST: ST segmentinin en yüksek olduğu derivasyondaki ST segment yüksekliği miktarı
ST SS: ST segment yüksekliği olan derivasyon sayısı
Şekilde Top ST, Max ST ve ST SS'nın çalışma grubunda daha hızlı gerilediği görülmektedir.

Şekil 3. Tedavi sonrası 6. saatte ST segment yüksekliklerinin karşılaştırılması



TopST : ST segment yüksekliklerinin toplam değeri

Max SI: ST segmentinin en yüksek olduğu derivasyondaki ST segment yüksekliği miktarı

SI SS: ST segment yüksekliği olan derivasyon sayısı

Şekilde Top ST, Max ST ve ST SS'nin çalışma grubunda daha hızlı gerilediği görülmektedir

EKG analizlerinde reperfüzyon sonrası ilk 1 saat içinde ST segment yüksekliklerinin hızla gerilediği ve bu gerilemenin 6. saatte de devam ettiği izlendi.

Alt grup analizinde ise 6. saatte ST segment yükseklik gerilemesi %50'den az olan hasta sayısının GİK grubunda daha az olduğu (5 hastaya [%13,5] karşı, 13 hastada [%35,1]; $p < 0.05$) saptandı GİK grubunda ST segmentleri yüksek kalan 5 hastanın tamamında Q dalgası gelişirken (%100), ST segmentleri %50'den fazla gerileyen 32 hastanın yalnızca 13 tanesinde (%35,1) Q dalgası gelişti.

8. hafta EKG'lerinde patolojik Q dalgası gelişiminin GİK grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı (18 hastaya karşı [%48,6] 28 hasta [%75,6], $p < 0.05$).

Biyokimyasal analiz:

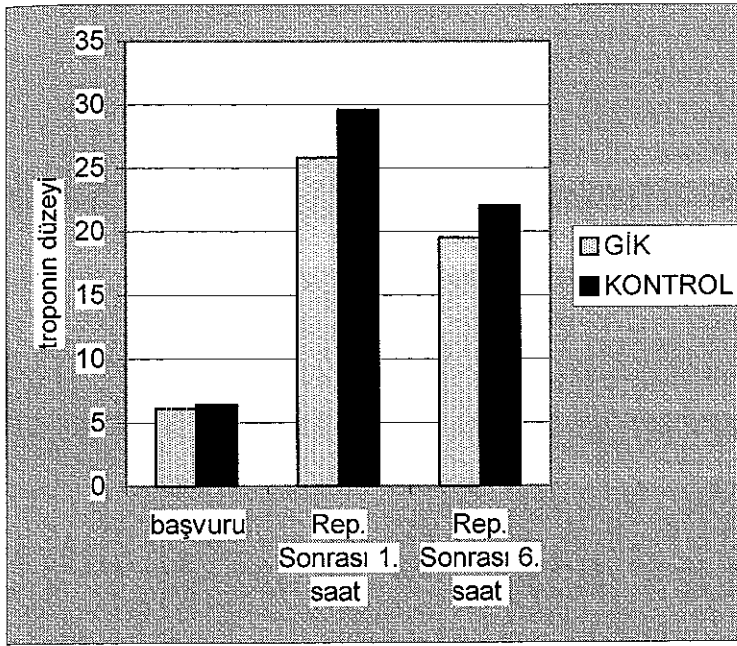
Hastalarda başvuru anında, reperfüzyon sonrası 1 saat ve reperfüzyon sonrası 6 saatlerde kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB (CK-MB) ve troponin düzeylerine bakıldı.

Başvuru anında GİK grubu ile kontrol grubu arasında CK düzeyleri (465 ± 510 'a karşın 454 ± 484 ; $p > 0.05$), CK-MB düzeyleri ($71,2 \pm 76,4$ 'e karşın $72,9 \pm 74,7$ $p > 0.05$) ve troponin düzeyleri ($6,0 \pm 13,4$ 'e karşın $6,3 \pm 10,6$ $p > 0.05$) benzer olduğu saptandı. GİK grubunda reperfüzyon sonrası 1. saatte CK düzeylerinin (1785 ± 2060 'e karşın 1919 ± 1849 $p < 0.05$) ve CK-MB düzeylerinin (204 ± 185 'a karşın 285 ± 268 $p < 0.05$) daha düşük düzeyde olduğu belirlendi. 6 Saatte yapılan biyokimyasal değerlendirmede GİK grubunda CK düzeylerinin (1195 ± 1248 'e karşın 2085 ± 2141 $p < 0.05$); CK-MB düzeylerinin (148 ± 135 'e karşın 409 ± 387 ; $p < 0.05$) düşük olduğu saptandı. Troponin düzeylerinin ise reperfüzyon sonrası 1. saatte ($24,9 \pm 34,9$ ' e karşın $29,4 \pm 33,6$) ve 6. saatte ($19,3 \pm 14,2$ 'e karşın $19,7 \pm 16,2$ $p > 0.05$) benzer olduğu saptandı. Bulgular tablo 3 ve şekil 4, şekil 5 ve şekil 6'da gösterildi.

Tablo 3. Çalışma gruplarının kardiyak marker ve enzim düzeyleri

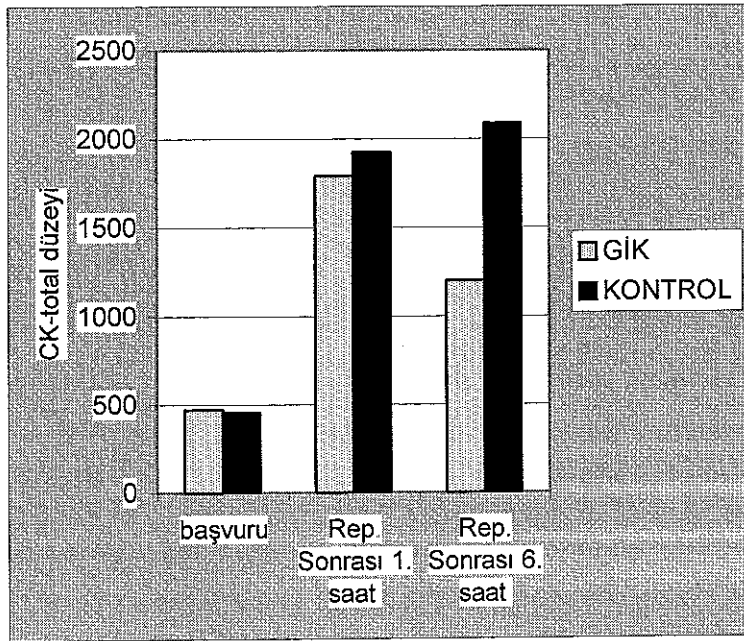
	GİK grubu			Kontrol grubu		
	Başvuru	Rep. Sonrası 1. saat	Rep. Sonrası 6. saat	Başvuru	Rep. Sonrası 1. saat	Rep. Sonrası 6. saat
Troponin	$6,0 \pm 13,4$	$24,9 \pm 34,9$	$19,3 \pm 14,2$	$6,3 \pm 10,6$	$29,4 \pm 33,6$	$19,7 \pm 16,2$
Total CK	465 ± 510	1785 ± 2060	1195 ± 1248	454 ± 484	1919 ± 1849	2085 ± 2141
CKMB	$71,2 \pm 76,4$	204 ± 185	148 ± 135	$72,9 \pm 74,7$	285 ± 268	409 ± 387

Şekil 4. Troponin düzeylerinin karşılaştırılması



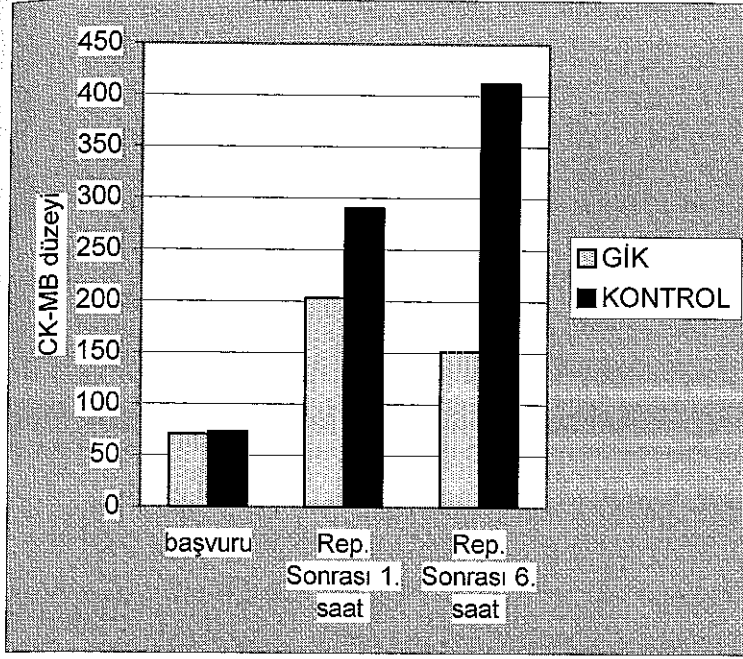
Şekilde troponin seviyeleri açısından her iki grupta anlamlı farklılığın olmadığı görülmektedir.

Şekil 5. Total Kreatin kinaz (CK-total) düzeylerinin karşılaştırılması



Şekilde başvuru anında GİK grubu ile kontrol grubu arasında CK düzeylerinin benzer olduğu (465 ± 510 'a karşı 454 ± 484 ; $p > 0.05$), GİK grubunda reperfüzyon sonrası 1. saatte CK düzeylerinin (1785 ± 2060 'e karşı 1919 ± 1849 $p < 0.05$) daha düşük düzeyde olduğu, 6. saatte GİK grubunda CK düzeylerinin düşük olduğu (1195 ± 1248 'e karşı 2085 ± 2141 $p < 0.05$) görülmektedir.

Şekil 6. Kreatin kinaz-MB düzeylerinin karşılaştırılması



Şekilde başvuru anında GİK grubu ile kontrol grubu arasında CK-MB düzeylerinin benzer olduğu ($71,2\pm76,4$ 'e karşı $72,9\pm74,7$ $p>0,05$), GİK grubunda reperfüzyon sonrası 1. saatte CK-MB düzeylerinin daha düşük düzeyde olduğu (204 ± 185 'a karşı 285 ± 268 $p<0,05$), 6 saatte GİK grubunda CK-MB düzeylerinin düşük olduğu (148 ± 135 'e karşı 409 ± 387 ; $p<0,05$) görülmektedir.

GİK grubu içinde ST segment gerilemesi %50'nin altında kalıp, sonrasında patolojik Q dalgası gelişen 5 hasta ile ve %50'nin üzerinde ST segment gerilemesi sağlanan 32 hastanın kardiyak marker ve enzim değerleri karşılaştırıldığında; reperfüzyon sonrası 1. saatte CK total enzim düzeyinin (1680 ± 925 'a karşı 1890 ± 1124 $p>0,05$) ve CK-MB düzeylerinin (201 ± 175 'ya karşı 184 ± 179 $p>0,05$) benzer olduğu; iki grup arasındaki anlamlı farkın reperfüzyon sonrası 6. saatte ortaya çıktığı görüldü. Reperfüzyon sonrası 6. saatte ST segmentleri yüksek kalan 5 hastanın CKMB enzim düzeylerinin, ST segmentleri %50'den fazla gerileyen 32 hastaya göre 3,5 kat daha yüksek seyrettiği (265 ± 240 'e karşı 92 ± 74 $p<0,05$); benzer şekilde CK-total enzim düzeylerinin de ST segmenti yüksek kalan hastalarda belirgin olarak yüksek olduğu (2209 ± 1824 'ye karşı 568 ± 303 $p<0,05$) saptandı. Troponin düzeylerinde iki grup arasında 1. ve 6 saatlerin sonunda anlamlı fark saptanmadı (bulgular tablo 4'te gösterildi).

Tablo 4. GİK grubunda biyokimyasal bulguların ST segment regresyonuna göre değerlendirilmesi

Biyokimyasal analiz	ST gerilemesi oranı	Başvuru anı	Rep. Sonrası 1 saat	Rep. Sonrası 6. saat
Troponin	<%50	6,0±13,7	25,7±34,5	19,5±14,1
	>%50	6,1±13,1	24,5±33,1	15,1± 12,9
CKMB	<%50	71±73	201±175	265±240
	>%50	69±70	184±179	92±74
CK Total	<%50	448±472	1680±925	2209±1824
	>%50	435±447	1890±1124	568±303

Ekokardiyografik değerlendirme bulguları

GİK ve kontrol gruplarında sol ventrikül fonksiyonlarını genel olarak değerlendirmek amacı ile ejeksiyon fraksiyonları Simpson yöntemine göre hesaplandı

Tablo 5. Ekokardiyografik değerlendirme bulguları

İlgili segmentte Hareket durumu	1. hafta		8. hafta	
	GİK GRUBU	KONTROL GRUBU	GİK GRUBU	KONTROL GRUBU
Normal	15 (% 40,5)	6 (%16,2)	20 (% 54,0)	5 (%13,5)
Hipokinezi-akinezi	16 (% 43,2)	19 (% 51,3)	12 (% 32,4)	21 (% 56,7)
Diskinezi-anevrizma	6 (%16,2)	12 (%32,4)	5 (%13,5)	11 (%29,7)
Ejeksiyon Fraksiyonu	49±12	42±10	55±4	43±3

Birinci hafta ekokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi

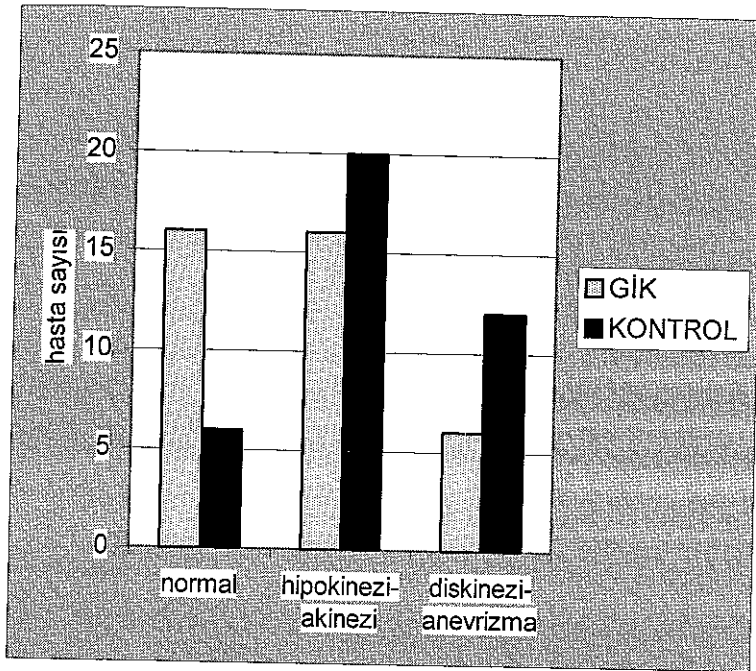
a) GİK alan grupta infarktüs ile ilgili segment bölgesinde duvar hareket kusuru olmayanların oranı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (% 40,5'e karşı %16,2; p<0.05).

b) GİK alan grupta infarktüs ile ilgili segment bölgesinde duvar hareket kusuru olanların oranı kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu (% 59,4'e karşı %83,7; p<0.05).

Hareket bozukluklarının nitelikleri incelendiğinde diskinezi-anevrizma gibi ileri hareket bozukluğunun GİK alan grupta kontrol grubuna göre düşük olduğu izlendi (% 16,2'ye karşı %32,4 p<0.05).

c) Sol ventrikül sistolik fonksiyonları genel olarak değerlendirildiğinde ejeksiyon fraksiyonunun GİK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu izlendi (% 49±12'e karşı % 42 ±10; p<0.05).

Şekil 7. Birinci hafta sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması



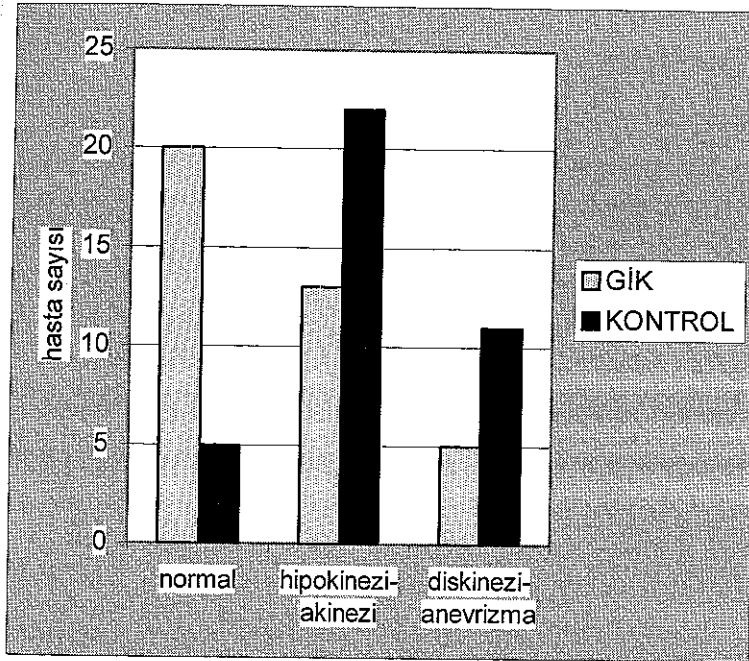
Şekilde GİK alan grupta infarktüs ile ilgili segment bölgesinde duvar hareket kusuru olmayanların oranının kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunduğu (% 40,5'e karşı %16,2; p<0.05), GİK alan grupta infarktüs ile ilgili segment bölgesinde duvar hareket kusuru olanların oranının kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunduğu (% 59,4'e karşı %83,7; p<0.05), diskinezi-anevrizma gibi ileri hareket bozukluğunun GİK alan grupta kontrol grubuna göre düşük olduğu (% 16,2'ye karşı %32,4; p<0.05) ve ejeksiyon fraksiyonunun GİK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu (% 49±12'e karşı % 42 ±10; p<0.05) görülmektedir

Sekizinci hafta sonuçlarını değerlendirilmesi

a) GİK alan grupta infarktüs ile ilgili segment bölgesinde duvar hareket kusuru olmayanların oranı, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu (% 54,0'ya karşı %13,5; p<0.05).

- b) GİK alan grupta infarktüs ile ilgili segment bölgesinde duvar hareket kusuru olanların oranı, kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu (% 45,9'e karşı %86,4; $p<0.05$).
- c) Hareket bozukluklarının nitelikleri incelendiğinde, diskinezi-anevrizma gibi ileri hareket bozukluğunun GİK alan grupta kontrol grubuna göre düşük olduğu (% 13,5'e karşı % 29,7; $p<0.05$) izlendi.
- d) Sol ventrikül sistolik fonksiyonları genel olarak değerlendirildiğinde, ejeksiyon fraksiyonunun çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu (% 55,4'e karşı % 43,3 $p<0.05$) izlendi.

Şekil 8. Sekizinci hafta GİK tedavisinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi

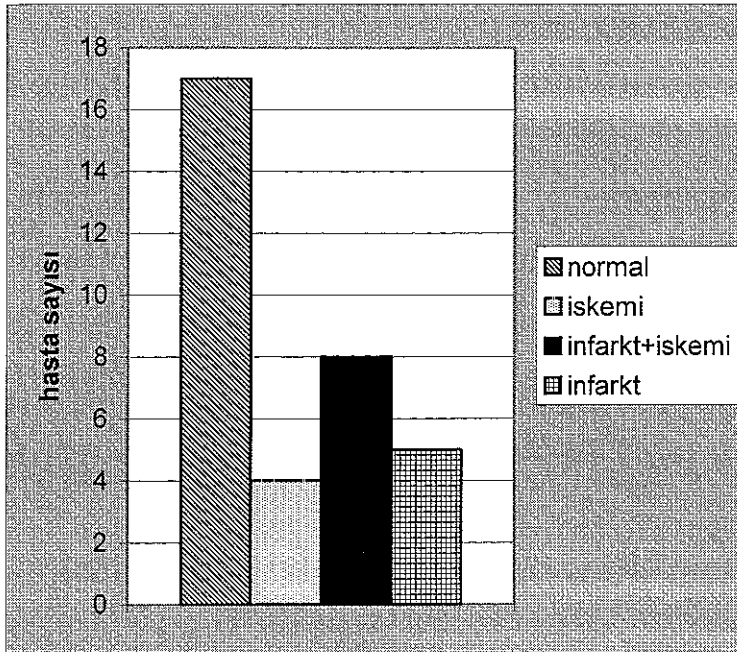


Şekilde GİK alan grupta infarktüs ile ilgili segment bölgesinde duvar hareket kusuru olmayanların oranının, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunduğu (% 54,0'ya karşı %13,5; $p<0.05$), GİK alan grupta infarktüs ile ilgili segment bölgesinde duvar hareket kusuru olanların oranının, kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunduğu (% 45,9'e karşı %86,4; $p<0.05$), diskinezi-anevrizma gibi ileri hareket bozukluğunun GİK alan grupta kontrol grubuna göre düşük olduğu (% 13,5'e karşı % 29,7; $p<0.05$) ve ejeksiyon fraksiyonunun çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu (% 55,4'e karşı % 43,3 $p<0.05$) görülmektedir.

Sintigrafik değerlendirme bulguları

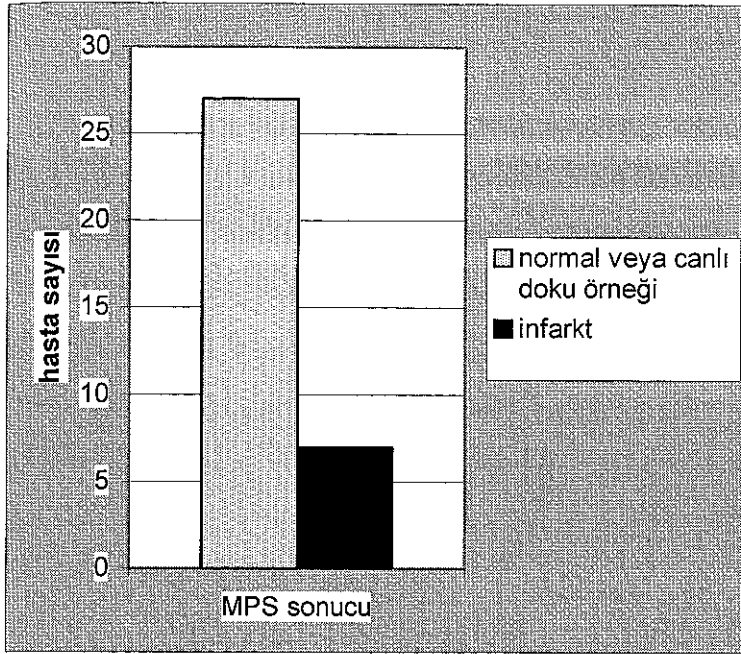
GİK solüsyonu verilen hastalardan 33 tanesi egzersiz miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile değerlendirildi. 1 hasta periferik arter hastalığı nedeniyle, 1 hasta kalça protezi varlığı nedeniyle, 2 hasta test amaçlı hastaneye gelmemeleri nedeniyle egzersiz MPS uygulanamadı. Hastaların 16 tanesinin (%48,4) sintigrafisi tamamen normal bulundu. 4 hastada (%12,1) ilgili segmentte iskemi, 8 hastada (%24,2) infarkt + periinfarkt iskemi ve 5 hastada (%15,1) yalnızca infarkt varlığı saptandı. Sonuç olarak GİK grubunda yeralan 33 hastanın 28'sinde (%84,8) normal perfüzyon bulguları veya canlı doku örneği bulunduğu saptandı.

Şekil 9. GİK grubunda sintigrafisi yapılabilen 33 hastanın MPS sonuçları



Şekilde hastaların 16 tanesinin (%48,4) sintigrafisinin tamamen normal bulunduğu, 4 hastada (%12,1) ilgili segmentte iskemi, 8 hastada (%24,2) infarkt + periinfarkt iskemi ve 5 hastada (%15,1) yalnızca infarkt varlığı saptandığı görülmektedir.

Şekil 10. GİK grubunda canlı doku örneği gösteren hasta sayısı



Şekilde GİK grubunda yeralan 33 hastanın 28'sinde (%84,8) normal perfüzyon bulguları veya canlı doku örneği bulunduğu görülmektedir.

Maliyet gözönünde bulundurularak kontrol grubuna rutin sintigrafi istenmedi. Sintigrafisi yapılmış olan az sayıda hasta ile beraber sonuçlar literatür bilgileri eşliğinde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Akut miyokard infarktüsü tedavisi son yıllarda komplikasyonları önlemenin yanısıra, mümkün olan en fazla miyokard dokusunu kurtarmaya yönelik stratejilere kaymaktadır. Günümüzde erken reperfüzyonu sağlamada en çok kabul edilen yöntemlerden biri primer revaskülarizasyon işlemleridir. Gelişmiş bu yöntemlere rağmen bazı hastalarda reperfüzyon hasarı oluşması önlenememektedir. Bu çalışmada primer revaskülarizasyona ek olarak verilen ve reperfüzyon hasarını önlemek için önerilen çeşitli tedavi yöntemleri arasında bulunan GİK solüsyonu tedavisinin ST segment rezolüsyonunu hızlandırdığı; kısa ve uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etkileri bulunduğu gösterilmiştir.

GİK tedavisinin ST segment rezolüsyonuna etkisi

ST segment yüksekliğindeki değişikliklerin infarktüs ile ilgili koroner arterde reperfüzyon durumunu değerlendirmedeki yeri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Califf ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, ilgili koroner arterde reperfüzyonu belirlemede ST segmentindeki değişiklikler, göğüs ağrısının hafiflemesinden ve reperfüzyon aritmilerinden daha değerli bulunmuş olup; ST segmentinde tam düzelme % 6 olguda, kısmi düzelme % 38 olguda saptanmıştır (47). ST segmentinde tam düzelme olan olguların % 96'sında, kısmi düzelme bulunan olguların %84'ünde başarılı reperfüzyon saptanmıştır. Bu çalışmada ST segmentindeki değişiklikler kantitatif olarak değerlendirilmediği gibi, sadece D2 ve V4 derivasyonları incelenmiştir. Richardson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; ST segmentinde 2 mm'den, I dalgasında 3mm'den fazla azalma olması durumunda reperfüzyonun %92,5 hastada gerçekleştiği gözlenmiştir(48). Bu değişikliklerin oluşmadığı hastaların ancak %33'ünde reperfüzyon saptanmıştır (no-reflow). Bu nedenle ST değişikliği olmayan hastalarda TIMI III akım varlığı veya yokluğuna dayanarak no-reflow fenomeninin geliştiğini söylemenin mümkün olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların ilk EKG'lerindeki ST değişikliklerinin geneli dikkate alınmamıştır. Krucoff ve arkadaşları 3 derivasyonlu Holter monitörizasyonu ile ST segment değişikliklerini 48 saat süre ile ve kantitatif olarak değerlendirmişler ve ilgili koroner arterde reperfüzyonu değerlendirmede ST segment rezolüsyonunun

sensitivitesini %89 ve spesifitesini %82 bulmuşlardır(49). Ancak pratik uygulamada hem 3 kanallı Holter cihazının sık kullanılmayışı, hem de hastalar hakkında hemen karar verilmesi gereği bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır. Doovedans ve ark. ST segment normalizasyonunu, terminal T dalga inversiyonunu ve reperfüzyon aritmelerini (VES sıklığında artış ve akselere idiyoventriküler ritm) reperfüzyon bulguları olarak 44 hastada değerlendirmişler ve ST segmenti en yüksek bulunan derivasyonlarda ST segment düzeyindeki %25' lik bir azalmanın bile ilgili damardaki reperfüzyonun başladığını %95 gibi yüksek bir oranda gösterdiğini bildirmişlerdir. ST segmentindeki düzelme diğer kriterlerden daha önemli olarak bulunmuştur. Reperfüzyonu belirleme kriteri olarak ST segmentinde %50 düzelme alındığında sensitivite %95'ten %85'e inmiştir(50). Shah ve arkadaşları trombolitik tedavi ile ST segment yüksekliğinde %50'den fazla azalma ile göğüs ağrısında hızlı ve progresif azalmanın reperfüzyonun en iyi belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir(51).

Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere ST segment yüksekliğindeki değişmelerin nasıl değerlendirileceği ve sonuçların nasıl yorumlanacağı konusunda fikir birliği henüz oluşmamıştır. ST segment yüksekliğini etkileyen çok değişik faktörlerin oluşu konuyu daha da karmaşıklştırmaktadır. ST segmentinin izoelektrik hatta dönmemesi mortalite riskinde artış ile birlikte dir(52). Özmen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aVR dışındaki tüm derivasyonlardaki ST segment yüksekliklerinin toplamalarının % 50'den fazla azalmasının başarılı reperfüzyonu gösterdiği bildirilmiştir(53).

Kusniec ve arkadaşları akut miyokard infarktüsü sonrası 6-12. günler arasında EKG'de ST segmenti izoelektrik hatta dönen hastalarda koroner açıklığın daha yüksek oranda olduğunu, ve sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi olduğunu göstermişlerdir(54). Yapılan bir başka çalışmada infarktüsün 6-12. günlerinde EKG' de ST segmenti izoelektrik hatta dönenlerde TIMI III akım daha yüksek oranda bulunurken, ST segmenti yüksek kalanlarda damarda yeterli reperfüzyonun sağlanamadığı saptanmıştır(53). Bilindiği üzere EKG'de ST segmentinin yüksekliğinin devam etmesi miyokard anevrizmasını göstermektedir.

Lee SG ve ark. Akut miyokard infarktüsünde primer stentleme ile erken reperfüzyon sağladıkları 31 hastadan işlem sonrası ST segment gerilemesi % 50' den daha az olanlarda başarılı rekanalizasyona rağmen 3 ay sonra yapılan kontrol ekokardiyografilerde duvar hareket indeksinde azalma saptamışlar ve başarılı rekanalizasyona rağmen ST segmentindeki yüksekliğin mikrovasküler perfüzyondaki

azalmayı gösterdiğini bildirmişlerdir (55). Benzer şekilde Santaro GM ve ark. da başarılı PTCA'dan 30 dakika sonra alınan kontrol EKG'lerde ST segment yüksekliğinde % 50'den az gerilemenin sağlanabildiği olgularda; 1 ay sonraki kontrol ekokardiyografilerde ilgili miyokard segmentinde duvar hareket bozukluğu indeksinin daha kötü olduğunu, enfarktüs sırasında pik kreatin kinaz düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve ST yüksekliğindeki hızlı gerilemenin başarılı fonksiyonel iyileşmenin bir ön belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir(56).

Bu çalışmaların ortak sonucu olarak ST segmentindeki gerilemeyi başarılı makrovasküler ve mikrovasküler reperfüzyonun bir göstergesi olarak kabul etmek doğru bir yaklaşımdır.

Akut miyokard infarktüsünde miyokard nekroz alanının genişliği ST segment yüksekliği görülen derivasyon sayısı ve ST segment yüksekliği miktarı ile ilişkilidir(57). Bu nedenle bizim çalışmamızda ST segmenti yüksek derivasyon sayısı, ST segmenti en yüksek olan derivasyondaki ST segment yüksekliği miktarı ve ST segmenti yüksek olan tüm derivasyonlardaki toplam ST yüksekliği miktarı hesaplanmıştır. Reperfüzyon ile birlikte GİK tedavisi verilmesinin ST segment rezolüsyonunu her üç kriterde de GİK verilmeyen gruba göre hızlandırdığı gözlenmiştir. Bu da, GİK uygulamasının doku hasarını azaltarak mikrovasküler düzeyde reperfüzyonu hızlandırdığını göstermektedir.

GİK tedavisinin erken ve geç dönemde ventrikül fonksiyonlarına etkisi

Akut miyokard infarktüsü sonrası hastaların uzun dönemli prognozunu etkileyen en önemli faktör sol ventrikül fonksiyonlarının durumudur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 40' in altında olan hastalarda kısa ve uzun dönemli mortalite riski artmaktadır(58). Nekroz alanının geniş olduğu miyokard infarktüslerinde sol ventrikülde yaygın fonksiyon bozukluğu oluşmakta ve beklenen yaşam süresi azalmaktadır(59). Akut miyokard infarktüsünde nekroz alanını küçültmeye yönelik tedaviler son yılların en önemli gelişmelerindendir(60).

Reperfüzyon tedavilerinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkileri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. İntrakoronar STK tedavisi verilen bir çalışmada tedavi ile sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağlanmış(61), diğer çalışmalarda ise bu gösterilememiştir(62) İntravenöz trombolitik tedavi ile kontrolsüz yada plasebo kontrollü yapılan çalışmaların bazılarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda hafif düzelme saptanmasına karşın(63); bazı çalışmalarda ise düzelme saptanmamıştır(64). Literatürdeki trombolitik tedavi ve

plasebo alan hastaların ventrikülograflerinin karşılaştırıldığı çalışmalardan yapılan bir metaanalizde 3066 ventrikülografi değerlendirilmiş ve trombolitik tedavinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda % 3-6 oranında bir düzelme sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu düzelmenin mortalitedeki azalmayı açıklamak için yetersiz olduğu ve trombolitik tedavinin miyokard korunumu dışında başka mekanizmalar ile de etkili olabileceği görüşü bildirilmiştir(58)

Trombolitik tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonra ventrikülografide Center-Line yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerleri ölçülen ve koroner arter açıklığı belirlenen 542 vakalık bir çalışmada trombolitik tedavi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve bölgesel duvar hareketlerinde az miktarda düzelme saptanmış; düzelme miktarı başlangıçta geniş infarktüs alanı olan hastalarda daha belirgin bulunmuş ve trombolitik tedavinin olumlu etkilerinin sadece daha iyi ventrikül fonksiyonu sağlanması ile açıklanamayacağı bildirilmiştir(65).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hastanın yaşam süresinin tahmin edilmesinde kullanılabileceğini, ancak trombolitik tedavinin etkinliğini değerlendirmede uygun olmadığını bildiren yayınlar vardır(66). Akut miyokard infarktüsünde infarkt alanındaki bölgelerde hareket bozukluklarının olması veya hiperkinezinin bulunması ejeksiyon fraksiyonunda miyokard nekroz alanının büyüklüğüne paralel değişikliklerin olmasını engellemektedir(60). Ayrıca erken kaybedilen hastaların değerlendirmeye alınamaması ve EF ölçümlerinde %10-15 oranında teknik hata payının olabilmesi yüzünden sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun trombolitik tedavinin başarısını değerlendirmede uygun bir kriter olmadığı bildirilmektedir(58).

Kısa süreli koroner oklüzyonu takiben reperfüzyonu sağlama durumunda, ilgili miyokard segmentinde 7-10 gün sürebilen ve miyokardiyal stunning olarak adlandırılan geçici miyokard kasılma bozukluğu gelişmektedir. İntrakoroner streptokinaz (STK) ile yapılan çalışmalarda erken dönemde yeterli koroner reperfüzyon sağlanan hastalarda, sağlanamayan hastalara oranla EKG ve enzimatik miyokard nekroz alanlarının %50 azaltıldığı; ancak bu azalmanın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artıracak düzeye ulaşmadığı bildirilmiştir. Özmen ve ark. yaptığı bir çalışmada reperfüzyon tedavileri ile bölgesel duvar hareketlerinin başarılı reperfüzyon sağlanan hastalarda düzeldiği, inferior miyokard infarktüsü geçiren hastalarda bu düzelmenin global EF'yi artıracak düzeye ulaşmadığı, buna karşın anterior miyokard infarktüsü geçiren hastalarda global EF'nun reperfüzyon sağlanan hastalarda belirgin yüksek bulunduğu bildirilmiştir(67).

Bu çalışmaların genel değerlendirilmesinde reperfüzyon tedavileri ile bölgesel duvar hareketlerinde kısmi bir düzelmeye sağlandığı, genel ejeksiyon fraksiyonunda ise çok belirgin bir değişikliğin sağlanamadığı görülmektedir. Primer revaskülarizasyona ek olarak verilen metabolik destek tedavisinin bölgesel ve genel kontraktiledaki bozulmayı belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda miyokardial stunning'de azalmanın beklendiği 1. haftanın sonunda segmenter duvar hareketleri hastaların %40,5'inde tamamen normale dönmüş, yine % 43,2'inde ise hafif bozukluk kalmıştır. Düzeltme 8. haftanın sonunda daha da belirginleşmiş ve %54,0 hastada segmenter duvar hareketleri tamamen normal olarak saptanırken; %32,4 hastada ise hafif bozukluk kaldığı gözlenmiştir. Segmenter duvar hareketlerindeki bu düzelmeye mekanizmasının GİK tedavisinin erken dönemde plazma yağ asidi düzeyini azaltarak hücre zarında meydana getirdiği zedelenmeyi azaltması ve hücre içi enerji metabolizmasını karbohidrat oksidasyonuna kaydırarak erken dönemde subletal olan miyokard dokusunda canlılığı sağlaması olduğunu düşünüyoruz.

GİK tedavisinin geç dönemde miyokard canlılığına etkileri

İnfarktüs sonrası ilgili miyokard segmentinde canlı doku varlığının elektrokardiyografik bulgular ile ilişkisi uzun süredir dikkat çekmektedir. Önceleri infarktüs sırasında oluşan Q dalgasının ilgili miyokard sahasında nekrozu gösterdiği düşünülmüş iken, daha sonrası yapılan çalışmalarda Q dalgası bulunan segmentlerde her zaman sadece nekrotik dokunun olmadığı, canlı doku bulunma olasılığında var olduğu bildirilmiştir(68,69). Bir çalışmada elektrokardiyografik olarak Q dalgası bulunan hastalara reinjeksiyonlu talyum sintigrafisi ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldığında; hastaların %52,5'inde canlı doku varlığı gösterilmiştir(70) Bizim çalışmamızda GİK tedavisi ile 8. haftada Q dalgası gelişimi anlamlı ölçüde (%75,6'ten %48,6'ye, $p < 0,05$) gerilemiştir. Bu bulgu elektrokardiyografik olarak nekroz alanının azaldığını göstermektedir.

Miyokard infarktüsü sonrası devam eden ST segment yüksekliğinin miyokard anevrizmasını gösterdiği ve bu durumun daha çok infarktüs ile ilişkili miyokard segmentinin tam nekrozu ile birlikte olduğu bilinmektedir. Miyokard infarktüsü sonrası 2 ayda ST segmenti yüksek kalan olgularda ilgili segmentte nekrotik doku bulunma olasılığının arttığı bildirilmektedir(70) Reperfüzyon sonrası devam eden ST segment

yüksekliğinin GİK grubunda daha düşük oranda saptanması, bu tedavinin erken dönemde viabiliteyi artırdığını ve anevrizma gelişimini önlediğini düşündürmektedir.

Akut miyokard infarktüsü için geliştirilen bir tedavinin etkinliği enfarktüs ile ilgili segmentlerde canlı miyokard dokusunun varlığının gösterilmesi ile kanıtlanabilir(71). İnfarktüs ile ilgili miyokard segmentinin sistolik disfonksiyonu bu bozukluğun kalıcı olduğu ve nekroz olduğu anlamına gelmemektedir. Akut iskemik olayları takiben sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma "stunning"; kronik iskemiye bağlı olarak gelişen miyokard fonksiyonlarındaki bozulma ise "hibernasyon" olarak bilinmektedir. Bu iki durumun fibrotik ve nekrotik miyokardan ayırımı en kesin olarak revaskülarizasyon sonrası sol ventrikül fonksiyonlardaki düzelmenin belirlenmesi ile mümkün olabilmektedir. Çalışmamızda GİK grubunda kontrol grubuna göre 1 hafta ve 8 hafta sonunda sol ventrikül fonksiyonlarındaki düzelme, GİK tedavisinin miyokard korunmasında etkili bir yardımcı tedavi olduğu görüşünü desteklemektedir.

Miyokard canlılığını belirlemede sintigrafik yöntemler (reinjeksiyonlu yöntemler), pozitron emisyon tomografisi ve dobutamin stress ekokardiyografisi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin bazılarının zaman alıcı, bazılarının da pahalı ve yatırım gerektiren tetkikler olmaları nedeniyle rutin kullanılmaları mümkün olmamaktadır. Çalışmamızda GİK grubunda miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılabilen 33 hastadan sadece 5'sinde (%15,1) irreversible perfüzyon defekti saptanmıştır. Çalışmamızda GİK grubundaki 33 hastanın 28'sinde (%84,8) ilgili segmentte tamamen veya kısmen canlı doku saptanmıştır. Daha önce trombolitik tedavi verilen bir hasta grubunda yapılan miyokard perfüzyon görüntülemesinde bu oran %52,5 olarak bildirilmiştir (70). Kontrol grubunda sintigrafik değerlendirme yapılamamış olmasına rağmen literatür bilgileri eşliğinde yapılan değerlendirmede canlı doku oranının daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Miyokard nekroz alanının enzimatik olarak değerlendirilmesi

Miyokard infarktüsü sonrası miyosit nekrozu ile hücre zarı bütünlüğü bozulmakta ve hücre içi makromoleküller (serum kardiyak belirteçleri) kardiyak interstisyuma ve buradan da lenfatik drenaj yoluyla sistemik dolaşıma katılmaktadır. Makromoleküllerin periferik dolaşımında görülme süre ve büyüklüğü moleküler ağırlıklarına, lokal kan ve lenfatik akıma, ve kandan temizlenme (eliminasyon) hızına bağlıdır. Serum CK aktivitesi akut miyokard infarktüsünün başlangıcından 4-8 saat sonra normal düzeyleri aşmakta, ortalama 24 saate pik yaparak 2-3 gün içinde normale dönmektedir. Serum CK düzeyinin

zaman-düzeş grafiklerinde, trombolitik tedavi veya spontan reşerfüzyon oluştuğu durumlarda erken pik yaptığı ve enzimatik olarak hesaplanan infarkt sahasının başarılı reşerfüzyon ile azaltıldığı gösterilmiştir. Santaro GM ve ark. başarılı PTCA'dan 30 dak sonra alınan kontrol EKG'lerde ST segment yüksekliğinde %50'den düşük azalma sağlanan olgularda 1 ay sonraki kontrol ekokardiyografilerde ilgili miyokard segmentinde duvar hareket bozukluğu indeksinin daha kötü olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda bu hastalarda infarktüs sırasında pik kreatin kinaz düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve ST yüksekliğindeki hızlı gerilemenin, başarılı fonksiyonel iyileşmenin bir ön belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir(56).

Bizim çalışmamızda serum CK ve serum CK-MB düzeyleri GİK tedavisi alan grupta pik düzeyine daha erken ulaşmış ve 6. saatteki düzeyler, reşerfüzyon sonrası 1. saaten daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık GİK tedavisi almayan grupta CK ve CK-MB düzeyleri reşerfüzyon sonrası 24. saatte düşmüş olsalar dahi 6. saate yüksek kalmaya devam etmişlerdir. Bu bulgular GİK tedavisinin erken dönemde miyokard nekrozunu azalttığını göstermektedir. Bu yararlı etkinin muhtemelen plazma serbest yağ asidi düzeyindeki azalma ile sağlanan hücre zarı zedelenmesindeki azalmayla sağlandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak akut miyokard infarktüsünde primer perkütan girişimsel tedaviye ek olarak GİK solüsyonu ile yapılacak miyokard koruyucu destek tedavisinin; doku hasarını azaltarak reşerfüzyonun başarısını artırdığı, kısa ve uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir. Düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olması bu destek tedavisinin diğer önemli avantajlarıdır.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı primer perkütan koroner revaskülarizasyon yapılan akut miyokard infarktüsü olgularında metabolik destek amaçlı verilen GİK solüsyonu tedavisinin miyokard fonksiyonları üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Akut miyokard infarktüsünde GİK solüsyonu verilen 37 hastanın elektrokardiyografik, enzimatik, ekokardiyografik ve sintigrafik sonuçları GİK solüsyonu verilmeyen 37 hastanın sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: GİK grubunda EKG'de ST segment regresyonunun hızlı olduğu, enzimatik nekroz alanının daha düşük olduğu, birinci ve sekizinci haftalarda yapılan ekokardiyografilerde duvar hareket bozukluklarının daha az olduğu gösterildi.

Sonuç: Primer perkütan koroner revaskülarizasyona ek olarak verilen GİK tedavisi miyokard nekroz alanının kısıtlamakta ve sol ventrikül fonksiyonlarına olumlu etkileri olmaktadır.

GİK GRUBU HASTA LİSTESİ

- | | | |
|---------------|----------------|---------------|
| 1. UÖ 540821 | 14. RÜ 543394 | 27. OU 563494 |
| 2. FU 508866 | 15. CK 29915 | 28. ÜC 567201 |
| 3. İZ 304638 | 16. MG 432575 | 29. KA 567258 |
| 4. EG 4367 | 17. MK 541176 | 30. MÇ 585289 |
| 5. RD 518791 | 18. MK 456725 | 31. MS 577283 |
| 6. NK 538745 | 19. SE 511324 | 32. EY 582769 |
| 7. KT 548356 | 20. SK 205507 | 33. HM 585208 |
| 8. MK 552199 | 21. MÇ 319822 | 34. CV 568529 |
| 9. HP 538055 | 22. RC 577263 | 35. ŞU 201714 |
| 10. AP 384363 | 23. SAB 523785 | 36. Nİ 347177 |
| 11. AB 550367 | 24. AC 263226 | 37. SG 577331 |
| 12. YÇ 75718 | 25. ŞG 168630 | |
| 13. GL 159874 | 26. SD 509603 | |

KAYNAKÇA

1. Hansen Calcium, Fellenius E, Neely JR. Metabolic rates in normal and infarcted myocardium *Can J Cardiol* 1986;1:1.
2. Bieber LL, Fial CJ: Fatty acids and keton metabolism. *Circulation* 1985;72:9
3. Kantor PF, Dyck JRB, Lopaschuk GD. Fatty acid oxidation in the reperfused ischemic heart *Am J Med Sci.* 1999;318:3.
4. Lewandowski ED, Johnston D, Roberts R. Effects of inosine on glycolysis and contracture during myocardial ischemia *Circ Res.* 1991;68:578.
5. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ. Res.* 2000;86:580.
6. Apstein CS, Taegtmeier H. Glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96:1074.
7. Mukherjee D, Moliterno DJ. Achieving tissue-level perfusion in the setting of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:39C.
8. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:748.
9. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2695
10. Neumann FJ, Zohnhofer D, Fakhoury L, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1420.

11. Cheng TO. The International Textbook of Cardiology. New York: Pergamon Books Inc, 1986:248
12. Opie LH. Sympathetic stimulation of ischemic myocardium: Role of plasma free fatty acids and potassium. *Jour. of Card. Phar* 1988;12:31.
13. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343:155.
14. Philippe RF, Geeter F, Dendale P, Demoor D, Block P. Abnormal free fatty acid uptake in subacute myocardial infarction after coronary, thrombolysis. *J Nucl Med* 1994;35:1758.
15. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1328.
16. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co Ltd; 1997:1184.
17. Khan GM, Topol EJ. Acute myocardial infarction. In: Khan GM, ed. *Heart Disease Diagnosis and therapy: a practical approach*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1996: 1-59.
18. Topol EJ, Van de Werf F. Acute myocardial infarction. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers; 1997:395.
19. Julian GD, et al. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The task force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1996; 17:43.
20. Alexander RW, Roberts R, Pratt CM. Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *Hurst's The Heart*, 9th edition, The McGraw-Hill Comp, Inc.; 1998: 1345.

21. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Ischemic heart disease In: Robbins Pathologic Basis of Disease, 4th edition, WB Saunders; 1989: 597.
22. Tansey MJB, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet* 1983;419
23. Russel DC, Oliver MF. Effect of antilipolytic therapy on ST-segment elevation during myocardial ischaemia in man. *Br Heart J* 1978;40:117
24. Makiguchi M, Kawaguchi H, Tamura M, Yasuda H. Effect of palmitic acid and fatty acid binding protein on ventricular fibrillation threshold in the perfused rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5:753
25. The TIMI IIIB investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994;89:1545
26. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998;338:1785.
27. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al. A prospective randomised trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy: results of the Medicine Versus Angiography in Thrombolytic Exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:596.
28. Fragmin and Fast Revascularization during instability in coronary artery disease investigators. Invasive compared with noninvasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708.
29. Wallentin L. Fast revascularization during instability in coronary artery disease (FRISC II): An early invasive versus early non-invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1.
30. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70.

31. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993
32. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995;92:2072
33. Ito H, maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon. *Circulation* 1996;93:223.
34. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125.
35. Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 1996;21:585.
36. Xu K, Zweier J, Becker L. Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmic reticulum calcium transport. *Circulation Res* 1995;77:88.
37. Kondo R, Apstein C, Eberli F, et al. Increased calcium loading and inotropy without greater cell death in hypoxic rat cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1998;275:H2272.
38. Opie L. Metabolic response during impending myocardial infarction, 1: relevance of studies of glucose and fatty acid metabolism in animals. *Circulation* 1972;45:483.
39. Rackley C, Russel R, Rogers W, et al. Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981;102:1038.
40. Fath-Ordoubadi F, Beatt K. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1074.
41. Diaz R, Paolasso E, Piegas L, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. *Circulation* 199;98:2227.

42. Lazar H, Phillipides G, Fitzgerald C, et al. Glucose-insulin-potassium solutions enfused recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1997;113:354.
43. Girard C, Quentin P, Bouvier H, et al. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. A doubleblind study. *Ann Thorac Surg* 1992;54:259.
44. Taegtmeyer H, Goodwin G, Doenst T, et al. Substrate metabolism as a determinant for postischaemic functional recovery of the heart. *Am J Cardiol* 1997;80:3A.
45. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two dimensional echocardiography. *Circulation* 1979;60:760.
46. Starling MR, Crawford MH, Sorensen SG, Levi B, Richards KL, O'Rourke RA. Comparative accuracy of apical biplane cross-sectional echocardiography and gated equilibrium radionuclide angiography for estimating left ventricular size and performance. *Circulation* 1981;63:1075.
47. Califf RM, O'Neill W, Stack RS et al. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med* 1988;108:658.
48. Richardson SG, Morton P, Murtagh JG et al. Relation of Coronary After Streptokinase Treatment During Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:961.
49. Krucoff WM, Green CE, Satler LF and et al. Noninvasive detection of coronary artery patency using continuous ST segment monitoring. *Am J Cardiol* 1986: 57:916
50. Doovedans PA, Gorgels AP, Zee RV, et al. Electrocardiographic diagnosis of reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *A J Cardiol* 1995;75:1206.
51. Shah PK, Cercek B, Lew AS, et al. Angiographic Validation of Bedside Markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993: 21:55.

52. Schroder R, Dismann R, Bruggeman I and et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:384.
53. Özmen F, Kabukcu M, Aytemir K, ve ark. Trombolitik Tedaviyi Takiben Perfüzyon Durumunu Değerlendirmede Elektrokardiyogramda ST Segment Yüksekliğindeki değişikliklerin Değeri. *MN Kardiyoloji* 1996; 3:306.
54. Kusniec J, Solodky A, Strasberg B, et al. The relationship between the electrocardiographic pattern with TIMI flow class and ejection fraction in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1997; 18:420.
55. Lee SG, Cheong JP, Shin JK, Kim JW, Park JH. Persistent ST-segment elevation after primary stenting for acute myocardial infarction: its relation to left ventricular recovery. *Clin Cardiol* 2002 Aug;25(8):372.
56. Santoro GM, Antonucci D, Valenti R, Bolognese L, Buonamici P, Trapani M, Boddi V, Fazzini PF. Rapid reduction of ST-segment elevation after successful direct angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997 Sep 15;80(6):685.
57. Aldrich HR, Wagner NB, Boswick J and et al. Use of initial ST segment deviation for prediction of final electrocardiographic size of acute myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1988;61:749.
58. Sanz G, Castaner A, Betriu A, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1982;306:1065.
59. Bigger JT, Fleis JL, Kleiger R, et al. The Multicenter Postinfarction research group: The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250.
60. Pasternak RC, Braunwald E, Sobel B. Acute myocardial infarction. Braunwald E (ed) *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* Fourth edition. Philadelphia, WB Saunders Comp;1992:1200.
61. Charuzi Y, Beeder C, Marshall LA, et al. Improvement in regional and global left ventricular function after intracoronary thrombolysis: assessment with two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53:662.

62. Ritchie JL, Davis KB, Williams DL, et al. Global and regional left ventricular function and tomographic radionuclide perfusion: the Western intracoronary streptokinase in myocardial infarction trial. *Circulation* 1984;70:867.
63. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, et al. The Western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. *Circulation* 1988;77:345.
64. Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, et al. Impact of infarct artery patency on the relationship between electrocardiographic and ventriculographic evidence of acute myocardial ischemia. *Eur Heart J* 1994;15:1356.
65. Harrison JK, Califf RM, Woodlief LH, et al. Systolic left ventricular function after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Analysis of determinants of improvement. *Circulation* 1993;87:1531.
66. Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Drugs* 1992;44:293.
67. Özmen F, Kabukcu M, Aytemir K, ve ark. Başarılı Trombolitik Tedavinin Bölgesel ve Genel Sol Ventrikül Fonksiyonlarına Etkisi. *TGKD şubat 1997;cilt 1, sayı 1:60*
68. Bodenheimer MM, Banka VS, Trout RG, et al. Relationship between myocardial fibrosis and epicardial and surface electrocardiographic Q-waves in man. *J Electrocardiol* 1979;12:205.
69. Hillis LD, Eskinazi J, Braunwald E, et al. Use of changes in the epicardial QRS complex to assess interventions which modify the extent of myocardial necrosis following coronary artery occlusion. *Circulation* 1976;54:591.
70. Kabukcu M, Demircioğlu F, Ateş İ ve ark. Akut Anterior Miyokard İnfarktüsünün Geç Döneminde Elektrokardiyografi, Koroner Anjiyografi ve Sol Ventrikülografi Bulgularının Miyokard Canlılığını Belirlemede Değerleri. *TGKD Mayıs 1998; Cilt2, Sayı 2:68*
71. Braunwald E, Rutherford JD: Reversible ischemic left ventricular dysfunction; evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1467.