

Akut Miyokard İnfarktüsünde Glukoz-İnsülin-Potasyum Solüsyonu Tedavisi ve Sinyal Ortalamalı Elektrokardiyografi Üzerine Etkileri

Y. Doç. Dr. Mehmet Sıddık ÜLGEN, Dr. Kenan İLTİMUR, Y. Doç. Dr. Aziz KARADEDE,
Uz. Dr. Sait ALAN, Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Akut miyokard infarktüsünde (AMİ), elektriksel sinyallerin ventrikül miyokardında parçalanması (fragmantasyonu) sonucu ortaya çıkan ventriküler geç potansiyeller (GP), sinyal ortalamalı elektrokardiyografi (SOEKG) ile saptanır. Ventriküler GP, ventriküler aritmi ve ani kalp ölümü ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda glukoz-insülin-potasyum (GİK) solüsyonunun ventriküler aritmi ve mortalite üzerine olumlu etkiler yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmada AMİ'nin erken saatlerinde GİK solüsyonu kullanımı ve SOEKG üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma ilk Q dalgalı AMİ tanısı konan ve çalışmayı tamamlayan 72 olgu üzerinde yapıldı. Olgular GİK solüsyonu (300 g glukoz, 50Ü insülin, 80mEq KCl 1mL/kg/saat) (n=34) ya da plasebo (serum fizyolojik 1000ml 1mL/kg/saat) (n=38) ile randomize edildi. Kontrendikasyon olmayan tüm olgulara trombolitik tedavi uygulandı. Tüm olguların ilk 24-48 saatler arasında 24 saatlik holter analizi, taburcu olmadan öne (6-9 gün, ortalama 7. gün) ekokardiyografi ve SOEKG kayıtları alındı. Ayrıca kontrendikasyon olmayanlara sub-maksimal egzersiz testi uygulandı. Taburcu sonrası (AMİ'nin 30-40 günleri, ortalama 37. gün) SOEKG ve ekokardiyografi kayıtları tekrarlandı. Taburcu öncesi SOEKG kayıtlarında filtre edilmiş total FQRS süresi (FQRS₁: 103±7 msn ve 108±11 msn p<0.05), düşük amplitüdümlü sinyal süresi (HFLA₁: 25±8 msn ve 32±11 msn, p<0.01) GP₁ pozitifliği sıklığı (%20 ve %45 p<0.05) GİK grubunda plasebo grubuna kıyasla daha düşük bulunurken QRS sonundaki terminal voltaj ortalama karekökü (RMS-40₁: 45±18 ve 36±20, p<0.05) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 54±9 ve %48±8<0.05) GİK grubunda daha yüksek olarak bulundu. Taburcu sonrası alınan SOEKG kayıtlarında FQRS₂ (105±8 ve 110±10, p=0.05), HFLA₂ (26±7 ve 34±10 p<0.01), GP₂ pozitifliği (%25 ve %38 p>0.05) GİK grubunda daha düşük iken RMS-40₂ (48±21 ve 33±19 p<0.05) ve EF (59±10 ve 52±11 p<0.05) plasebo grubuna oranla GİK grubunda daha yüksek bulundu.

Hastane içi takiplerde post-Mİ anjina pectoris saptanan olgu sayısı GİK grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunurken (p<0.005) ventriküler aritmi sıklığı GİK grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlam taşımıyordu (p>0.05). Bu çalışmanın sonucunda AMİ olgularında GİK solüsyonu kullanımının, hastane içi ve sonrası

erken dönemde kalbin elektriksel stabilitesi, SOEKG, iskemik olaylar ve sol ventrikül performansı üzerine olumlu etki sağlayabileceği sonucuna varıldı.

Akut miyokard infarktüsünde (AMİ) erken saatlerde başlanan trombolitik tedavi, aspirin, beta bloker ajanlar, ve bazı merkezlerde yapılan primer anjiyoplasti, yaygın olarak uygulanmakta ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (1-5). Bu klasik yaklaşımın yanı sıra iskemik miyokardı, metabolik yönden korumak amacıyla yeni tedavi yaklaşımları araştırmacıların ilgi konusudur (6). 1960'lı yıllarda kullanıma giren, fakat daha sonra göz ardı edilen glukoz-insülin-potasyum (GİK) solüsyonu, günümüzde tekrar ilgi odağı haline gelmektedir.

Sinyal ortalamalı elektrokardiyografi (SOEKG) üzerinde saptanan ve QRS komplekslerinin sonunda ortaya çıkan düşük amplitüdümlü yüksek frekanslı elektriksel sinyaller ventriküler geç potansiyel (GP) olarak bilinmektedir. Bunlar özellikle AMİ'nde ventriküler aritmi ve ani kalp ölümü için önemli risk faktörüdür (7,8). AMİ'nde uygulanan trombolitik tedavi ve beta bloker kullanımı geç potansiyel sıklığını azalttığı yönünde yayımlar mevcuttur (3). AMİ'nin erken saatlerinde GİK solüsyonu kullanımının mortaliteyi azalttığı bildirilirken (9), SOEKG üzerine olan etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı AMİ'nin erken saatlerinde GİK solüsyonu kullanımı ve bu tedavinin SOEKG üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ YÖNTEM

Hasta Seçimi: Bu çalışma 1998 Eylül-1999 Nisan tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde peşisıra gelen hastalarda plasebo kontrollü olarak yapıldı. İlk kez Q dalgalı AMİ geçiren ve ilk altı saat içerisinde kliniğe yatırılan 95 olgudan çalışmayı tamamlayan 72 olgu değerlendirilmeye alındı. Primer ventrikül fibrilas-

Alındığı tarih: 22 Temmuz, revizyon 21 Aralık 1999
Yazışma adresi: Dr. Mehmet Sıddık Ülgen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
E. Mail:Ulgen@hotmail.com

yonu veya ciddi ventriküler aritmi gözlenen olgularda 24 saat lidokain infüzyonu yapıldı. İlk kabul esnasında 1-fonksiyonel kapasitesi Killip ≥ 3 olanlar, 2-istirahat EKG'sinde QRS kompleksi >120 msn 3-atriyal fibrilasyonu, 4-dal bok örneği gösteren olgular, 5-öyküsünde ya da EKG'sinde geçirilmiş Mİ bulgusu, 6-geçirilmiş koroner anjiyoplasti ya da aorto-koroner by-pass operasyonu olanlar, 7-hiperkalemi veya böbrek fonksiyonu bozuk olanlar başlangıçta çalışmaya alınmadı. Taburcu olduktan sonra atriyal fibrilasyonu gelişen üç, dal blok örneği gelişen iki ve mobitz tip 2 AV blok gelişen bir olgu olmak üzere altı olgunun ikinci SOEKG leri alınmadı. AMİ tanısı; yarım saati geçen tipik göğüs ağrısı, serum kreatin kinaz-MB değerlerindeki tipik artış ve EKG (en az iki komşu göğüs derivasyonunda >2 mm, ekstremitelerde derivasyonunda ise >1 mm ST segment yükselmesi) kriterlerinin en az ikisinin varlığıyla kondu.

Tedavi: Kontrendikasyon olmayan tüm olgulara trombolitik tedavi (Streptokinaz 1.5 milyon ünite 30 dakika içerisinde veya hızlandırılmış protokole göre tPA 100 mg), aspirin ve beta bloker, heparin, intravenöz nitroglicerol başlandı. Anterior veya geniş yayımlı inferiyor (sağ ventrikül, lateral ya da posteriyor duvara) lokalizasyon gösteren olgularda tedaviye ilk 24 saat içerisinde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE) eklendi. Hastalardan sözlü izin alındıktan sonra trombolitik tedavi ile birlikte veya hemen sonra 34 olguya GİK solüsyonu (300gm glukoz, 50 İÜ insülin, 80mEq KCl içeren sıvı 1 mL/kg/saat), 38 olguya ise plasebo (serum fizyolojik 1 mL/kg/saat) intravenöz olarak 24 saat süreyle verildi.

Holter analizi: Tüm olguların ilk 24-48 saatler arası Holter kayıtları ambulatuvar EKG kayıt sistemi (Del Mar Avionics Accuplus System) CM-V1, CM-V5, CM-DII derivasyonları kullanılarak alındı. Kayıtlar tedaviden habersiz bir gözlemci tarafından analiz edildi. Ventriküler erken atımların (VEA) değerlendirilmesi Lown derecelendirme sistemi kullanılarak yapıldı (9). Lown 3 ve üzeri VEA'lar kompleks ventriküler aritmi olarak kabul edildi. Dakikada 120 vuruğu geçen ardışık üç ve daha fazla ventrikül kaynaklı vurular ventriküler taşikardi (VT) olarak kabul edildi. Bir dakikayı geçen >1 mm düz ya da aşağıya eğimli (down slop) ST çökmesi saptanan olgular sessiz iskemi yönünden pozitif olarak kabul edildi.

SOEKG ve egzersiz testi: Olgulara taburcu olmadan önce (6-9. gün, ortalama 7. gün) Marquette Electronics, inc. Case cihazı ile X, Y, Z ortogonal derivasyonları kullanılarak "time-domain analiz" SOEKG kayıtları alındı. Kayıtlardan 36 saat önceden aspirin dışında kalan ilaçlara ara verildi. Kayıtlar sırtüstü yatar pozisyonda ve 15 dakika dinlenmeden sonra alındı. Gürültü sınırı olarak $<1\mu V$, en az 500 vuru 40-250 frekans aralığında filtre edildi. Gomes (11) kriterlerine göre; 1-Filtre edilmiş toplam QRS süresi (FQRS) >114 milisaniye (msn), 2-QRS kompleksi sonunda $<40\mu V$ düşük amplitüdümlü sinyallerin süresi (HFLA) >38 msn, 3-QRS kompleksi sonundaki 40 msn içindeki sinyallerin karekök voltaj değeri (RMS-40) $<20\mu V$. değerleri kabul edildi. Bu üç kriterden ikisinin varlığı ya da FQRS >120 msn olması durumunda ventriküler GP pozitif olarak kabul edildi (12). SOEKG kayıtları ardından kontrendikasyon olmayanlara Bruce protokolüne göre sub-maksimal egzersiz testi uygulandı. Olgular taburcu olduktan sonra infarktüs-

sün 30-40. günü (ortalama 37. Gün) SOEKG kayıtları tekrarlandı.

Ekokardiyografik inceleme: Olgulara taburcu olmadan önce (4-7. gün ortalama 6. gün) Vingmed CFM 800 eko-kardiografi cihazıyla 3.5 ve 2.5 MHZ transduserler kullanılarak yapıldı. Amerikan Ekokardiografi Komitesinin (13) tavsiyelerine uygun olarak; parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk ekokardiyografik pencereleden değerlendirme yapıldı. Ventrikül boyutları M mode parasternal uzun eksen, ejetksiyon fraksiyonu modifiye Simpson metodu ile değerlendirildi.

Hastane içi takipte infarktüsün ilk 24 saatinde gelişen ventriküler fibrilasyonu (VF) primer VF, ilk 24 saatinden sonra gelişen anjinal karakterde göğüs ağrısı ise post-Mİ angina pectoris olarak kabul edildi.

İstatiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS (versiyon 6.0) programı kullanılarak yapıldı. Gruplara ait değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Bağımsız grup ortalamaları karşılaştırılmasında Student-t testi, oranlar karşılaştırılmasında Chi square veya Fisher exact testi kullanıldı. $p<0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta Özellikleri: Çalışma grubu 63'ü erkek, 9'u kadın (yaş ortalaması 55 ± 12 , yaş aralığı 28-75) olmak üzere toplam 72 olgudan oluştu.

Gruplar yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı öyküsü (kararlı-kararsız anjina) ve toplam risk faktörü sayısı yönünden istatistiksel açıdan farklı değildi. Hiperlipidemi plasebo grubunda, diabet ise GİK grubunda daha fazla idi. Sigara içiciliği her iki grupta da ileri derecede yüksek idi. Toplam 26 olguda tip 2 diabetes mellitus vardı. Bunlardan 7 olgu insülin kullanıyordu.

Olguların hastanede ilk ölçülen kan basıncı ve dikkalklık atım sayısı benzer bulundu. Çalışma grubuna GİK dışında uygulanan tedavi yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Toplam 9 olguya kontrendikasyon nedeniyle trombolitik tedavi uygulanmadı. Geriye kalan 63 (%88) olguya trombolitik tedavi uygulandı. Trombolitik tedavi verilen olgu sayısı, trombolitik ajan, başlangıç saati açısından gruplar farklı değildi. Bütün bu özellikler dikkate alınarak her iki grubun GİK tedavisi dışındaki parametreler açısından homojen olduğu kabul edildi. Glukoz-İnsülin-Potasyum ve plasebo gruplarına ait genel özellikler ve verilen tedavi tablo-I de özetlenmiştir.

Taburcu öncesi SOEKG sonuçları: GİK grubunda 7 olgu (%20), plasebo grubunda 17 olgu (%45) olmak üzere toplam 24 olguda ventriküler GP pozitif-

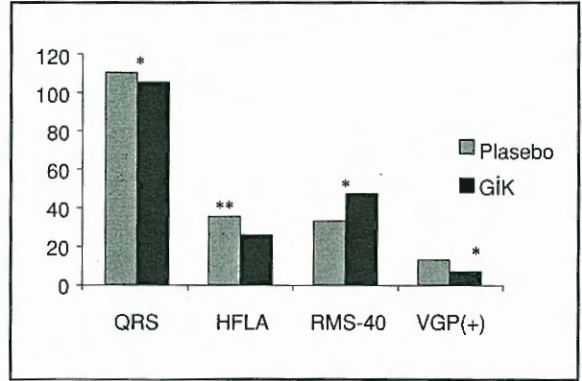
Tablo I. Gruplara ait genel özellikler verilen tedavi

	Plasebo grubu (n=38)	GİK grubu (n=34)	P
Yaş	55±13	54±14	AD
Kadın/Erkek	4/34	5/29	AD
Toplam risk faktörü	3.51±1.0	3.55±1.2	AD
Hipertansiyon	11 (%37)	12 (%35)	AD
Diabetes mellitus	13 (%34)	9 (%26)	AD
Hiperlipidemi	10 (%26)	12 (%35)	AD
Sigara	34 (%89)	32 (%94)	AD
KAH öyküsü	19 (%50)	12 (%35)	AD
AMİ Lokalizasyonu			
İnf, inf+sağ, lat	17 (%45)	16 (%47)	AD
Antero septal	13 (%34)	6 (%18)	AD
Anterior	8 (%21)	12 (%35)	AD
Sistolik KB (mmHg)	117±28	116±17	AD
Diyastolik KB (mmHg)	75±11	73±9	AD
Nabız	70±27	77±17	AD
TT verilmeyen	6 (%16)	3 (%9)	AD
STK	27 (%71)	26 (%76)	AD
TPA	5 (%13)	5 (16)	AD
TT başlanana kadar geçen zaman (saat)	4.2±3	4.5±3	AD
T.T başlangıcı < 4 saat	24 (%63)	21 (%62)	AD
TMZ	20 (%53)	23 (%68)	AD
Nitrat	30 (%78)	25 (%73)	AD
Beta bloker	29 (%78)	24 (%70)	AD
ACE inhibitörü	15 (%39)	13 (%38)	AD

Kısaltmalar: GİK: Glukoz-İnsülin-Potasyum; KAH: Koroner arter hastalığı; TT: Trombolitik tedavi; STK: Streptokinaz; tPA: Doku plazminojen aktivatörü; TMZ: Trimetazidin; AD: Anlamli değil.

liği saptandı. GİK grubundaki ortalama FQRS süresi ve HFLA değerleri düşük, RMS-40 değerleri yüksek bulundu. Ventriküler GP sıklığı, FQRS süresi, HFLA değerleri GİK grubunda daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamliydi. Ortalama RMS-40 değeri ise GİK grubunda daha yüksek bulundu ve bu da istatistiksel olarak anlamliydi (Şekil-1). Gruplara ait SOEKG kayıtları ve egzersiz testi sonuçları tablo II de özetlenmiştir.

Taburcu sonrası SOEKG sonuçları: Toplam 16 olguda ventriküler GP₂ pozitifliği (GİK: 8 %25-plasebo 13 olgu %13 p>0.05) saptandı. HFLA₂, FQRS₂ ve ventriküler GP₂ pozitifliği sıklığı GİK grubunda



Şekil 1. Taburcu öncesi SOEKG sonuçları *: p<0.05, **:p<0.01 Ş bükühurami QRS ve HFLA değerleri milisaniye (msn), RMS-40 değeri ise mikrovolt (µV) olarak verilmiştir.

daha düşük bulundu. HFLA₂, FQRS₂ ve RMS-40₂ değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık vardı (Tablo II, Şekil-2).

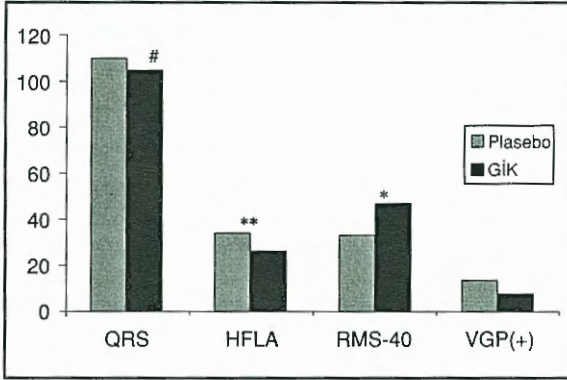
Tablo II. Gruplara ait SOEKG ve sub-maksimal egzersiz testi değerleri.

	Plasebo grubu (n=38)	GİK grubu (n=34)	P
FQRS ₁ (msn)	108±11	102±7	P<0.05
HFLA ₁ (msn)	32±11	25±8	P<0.01
RMS-40 ₁ (µV)	36±20	45±18	P<0.05
Ventriküler GP ₁ pozitifliği	17 %45	7 %20	P<0.05
Sub-max ET maks. kalp hızı	80±15	78±11	P=0.05
Sub-max efor süresi (dak.)	4.6±1.6	6.4±1.7	P<0.05
Sub-max ET Pozitifliği	15 (%39)	8 (%23)	AD
FQRS ₂ (msn)	110±10	105±8	P=0.05
HFLA ₂ (msn)	34±10	26±7	P<0.01
RMS-40 ₂ (µV)	33±19	48±21	P<0.01
Ventriküler GP ₂ pozitifliği	13 (%38)	8 (%25)	AD

FQRS: Filtre edilmiş toplam QRS süresi, HFLA: QRS kompleksi sonunda <40mV düşük amplitüdüli sinyallerin süresi, RMS-40: QRS kompleksi sonundaki 40msn içindeki sinyallerin karekök voltaj değeri; GP: Geç potansiyel pozitifliği; (2): Taburcu sonrası testlerine ait değerler; ET: egzersiz testi; AD: Anlamli değil, msn: milisaniye

Ekokardiografik sonuçlar: Sol ventrikül sistolik ve diyastolik boyutları benzer bulunurken ejeksiyon fraksiyonu ortalama değeri GİK grubunda plasebo grubuna oranla anlamli olarak daha yüksek idi (taburcu öncesi: % 54±9- % 48±8, p<0.05; taburcu sonrası: % 59±10 - % 52±11 p<0.05) (Tablo III).

Sub-maksimal egzersiz testi sonuçları: GİK grubunda 8 plasebo grubunda 15 olmak üzere toplam 23



Şekil 2. Taburcu Sonrası SOEKG Sonuçları #: $p=0.05$, * $p<0.05$, ** $p<0.01$

Tablo III. Gruplara ait Holter (24-48 saat) ve ekokardiografi sonuçları

	Plasebo grubu	GİK grubu	p
Kalp hızı (en yüksek)	96±19	105±18	AD
Kalp hızı (en düşük)	61±15	62±12	AD
Kalp hızı (ortalama)	74±7	79±20	AD
VEA/saat	32±51	20±39	AD
Sessiz iskemi varlığı	21 (%55)	21 (%62)	AD
Kompleks V.A (□ Lown3)	8 (%21)	6 (%17)	AD
SV sistolik boyut (m)	3.6±5	3.5±6	AD
SV diyastolik boyut (cm)	4.7±5	4.8±6	AD
SVEF ₁ (%)	48±8	54±9	P<0.05
SVEF ₂ (%)	52±11	59±10	P<0.05

VEA: Ventriküler erken atım, VA: Ventriküler aritmi; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

olguda pozitif egzersiz testi saptandı. Koşu süresi GİK grubunda anlamlı olarak daha uzun idi (sırasıyla 6.4±1.7 dak. -4.6±1.6 dak, $p<0.05$) (Tablo II).

Holter analizi sonuçları: Kompleks ventriküler aritmi (Lown ≥ 3) ve saatlik ventriküler erken atım sıklığı istatistiksel yönden anlamlı olmasa da GİK grubunda daha düşük bulundu. En yüksek, en düşük ve ortalama kalp hızları benzer bulundu (Tablo III).

Hastane içi takip: Toplam 35 olguda [GİK: 7 (%31) plasebo 28(%73) $p<0.005$] post Mİ anjina yakınması vardı. GİK grubunda (inferiyor Mİ) ve plasebo grubunda (anterior Mİ) birer olguda re-infarktüs gelişti.

Plasebo grubundan beş GİK grubundan üç olmak üzere toplam sekiz olguda primer VF gelişti, 360 jule ile normal sinüs ritmine döndürüldü. Primer VF

Tablo IV. Olgulara ait hastane içi olaylar

V. Aritmi (Lown)	Plasebo grubu (n=38)	GİK grubu (n=34)	P
□ 3	12 (%32)	6 (%18)	AD
VT	6 (%16)	2 (%6)	AD
Primer VF	6 (%17)	3 (%9)	AD
Post Mİ anjina varlığı	28 (%73)	7 (%31)	P<0.005
Post Mİ anjina sayısı	1.2±1	0.5±1	P=0.05
Reinfarktüs	2	1	AD
Eksitus	1 (anterior Mİ)	1 (anterior Mİ)	AD

VF: Ventrikül fibrilasyonu

gelişen olguların ilk ve ikinci SOEKG ortalama değerleri veya ventriküler GP sıklığı arasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ve sadece toplam üç olguda GP ve üç olguda da GP₂ pozitifiti. Ayrıca primer VF olanlar ile olmayanlar arasında GP sıklığı arasında yine anlamlı fark gözlenmedi. Her gruptan anterior Mİ'lu birer olgu 5. ve 12. günde ağırlaşan kalp yetersizliği nedeniyle kaybedildi (Tablo IV).

İlk gün sekiz saat sonraki günlerde 24 saat ara ile alınan kan örneklerinde elektrolit ve kan şekeri takiplerinde GİK verilen insüline bağımlı diabetli bir olguda tedavinin ilk 12 saatinde hiperglisemi ve ketonüri dozu artırılarak kontrol altına alındı. Bu olgu dışındakilerin takiplerinde müdahale gerektirecek değişiklikler görülmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda AMİ erken saatlerinde GİK kullanımının özellikle ventriküler GP üzerine olan etkileri incelenmiştir. GİK grubundaki olgularda taburcu öncesi alınan kayıtlarda GP₁ sıklığının (%20-%45, $p<0.05$) anlamlı ölçüde azalması yanında FQRS₁, HFLA₁ azalmış ve RMS-40₁ ortalama değerlerinde anlamlı olarak artma görülmüştür. Yani GP sıklığını azaltmanın yanı sıra, her üç parametreyi de anlamlı olarak iyileştirmiştir.

Taburcu olduktan sonra alınan kayıtlarda ise HFLA₂ FQRS₂ ve RMS-40₂ ortalama değerlerine anlamlı ölçüde olumlu etki yaparken, GP₂ sıklığını istatistiksel yönden anlamlı olmasa da azaltmaktadır. SOEKG parametrelerine olumlu etki, tedavinin elektriksel stabiliteyi artırmasına, ejeksiyon fraksiyonu üzerindeki olumlu etki ise kalbin mekanik fonksiyonları üzerine iyileştirici etkisi ile açıklanabilir. Holter ana-

lizinde gerek saatlik VEA sıklığı ve gerekse ciddi ventriküler aritmi sıklığının azalması, iskemi ve nekrozun sınırlandırılması ve/veya reperfüzyon aritmilerini azaltıcı etkisiyle açıklanabilir.

Ventriküler geç potansiyeller, elektriksel iletinin iskemik hasara uğrayan miyokard bölgesinde yavaşlaması ve homojenliğindeki bozulma sonucu ortaya çıkmaktadır (14-17). Ventriküler GP varlığı tekrarlayan ventriküler aritmiler için anatomik substrat oluşturmaktadır (18). AMİ sonrası ani ölüme yol açan en önemli mekanizmaların ventriküler taşikardi ve fibrilasyonu olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle GP sıklığını azaltan girişimler prognoza olumlu katkı sağlayabilir (6,19). AMİ erken dönem tedavisinde, trombolitik ajan kullanımı veya invazif reperfüzyon girişimleri gibi kan sunumunu arttıran veya beta blokerler gibi miyokardın enerji ihtiyacını azaltan arz talep dengesini iyileştiren tedavi yaklaşımları rutin uygulamalar arasına girmiştir. Bu uygulamalara ek olarak iskemik ve hasarlı miyokardiyumun metabolik yönden korunmasına yönelik yaklaşımlar araştırılmaktadır (6,20). Bunlardan birisi de GİK solüsyonu kullanımudur.

Akut miyokard infarktüsü erken dönem tedavisinde GİK kullanımı 1960'lı yılların ortalarında Pallares ve ark. (20) tarafından denenmiş ve mortaliteyi anlamlı oranda azalttığı bildirilmiştir. Fakat 1970 li yıllarda yapılan kötü düzenlenmiş ve metodolojik açıdan güvenilir olmayan bazı çalışmalarda, söz konusu tedavinin mortalite üzerinde anlamlı etkisi olmadığı bildirilmesiyle bu tedavi unutulmuştur (21). Ordoubadi ve ark (21), 1966-1996 tarihleri arasında yapılan 9 çalışmanın meta analizinde, GİK solüsyonu tedavisinin hastane içi mortaliteyi azaltmada önemli role sahip olduğunu bildirmişlerdir. Son yıllarda yapılan çok merkezli ve 407 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, reperfüzyon tedavilerine (%95 trombolizis, %5 primer PTCA) GİK tedavisinin eklenmesiyle, hastane içi mortalitenin % 15.2 den %5.2'ye düştüğü (nisbi risk azalması %66, mutlak risk azalması %49) gösterilmiştir (22). Başka bir deyişle GİK tedavisinin her 1000 AMİ'li hastadan 49 tanesinin yaşamını kurtardığı sonucuna varılmıştır.

Normal koşullar altında, miyokard için gerekli enerji serbest yağ asitlerinin (SYA) aerobik metabolizması sonucu karşılanır (23). İskemi esnasında ise glukoz daha faydalı bir enerji kaynağıdır (24). AMİ erken sa-

atlerinde katekolamin sekresyonunun artışı (25) sonucu SYA artışı (26) ve glukoz intoleransı (27) gibi birçok önemli değişiklikler ortaya çıkar. Ayrıca antikoagulan olarak kullanılan heparin de lipoliz yaparak SYA artışına katkıda bulunur (28). Bu artış özellikle iskemik dokular üzerinde olumsuz etkilere neden olur. (9,29) SYA konsantrasyonundaki artış aynı zamanda Ca^{++} dengesini bozar (30), serbest radikal oluşumunu artırarak sonuçta hücre membran hasarına, elektriksel instabilite ve ventriküler aritmilere yol açar (31). Ayrıca SYA konsantrasyonundaki artışın miyokardiyal oksijen ihtiyacını arttırdığı, kalbin mekanik fonksiyonlarını bozduğu ve kontraktiliteyi baskıladığı gösterilmiştir (21,23,31).

Metabolik koruma görüşünde temel düşünce, iskemik miyokard hücresinde glukozun anerobik yolla yıkılıp, glikolitik ATP sağlamaktır (32). Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar, glukozun SYA veya glikojenden daha yararlı bir yakıt olduğunu ve iskemik miyokard hasarını azalttığını göstermiştir (21). Glikoliz sonucu oluşan ATP'ler öncelikli olarak membran iyon transportunu düzenleyerek membran bütünlüğüne, dolayısıyla hücre bütünlüğüne yardım eder (21). İçerdiği insülin vasıtasıyla aynı zamanda lipolizi inhibe ederek SYA'ini azaltır. GİK tedavisi ayrıca 1-daha düşük oksijen tüketiminde miyokard performansını iyileştirir, 2-iskemik kontraktürü önler, iskemik koroner damarsal yapıların korunması ile koroner rezistansı düşürür ve miyokard perfüzyonunu artırır (21,33). Nitekim son yapılan çalışmalarda miyokard perfüzyonundaki küçük artışların bile iskemik hasarı azaltabileceği gösterilmiştir. 3-Hücre içi K^{+} restorasyonunu sağlar, 4-yara iyileşmesini artırır ve hiper-osmolar etki ile doku ödemi ni sınırlar, 5-spontan trombolizisi kolaylaştırır. Son yapılan çalışmalarda insülin tedavisinin, tromboxan-A üretimi ve plazma plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-1) aktivitesini azalttığını göstermiştir (34,35).

Birçok çalışma GİK ile reperfüzyon tedavisinin birbiri tamamlayıcısı olduğu görüşünü desteklemektedir (21). GİK tedavisinin en azından 10 saatlik süre için iskemik miyokardı koruduğu ve bu süre içerisinde trombolitik tedavi ya da primer anjiyoplasti gibi miyokardı kurtarıcı girişimlere zaman kazandırdığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra iskemik hasarın sınırlandırılması ve SYA konsantrasyonunun baskı-

lanması ile reperfüzyon hasarını azaltır. Hücre membran bütünlüğünü sağlamanın yanı sıra hücre sel şişmeyi ve mikrovasküler kompresyonu azaltarak no-flow fenomenini iyileştirir (21). GİK tedavisinin en sık görülen yan etkisi hafif flebitistir (9). Aynı çalışmada GİK grubunda potasyum düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmasına karşın normal sınırları aşmamıştır. Kan glukoz düzeyleri veya sıvı volüm yüklenmesi sıklığı ise her iki grupta benzer bulunmuştur (9). Yaptığımız çalışmada ise insüline bağımlı diabeti olan bir olguda ketonüri gelişti. Fakat bunun GİK tedavisinden ziyade AMİ esnasındaki artmış insülin ihtiyacına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu olgunun dışında başka yan etkilere rastlamadık. Ancak yinede olguların ilk 48 saat içerisinde söz konusu yan etkiler yönünden yakından takip edilmesi gerektiği kanısındayız.

Sunduğumuz çalışmadan elde edilen bulgular, AMİ erken dönemde kullanılan GİK solüsyon tedavisi, kalbin elektriksel stabilitesini artırarak hastane içi ve taburcu sonrası erken dönemde SOEKG üzerine faydalı etki yaptığı, iskemik olayları azalttığı ve mekanik fonksiyonları iyileştirdiği düşüncesini uyanırmaktadır.

Ancak çalışmamız kısıtlı sayıda hasta ile yapılmış olsa da, bu tedavinin SOEKG üzerine etkilerini irdeleyen ilk çalışmadır. Yakın bir gelecekte daha geniş ve daha detaylı çalışmaların bu tedavinin güncelliğini daha da arttıracacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Doorey AJ, Michelson EL, Topol EL: Thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. JAMA 1992; 268: 3108-14
2. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al: For primary angioplasty in myocardial infarction study group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 328: 673-9
3. Gang ES, Lew ES, Hong MM, Wang FZ, Sibert CA, Peter T: Decreased incidence of ventricular late potentials after successful thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 712-6
4. Mickle DAG, Li RK, Weisel RD, et al: Myocardial salvage with trolox and ascorbic acid for an acute evolving infarction. Ann. Thorac. Surg. 1989; 47: 553-7
5. Klein HH, Pick S, Lindert S, Nebendahl K, Niedmann P, Kreuzer H: Combined treatment with vitamins E and C in experimental myocardial infarction in pigs. Am Heart J 1989; 118: 667-73

6. Özdemir R, Tuncer , Aladag M. et al: Effect of trime-tazidine on late potentials after acute myocardial infarction. Cardiovasc Drug Ther. 1999; 13: 145-9
7. Mc Guire M, Kuchar D, Genis J, Sammel N, Thorburn C: Natural history of late potentials in the first ten days after acute myocardial infarction and relation to early ventricular arrhythmias Am J Cardiol 1988; 61: 1187-90
8. Lewis SJ, Lander PT, Taylor PA, Chamberlain DA, Vincent R: Evolution of late potential activity in the first six weeks after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989; 63: 647-51
9. Diaz R, Paolasso EC, Piegas LS, et al: Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. Circulation 1998; 98: 2227-34
10. Lown B, Wolf M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation. 1971; 44: 130-42
11. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Targonski A, Barreca P: Optimal band-pass filters for time-domain analysis of the signal-averaged electrocardiogram. Am J Cardiol 1987; 60: 1290-8
12. Denes P, El-Sherif N, Katz R, Capone R, Carlson M, Mitchell LB, Ledingham R: Prognostic significance of signal-averaged electrocardiogram after thrombolytic therapy and/or angioplasty during acute myocardial infarction (AST Substudy) Am J Cardiol 1994; 74: 216-20
13. Lown B, Wolf M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation. 1971; 44: 130-42
14. Goes JA, Winters SL, Stewart D, Targonski A, Barreca P: Optimal band-pass filters for time domain analysis of the signal-averaged electrocardiogram. Am J Cardiol 1987; 60: 1290-8
15. Henry WI, De Maria A, Gramiah R, et al: Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in two dimensional imaging. Circulation. 1980; 62: 212-7
16. El Sheriff N, Scherlag BJ, Lazzara R, Hope RR: Re-entrant ventricular arrhythmias in late myocardial infarction period. Conduction characteristics in the infarction. Circulation 1977; 55: 686-702
17. Berbari EJ, Scherlag BJ, Hope RR, Lazzara R: Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during ST segment. Am J Cardiol 1978; 41: 697-702
18. Simpson MB Euler D, Michelson, Falcone RA, Spear JF, Moore EN: Detection of delayed ventricular activation on the body surface in dogs. Am J Physiol 1981; 241: 363-9
19. Gardner PI, Ursell PC, Fanoglio Jr JJ, Wit AL: Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. Circulation 1968; 72: 596-611
20. Farrel TG, Bashir I, Cripps T, et al: Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic

variables and signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 687-97

21. Santarelli P, Lanza GA, Biscione F, et al: Effects of thrombolysis and atenolol or metoprolol on the signal-averaged electrocardiogram after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1993; 72: 525-31

22. Sodi - Pallares D, Testelli MR, Fischleder BL: Effects of intravenous infusion of glucose-insulin-potassium solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. Am J Cardiol. 1962; 9: 166-81

23. Ordoubadi FF, Bchir MB, Beatt KJ: Glucose-insulin potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. Circulation 1997; 96: 1152-6

24. Apstein CS: Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. Circulation 1998; 98: 2223-6

25. Oliver MF, Opie LH: Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. Lancet 1994; 343: 155-8

26. Lazar HL: Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. Am J Cardiol 1997 4; (3A) 90A-93A

27. Valori C, Thomas M, Shillingford J: Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to clinical syndromes following myocardial infarction. Am J Cardiol 1967; 20: 605-17

28. Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW: Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. Lancet 1968; 1: 710-714

29. Sowton E: Cardiac infarction and glucose tolerance test. BMJ 1962; 1: 84-6

30. Kurien V, Yates P, Oliver M: Free fatty acid, heparin and arrhythmias during experimental myocardial infarction. Lancet 1969; 3: 185-7

31. Opie LH: Metabolic response during impending myocardial infarction. Lancet 1972; 45: 483-90

32. Saman S, Coetzee Wa, Opie LH: Inhibition by stimulated ischaemia or hypoxia of delayed after depolarization provoked by cyclic AMP: significance for ischaemic and reperfusion arrhythmias J Mol Cell Cardiol 1988; 20: 91-5

33. Opie LH Tansey M, Kennelly BM: Proposed metabolic vicious circle in patients with large myocardial infarction and high plasma free fatty acid concentrations. Lancet 1977; 2: 890-2

34. Elizaga J, Garcia EJ, Bueno H: Primary coronary angioplasty vs systemic thrombolysis in acute anterior myocardial infarction Eur Heart J 1993; 14: 118

35. Vanoverschelde J, Janier MF, Bakke J, Marshall D, Bergmann S: Rate of glucolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. Am J Physiol 1994; 267: 1785-94

36. Davi G, Catalan I, Averna M: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. N Engl Med 1990; 322: 1769-74

37. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS: Insulin therapy in type II diabetes subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-I) activity and proinsulin like molecules independently of glycemic control. Diabetic Med 1993; 10: 27-32