

Kronik İskemik Kalp Yetersizliğinde Glukoz-İnsülin-Potasyum İnfüzyonunun Endotelin-1 Düzeyleri ve Miyokard Hasarına Etkisi

Y. Doç. Dr. Mustafa YAZICI, Dr. Sabri DEMİRCAN, Dr. Emre AKSAKAL, Dr. Korhan SOYLU,
Prof. Dr. Mahmut ŞAHİN, Prof. Dr. Olcay SAĞKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Özet

Bu çalışmada, uzun süreli glukoz insülin potasyum (GİK) infüzyonunun, kronik iskemik kalp yetersizliği olan hastalarda endotelin-1 (ET-1) düzeyleri ve miyokard hasarı üzerine etkileri değerlendirildi.

Çalışmaya, miyokard infarktüsü geçiren (> 6 ay), anjiyografik olarak tıkalı koroner arter hastalığı gösterilen ve NYHA fonksiyonel sınıf III-IV kronik iskemik kalp yetersizliği olan 56 hasta alındı. Bu hastalardan rastgele seçilen 35'ine (Grup A) standart kalp yetersizliği tedavisine ek olarak 5 gün süreyle her gün 8 saatlik infüzyon şeklinde GİK solusyonu (%30'luk 500 cc glukoz içinde 300 Ü insülin, 60 mEq KCL) verildi. Kontrol grubu (Grup B) olarak alınan 21 hastaya standart tedavi uygulandı. Her iki gruptaki hastalara tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik değerlendirme yapıldı ve venöz kan örneklerinden ET-1 ve kardiyak troponin-I (cTn-I) düzeyleri ölçüldü.

GİK infüzyonu sırasında ve takipte kan glukoz ve potasyum düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadı, aritmi ve hemodinamik değişiklik gözlenmedi. Plazma ET-1 düzeyleri tedavi öncesi her iki grupta benzerdi (Grup A'da 3.31 ± 0.42 pg/ml; Grup B'de 3.36 ± 0.53 pg/ml, $p > 0.05$). Tedavi sonrası, her iki grubun plazma ET-1 düzeylerinde, tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı (Grup A'da 2.02 ± 0.33 pg/ml, $p < 0.0001$; Grup B'de 3.12 ± 0.61 pg/ml, $p < 0.01$). Grup A'da gözlenen ET-1 azalması daha anlamlıydı ($p < 0.0001$). Tedavi sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları karşılaştırıldığında Grup A'da anlamlı artış bulundu ($p < 0.001$). Ayrıca, tedavi sonrası cTn-I düzeylerindeki azalma GİK grubunda anlamlı olarak daha belirgindi ($p < 0.001$).

Bu çalışma, uzun süreli GİK infüzyonunun kalp yetersizliğinin hemodinamik parametrelerinden biri olarak kabul edilen ET-1 düzeylerine ve miyokard hasarına olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir. Kronik iskemik kalp yetersizliği olan hastalarda standart tedaviye ek olarak, uzun dönem GİK infüzyonu klinik düzelmeye katkı sağlayabilir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 99-106)

Anahtar kelimeler: Endotelin-1, glukoz-insülin-potasyum infüzyonu, kronik kalp yetersizliği, miyokard hasarı

Summary

Effect of Glucose Insulin Potassium Infusion on Myocardial Injury and Endothelin-1 Levels in Chronic Ischemic Heart Failure

In this study, the effects of long term glucose insulin potassium (GIK) infusion on myocardial injury and endothelin-1 levels in patients with chronic ischemic heart failure were assessed. 56 patients with NYHA functional class III-IV chronic ischemic heart failure were included who had past history of myocardial infarction (> 6 months) and obstructive coronary artery disease determined by angiography. In addition to the standard therapy administered, GIK infusion (30% 500 cc glucose + 300 U insulin + 60 mEq KCl) for 8 hours every day during 5 days was given for the randomly selected 35 patients (Group A). Those with standard treatment (21

patients, Group B) served as a control group. Echocardiographic examination as well as measurement of ET-1 and cardiac troponin-I (cTn-I) levels from venous blood samples were carried out before and after therapy in both groups.

There was no significant difference in blood glucose and K⁺ levels during follow-up and GIK infusion. Arrhythmia and hemodynamic change were not observed. Plasma ET-1 levels were similar in both groups before treatment (Group A 3.31 ± 0.42 pg/ml and Group B 3.36 ± 0.53 pg/ml, $p > 0.05$). A significant decrease in plasma ET-1 levels of both groups was noted after treatment compared to pretreatment levels (Group A 2.02 ± 0.33 pg/ml, $p < 0.0001$ and Group B 3.12 ± 0.61 pg/ml, $p < 0.01$). Decrease in ET-1 levels were more significant in the GIK group ($p < 0.0001$). Left ventricular ejection fractions after treatment revealed a significant increase in the GIK group ($p < 0.001$). The decrease in cTn-I levels after treatment was also significantly more prominent in the GIK group ($p < 0.001$).

We concluded that a positive effect existed of long-term GIK infusion on myocardial injury and ET-1 levels, accepted as one of hemodynamic parameters of heart failure. Long-term GIK infusion may have positive contribution to clinical progression of patients with chronic ischemic heart failure, in addition to standard treatment. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 99-106)

Key words: Chronic heart failure, endothelin-1, glucose-insulin-potassium infusion, myocardial injury

Kronik iskemik kalp yetersizliği gelişimini başlatan olay, iskeminin neden olduğu, fonksiyonel miyosit kütesinde belirgin azalmaya yol açan miyokard hasarıdır. Hastalığın geç dönemlerinde, endotelin sisteminin de içinde bulunduğu nörohormonal aktivite artışı, miyokartta daha fazla metabolik gereksinim ve koroner kan akımında azalmaya neden olarak, doku perfüzyonunun bozulmasına katkıda bulunur ⁽¹⁾. Bu durum, serum kardiyak troponin artışıyla saptanabilen miyokardiyal hasara yol açarak, klinikte daha fazla bozulmaya neden olmaktadır ⁽²⁾. Kalp yetersizliği olan hastalarda, endotelin sisteminin uzun süreli aktivasyonu, sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemede önemli rol oynamaktadır ⁽³⁻⁵⁾. Bu hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve yetersizliğinin derecesiyle paralel olarak ET-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir ⁽⁶⁻⁸⁾.

Kalp yetersizliği tedavisinde son yıllarda sağlanan önemli gelişmelere karşın, mortalite ve morbiditesi halen yüksek bir hastalıktır. Nöroendokrin aktivasyona yönelik biyolojik tedavi yaklaşımları ile mortalitede azalma ve yaşam kalitesinde önemli düzelme sağlanmıştır ^(9,10). Ayrıca, son yıllarda endotelin reseptör blokerleri ile yapılan bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir ^(11,12).

Kalp yetersizliği tedavisinde ümit veren bir başka yaklaşım, yetersiz durumdaki miyokartta metabolik anormalliklerin düzeltilmesidir. Miyokardiyal kan akımı azaldığında, glukoz alımı ve glikolitik ATP üretiminin "viabilite"nin önemli belirleyicileri olduğu bildirilmiştir ⁽¹³⁾. Miyokard infarktüsünün (MI) akut fazında ve kardiyak cerrahi sırasında hastalarda glukoz insülin potasyum (GİK) infüzyonunun yararlı etkileri gösterilmiştir ^(14,15). Ancak, GİK infüzyonunun iskemik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kontraktıl fonksiyonları düzelttiği gösterilmiş olmakla birlikte, bu tedavinin kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Ayrıca, GİK infüzyonunun miyokard hasarına ve kalp yetersizliğinin hemodinamik parametrelerinden biri olarak kabul edilen ET-1 düzeyleri üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, uzun süreli GİK infüzyonunun, kronik iskemik kalp yetersizliği olan hastalarda, kardiyak troponin düzeyleri ile saptanan miyokard hasarı ve plazma ET-1 düzeyleri üzerine etkisini inceledik.

YÖNTEMLER

Hasta seçimi: Bu çalışma, kliniğimize 2001-2003 yıllarında başvuran hastalarda yapıldı. Çalışmaya, geçirilmiş (6 aydan daha eski) anterior MI ve anjiyografilerinde tıkaçıcı koroner arter hastalığı saptan-

nan; ekokardiyografide sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (EF <%45) ve fonksiyonel olarak ileri kalp yetersizliği (NYHA sınıf III-IV) olan 56 hasta (40'ı erkek, yaş ortalaması: 64.6±12.6) alındı. Kararsız angina, organik kapak hastalığı, diyabet, hipertansiyon, böbrek yetersizliği ve pozitif inotropik tedavi gereksinimi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bu hastalardan rastgele seçilen 35'ine (Grup A) standart kalp yetersizliği tedavisine ek olarak 5 gün süreyle her gün 8 saatlik infüzyon şeklinde GİK solusyonu (%30'luk 500 cc glukoz içinde 300 Ü insülin, 60 mEq KCL) verildi. Kontrol grubu (Grup B) olarak alınan 21 hastaya konvansiyonel tedaviye ek olarak yine aynı süre ve dozda %0.09'luk NaCl infüzyonu uygulandı. Tüm hastalar tedavi öncesi, tedavi süresince ve tedavi sonrasında serum potasyum, glukoz, kan basıncı, kalp hızı ve aritmi yönünden izlendi.

Her iki gruptaki hastalara tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik değerlendirme yapıldı ve ET-1 ve cTn-I ölçümü için venöz kan örnekleri alındı. Bütün işlemlerden önce hastalar sözlü olarak bilgilendirildi, Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen kurallara uyuldu.

Kan örnekleme ve ET-1 ölçümü: 5 dakika süreli istirahat sonrası yüzeysel bir venden alınan 5 ml kan örnekleri ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere konarak 20°C'de 15 dakika süreyle 4000 rpm'de santrifüj edildi. Ayrılan serum örneklerine polypropylene eklendi ve örnekler çalışma gününe kadar -70°C'de saklandı. Plazma örneklerindeki ET-1 konsantrasyonları Parameter ELISA system (R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A) kullanılarak üretici firmanın belirlediği prosedürle ölçüldü. Absorbans 650 nm'de dalga boyu ayarlanan microplate reader kullanılarak 450 nm'de ölçüldü.

Ekokardiyografik inceleme: Tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası 'Vingmed system five' cihazı kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları ve volümleri Teicholz yöntemiyle ölçüldü (19).

Serum troponin-I ölçümü: Tedavi öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinden santrifüjle ayrıştırılan 50µL serumda troponin-I seviyeleri "IMMULITE Analyser" (EURO/DPC,UK) kitiyle kantitatif olarak ölçüldü. Kitin özelliği nedeniyle 0.20 ng/ml'nin altındaki değerler kantitatif olarak ölçülemediğinden negatif olarak kabul edildi. cTn-I'nun,

0,20 ng/ml ve üzerindeki değerleri pozitif kabul edildi ve kantitatif olarak ölçüldü.

İstatistiksel analiz: Sürekli değişkenler ortalaması±SD, sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması Mann-Whitney testi ile, grup içi tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman testi ile değerlendirildi. p<0.05 bulunan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup A ve B'deki hastalar arasında klinik özellikler, risk faktörleri ve aldıkları standart tedavi yönünden anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Tedavi süresince hiçbir hastada önemli aritmi ve hemodinamik değişiklik olmadı. İki hastada tedavinin son günü hipoglisemi gelişti. İki grup arasında tedavi öncesinde ölçülen glukoz, po-

Tablo 1. Çalışma gruplarının klinik ve demografik özellikleri

Özellikler	Grup A (n=35)	Grup B (n=21)	p
Yaş (yıl)	64.9±11.6	64.2±10.4	0.847
Cinsiyet (E/K)	26/9	14/7	0.313
Obezite (%)	57	52	0.729
Sigara (%)	40	24	0.215
Hereditate (%)	40	52	0.367
Hiperlipidemi (%)	31	22	0.208
NYHA sınıf III (n) IV (n)	15 20	8 13	0.453
Diüretik (%)	79	81	0.912
Digital (%)	88	92	0.897
ACE-İ veya A-IIA (%)	92	96	0.789
Spiranolakton (%)	85	88	0.654
Beta bloker (%)	21	23	0.834
Nitrat (%)	31	38	0.452

NYHA: NewYork Kalp Birliği, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, A-IIA: Anjiyotensin-II antagonistleri

tasyum, kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri yönünden farklılık yoktu ($p>0.05$). Hem GİK hem de kontrol grubunun tedavi sonrasında kan basıncı, serum glukoz ve potasyum düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik olmadı ($p>0.05$). Ancak, GİK grubundaki hastaların kalp hızında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.0001$) (Tablo 2).

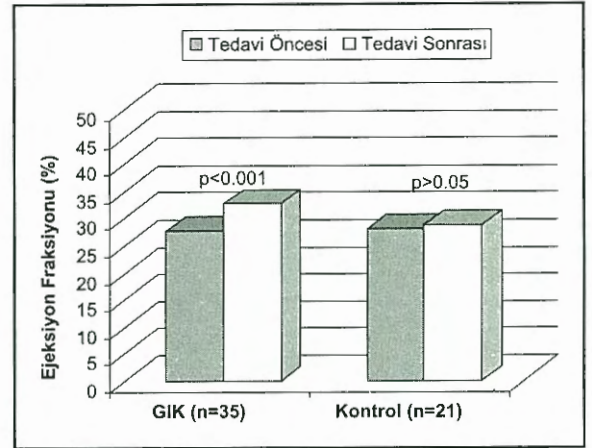
Tedavi öncesinde her iki grubun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları ve volümleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi sonrası sol ventrikül diyastol sonu çapı her iki grup arasında ve tedavi öncesine göre farklı değildi. ($p>0.05$) Ancak, GİK grubunun tedavi sonrası sol ventrikül sistol sonu çapında hem bazal değere göre ($p=0.021$) hem de kontrol grubuna göre ($p<0.001$) anlamlı bir azalma saptandı (Tablo 2).

Tedavi öncesinde her iki grubun NYHA fonksiyonel sınıfı ortalaması benzerdi ($p>0.05$). Tedavi sonrasında her iki grupta NYHA fonksiyonel sınıfında, tedavi öncesine göre anlamlı düzelme saptandı ($p<0.01$); ancak, Grup A'daki düzelme daha belirgindi ($p<0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik, ekokardiyografik ve biyokimyasal parametreleri

	Grup A (n=35)		Grup B (n=21)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra
Sol ventrikül EF (%)	27.6±7.4	34.7±2.3	28.1±5.3	28.7±5.1
Glukoz (mg/dl)	94.8±11.2	97.1±9.0	90.0±10.0	87.4±10.5
Potasyum (mEq/L)	4.4±0.7	4.6±0.5	4.2±0.5	4.1±0.4
Kalp hızı (atım/dk)	87.1±14.5	76.7±11.6	84.0±10.3	83.4±10.8
Sistolik kan basıncı (mmHg)	98.2±6	97.3±5	98.3±8	99.1±7
Diastolik kan basıncı (mmHg)	67±4	64±6	69±5	68±6
LVEDD (mm)	67.7±10.5	67.2±10.7	68.0±4.6	67.9±5.0
LVESD (mm)	57.9±12.4	53.7±10.6	57.4±5.3	57.2±5.8
Ortalama NYHA sınıfı	3.81±0.23	2.01±0.42	3.74±0.62	2.68±0.62

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, NYHA: NewYork Kalp Birliği

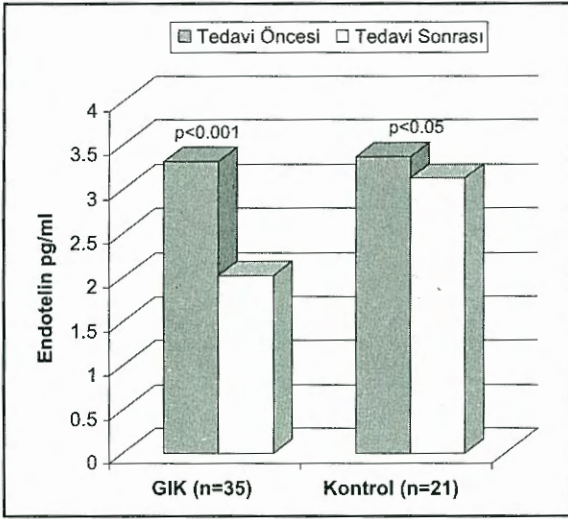


Şekil 1. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası ejeksiyon fraksiyon değerlerinin karşılaştırılması

Grup A'da tedavi sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları anlamlı olarak arttı (tedavi öncesi 27.6 ± 7.4 , tedavi sonrası 34.7 ± 2.3 ; $p<0.001$). Grup B'de tedavi sonrasındaki artış anlamlı değildi (tedavi öncesi $28.1\pm 5.3\%$, tedavi sonrası $28.7\pm 5.1\%$; $p>0.05$). Tedavi sonrası gruplar arası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları karşılaştırıldığında Grup A'da anlamlı artış bulundu ($p<0.001$) (Şekil 1).

Tedavi öncesi plazma ET-1 değerleri her iki grupta benzerdi (Grup A da 3.31 ± 0.42 pg/ml, Grup B'de 3.36 ± 0.53 pg/ml, $p>0.05$). Her iki grupta da, tedavi öncesine göre tedavi sonrası ET-1 düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (Grup A'da: 2.02 ± 0.33 pg/ml, $p<0.0001$; Grup B'de: 3.12 ± 0.61 pg/ml, $p<0.05$). ET-1 düzeylerindeki azalma Grup A'da daha belirgindi (Şekil 2).

Tüm hastalar, cTn-I pozitifliği yönünden alt gruplara ayrıldı. Grup A'daki 35 hastanın 15'inde (%42), Grup B'deki 21 hastanın 9'unda (%43) tedavi öncesi cTn-I pozitif olarak saptandı. Ancak, her iki grubun kantitatif olarak ölçülebilen



Şekil 2. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası plazma ET-1 düzeylerinin karşılaştırılması. Veriler ortalama değerler şeklinde sunulmuştur.

GİK: Glukoz-insulin-potasyum infüzyonu

cTn-I düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Grup A'da 0.28 ± 0.21 ng/ml; Grup B'de 0.29 ± 0.19 ng/ml, $p > 0.05$). Tedavi sonrasında Grup A'da, tedavi öncesine göre cTn-I düzeylerinde anlamlı bir azalma saptandı (0.22 ± 0.13 ng/ml, $p < 0.0001$). Grup B'de tedavi sonrası cTn-I düzeyleri tedavi öncesi ile benzerdi. (0.28 ± 0.12 ng/ml, $p > 0.05$) Tedavi sonrası cTn-I düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GİK grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.001$).

cTn-I pozitif olan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, troponin negatif olanlara göre anlamlı olarak daha düşük ($p < 0.001$), ET-1 düzeyleri ise daha yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 3). Ayrıca, hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası ejeksiyon fraksiyonu ile ET-1 düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu saptandı (sıra-

Tablo 3. cTn-I pozitif ve negatif hastaların bazal ejeksiyon fraksiyonları ve ET-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	cTn-I <0.20 ng/ml	cTn-I >0.20 ng/ml	p
EF (%)	26.2 ± 4.2	21.7 ± 4.1	<0.001
ET-1 (pg/ml)	3.03 ± 0.18	3.34 ± 0.20	<0.05

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, ET-1: Endotelin-1

sıyla $r = -0.366$, $p = 0.006$, $r = -0.312$, $p = 0.019$). Benzer şekilde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası cTn-I düzeyleri ile ET-1 düzeyleri arasında ise, pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardı ($r = 0.328$, $p = 0.014$; $r = 0.372$, $p < 0.005$).

TARTIŞMA

Bu çalışma, kronik iskemik kalp yetersizliği olan hastalarda, hastalığın ağırlığının ve hemodinamik parametrelerinin bir göstergesi olarak kabul edilen ET-1 düzeyleri üzerine, GİK infüzyonunun olumlu etkilerinin olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Kronik kalp yetersizliği olan hastaların, ET-1 düzeyleri ile ejeksiyon fraksiyonu ve NYHA fonksiyonel sınıfı arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir⁽⁶⁾. Ayrıca, sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların ET-1 düzeyleri ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve hemodinamik parametreleri arasında da anlamlı bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır⁽²⁰⁾. Bu sonuçlar, kalp yetersizliğinin sadece mekanik fonksiyon bozukluğu ile karakterize olmayıp, hastalığın patofizyolojisinde ve ilerlemesinde ET-1'in de dahil olduğu biyolojik mekanizmaların önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Yapılan son çalışmalarda, kısa süreli GİK infüzyonunun, kronik iskemik kalp yetersizliği olan hastaların hemodinamik fonksiyonları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Sonuçlar, sol ventrikülün mekanik etkinliğinde artışa işaret etmektedir. Bu etki, GİK infüzyonunun koroner kan akımında artış ve iskemik miyokartta metabolik koruyucu etkisi ile açıklanmıştır⁽¹⁷⁾. Kalp yetersizliği tedavisinde herhangi bir ilacın terapötik değeri, esas olarak sol ventrikül disfonksiyonuna karşı alınan nöro hormonal yanıtın hem zararlı hem de yararlı yönleri üzerindeki etkisi ile değerlendirilmektedir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalarda, ET-1 reseptör blokajının sol ventrikül kontraktil fonksiyonlarında düzelme ve yaşam süresinde uzama yaptığı gösterilmiştir^(11,12). Bizim sonuçları-

mız, GİK uygulanan hastalarda, ET-1 düzeyindeki azalma ile ejeksiyon fraksiyonu artışı ve hastaların NYHA fonksiyonel sınıfındaki düzelmeye arasında paralellik olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlarımız, hastalardaki klinik düzelmelerin ET-1 düzeylerindeki azalmaya bağlı olduğunu, ya da ET-1 düzeylerindeki azalmanın klinik düzelmelerin sonucu olabileceği şeklinde, iki yönlü olarak yorumlanabilir.

Miyokard iskemisinin metabolik bir olay olduğu ve metabolik destek sağlayan ajanlarla tedavi edilebileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda, GİK infüzyonunun postiskemik kalp üzerinde terapötik faydaları olduğu gösterilmiştir (21,22). Akut MI'da elektrikli stabilite ve metabolik destek sağlayan bir ajan olarak kullanılmış, zayıf ventrikül fonksiyonu olan hastalarda kardiyopulmoner bypass sırasında, kardiyak indekste yararlı etkileri olduğu belirlenmiştir (23,24). Bu etkinin, uzun zincirli açıl CoA'nın birikiminin önlenmesi sonucu, serbest yağ asit metabolizmasının artmasına bağlı olduğu rapor edilmiştir (25). Eberli ve ark.(26) GİK'le tedavi edilen kronik iskemik kalp hastalarında, kan akımında artış ve koroner dirençte azalma olduğunu bildirmişlerdir. Köpeklerde yapılan bir çalışmada, GİK uygulamasının sistemik vasküler rezistansta bir düşmeye neden olmaksızın miyokard performansına olumlu etkisinin olduğu saptanmıştır (27). Diğer bir çalışma, insülinin nitrit oksit'in endotelial üretiminde uyarıcı etkisinin olduğunu göstermektedir (28).

Kronik kalp yetersizliğinde, insülinin tek başına oksijen tüketimini artırmadan kontraktıl fonksiyonları iyileştirdiği ve bu etkinin oksijen yararlanımındaki artışa bağlı olduğu belirtilmiştir (29). GİK infüzyonuna bağlı kontraktıl fonksiyonların iyileşmesinde, miyokard hücresi içine giren insülinin, sarkoplazmik retikulum membranlarına bağlanarak, sarkoplazmik retikulum Ca ATP'azını aktive etmesinin rolü olduğu bildirilmiştir (30). Bu durum, GİK'in, bilinen bir güçlü koroner vazodilatör olan prostasiklin uyarımına yol açan araşidonik asit

oluşumunu artırması noktasında da önem taşımaktadır (31).

Yetersizlik halindeki miyokartta, metabolik anormalliklerin düzeltilmesine yönelik bir çalışmada, sodyum dikloroasetat'ın kalp yetersizliğinde kısa süreli etkileri değerlendirilmiştir (32). Dikloroasetat, pirüvat dehidrogenazı stimüle eder, serbest yağ asidi metabolizmasının inhibisyonuna ve kalpte glukoz ve laktöz tüketiminin uyarılmasına neden olur. Bu çalışma, dikloroasetatın sol ventrikülün kontraktıl fonksiyonlarında önemli bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Aynı hastalar dobutamin ile tedavi edildiklerinde, böyle bir artış gözlenmemiştir (32). Bu durum, GİK infüzyonunun kronik iskemik kalp yetersizliğinde, kontraktıl fonksiyonlara olumlu katkısının, hem metabolik hem de endotel fonksiyonlar üzerindeki yararlı etkisine bağlı olduğunu desteklemektedir.

Kalp yetersizliğinin başlangıcından son döneme kadar ilerlemesinde miyosit kaybının önemli rolü vardır. cTn-I, miyosit hasarının yüksek düzeyde spesifik bir göstergesi olup, minör miyokard hasarı durumlarında bile duyarlılığı oldukça yüksek bulunmuştur (33). Kalp yetersizliğinde artmış nörohormonal aktivitenin, kardiyak troponinlerle saptanabilen miyokard hasarına neden olduğu da bilinmektedir (34). cTn-I düzeylerindeki artışın; asemptomatik kalp yetersizliğinden semptomatik yetersizliğe geçişte oluşan miyokard hasarına bağlı olduğu belirtilmiştir (35). Bunun nedeni, artmış nörohormonal aktivite ve ET-1'in kronik uyarısının miyokartta daha fazla metabolik gereksinim ve koroner kan akımında azalmaya neden olarak, miyokard perfüzyonunu bozması olabilir. cTn-I düzeyleri yüksek olan hastaların, kalp yetersizliği skoru, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (36). Benzer sonuçlar bizim çalışmamızda da tespit edilmiştir. Ayrıca, tedavi öncesi cTn-I düzeyleri ile ET-1 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlar, kronik iskemik kalp yetersizliği olan hastalarda, miyokard

hasarı gelişmesinde, yüksek ET-1 düzeylerinin hem neden hem de sonuç olabileceğini düşündürmektedir.

GİK uyguladığımız hastaların, tedavi sonrası cTn-I düzeylerinde, hem tedavi öncesine hem de kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma saptanmıştır. Daha da önemlisi, tedavi sonrası cTn-I düzeyleri ile ET-1 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GİK infüzyonu sonrası ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ile ET-1 düzeyleri arasında ise negatif bir korelasyon saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar, uzun süreli GİK uygulamasının miyokard hasarı üzerine olumlu etkisinin olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; bizim gözlemlerimiz, standart tedaviye ek olarak, uzun süreli GİK infüzyonunun, iskemik kalp yetersizliği olan hastalarda ET-1 düzeylerini ve miyokard hasarını azalttığını, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırdığını ve önemli klinik düzelme sağladığını göstermektedir. GİK infüzyonunun; kalp yetersizliği ilerlemesiyle ilişkili olan ET-1 düzeyleri üzerindeki olumlu etkisi, bu tedavinin uzun dönem faydaları konusunda umut verici olabilir. Ancak, GİK infüzyonunun bu hastalarda standart tedavi seçenekleri arasına girebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın kısıtlıkları

Daha önceki çalışmalarda, ileri kalp yetersizliği olan hastalardaki cTn-I'nın pozitiflik sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Missov ve ark.⁽³⁵⁾ bu hasta grubundaki 0.10 ng/ml ve üzerindeki değerlerle belirlediği cTn-T pozitifliğini %15 oranında bulmuşlardır. La Vecchia ve ark.⁽³⁶⁾ benzer hasta grubunda 0.20 ng/ml ve üzerindeki değerlerle belirledikleri cTn-I pozitifliğini %29 oranında saptamışlardır. Bizim çalışmaya aldığımız tüm hastalarda, toplam cTn-I pozitifliğini %43 oranında saptadık. Çalışmalar arasındaki cTn-I değerlerinin pozitiflik sıklığı ile ilgili belirgin farklılık, kullanılan "cut-off" değerlerinin ve cTn ölçüm yöntemlerinin du-

yarlılığındaki farklılıklara bağlı olabilir. Ayrıca bu fark, çalışmaya aldığımız hastaların NYHA sınıflamasına göre daha ağır hastalar olmasından ve kalp yetersizliğinin iskemik nedenli olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle hastalar, mutlak cTn-I düzeyleri ile değil de cTn-I'nin pozitif ve negatif olması temelinde değerlendirildi. Bundan dolayı elde ettiğimiz bulguların her düzeyde miyokardiyal hasara genelleştirilmesi uygun olmaz.

KAYNAKLAR

1. Mancica G: Sympathetic activation in congestive heart failure. Eur Heart J 1990; 11(supp A): 3-11
2. Tombe PP: Altered contractile function in heart failure. Cardiovasc Res 1998;37:367-80
3. Drexler H: Endothelium as a therapeutic target in heart failure. Circulation 1998;98:2652-5
4. Drexler H: Endothelial dysfunction: clinical implications. Prog Cardiovasc Dis 1997;39:287-324
5. Good JM, Nihoyannopoulos P, Ghatei MA, et al: Elevated plasma endothelin concentrations in heart failure; an effect of angiotensin II. Eur Heart J 1994; 15:1634-40
6. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, et al: Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2003;4:318-24
7. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, et al: Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1996;27:633-41
8. Pousset F, Isnard R, Lechat P, et al: Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 1997;18:254-8
9. Persson H, Andreasson K, Kahan T, et al: Neurohormonal activation in heart failure after acute myocardial infarction treated with beta-receptor antagonists. Eur J Heart Fail 2002;4:73-82
10. Pool-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:7-13
11. Torre-Amione G, Young JB, Durand JB, et al: Hemodynamic effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients with class III to IV congestive heart failure. Circulation 2001;103:973-80
12. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, Luscher TF: Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? J Am Coll Cardiol 2001;37:1493-505

13. King LM, Opie LH: Glucose delivery is a major determinant of glucose utilisation in the ischemic myocardium with a residual coronary flow. *Cardiovasc Res* 1998;39:381-92
14. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al: Metabolic modulation of myocardial infarction: the ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1998;98:2227-34
15. Lell WA, Nielsen VG, McGriffin DC, et al: Glucose-insulin-potassium infusion for myocardial protection during off-pump coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1246-52
16. Khoury VK, Haluska B, Prins J, Marwick TH: Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Heart* 2003;89:61-5
17. Cottin Y, Lhuillier I, Zeller M, et al: Glucose insulin potassium improves systolic function in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002;4:181-4
18. Parsonage WA, Hetmanski D, Cowley AJ: Beneficial haemodynamic effects of insulin in chronic heart failure. *Heart* 2001;85:508-13
19. Teicholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R: Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11
20. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R: Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;85:2226-30
21. Lazar HL: Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcome using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. *Am J Cardiol* 1997;80:90A-93A
22. Angelos MG, Murray HN, Gorsline RT, Klawitter PF: Glucose, insulin and potassium (GIK) during reperfusion mediates improved myocardial bioenergetics. *Resuscitation* 2002;55:329-36
23. Whitlow PL, Rogers WJ, Smith LG, et al: Enhancement of left ventricular function by glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;49:811-20
24. Bruemmer-Smith S, Avidan MS, Harris B, et al: Glucose, insulin and potassium for heart protection during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:489-95
25. Apstein CS, Taegtmeier H: Glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction: the time has come for a large, prospective trial. *Circulation* 1997;96:1074-7
26. Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, Horowitz GL, Apstein CS: Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ Res* 1991;68:466-81
27. Haider W, Eckersberger F, Wolner E: Preventive insulin administration for myocardial protection in cardiac surgery. *Anesthesiology* 1984;60:422-9
28. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, et al: Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999;100:820-5
29. Tune JD, Mallet RT, Downey F: Insulin improves contractile function during moderate ischemia in canine left ventricle. *Am J Physiol* 1998;274:H1574-H1581
30. Gupta MP, Lee S, Dhalla NS: Activation of heart sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-stimulated adenosine triphosphate by insulin. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;249:623-30
31. Apstein CS, Gravino FN, Haudenschield CC: Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocardium. *Circ Res* 1983;52:515-26
32. Bersin RM, Wolfe C, Kawasmas M, et al: Improved hemodynamic function and mechanical efficiency in congestive heart failure with sodium dichloroacetate. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1617-24
33. Ohnishi N, Iwasaki K, Kusachi S, et al: Low incidence of minor myocardial damage associated with balloon coronary stenting detected by serum troponin T comparable to that with balloon coronary angioplasty. *Jpn Heart J* 1998 Mar;39:139-46
34. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. Braunwald E, Zipes DP, Libby P: *Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th ed, W.B Saunders Company, Philadelphia 2001;ch 16,page:503-33
35. Missov E, Calzolari C: Elevated cardiac troponin I in some patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96: 2953-8
36. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, et al: Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:644-52