

L-Carnitine'nin Trombolitik Tedavi Uygulanan Akut Miyokard İnfarktüsü Hastalarda Sol Ventrikül Fonksiyonlarına Etkisi

Uz. Dr. Seçkin PEHLİVANOĞLU, Doç. Dr. Rasim ENAR, Uz. Dr. Haşim MUTLU, Dr. Ahmet SERT, Uz. Dr. Murat ERSANLI, Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU
İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Çalışmamızda ilk kez akut anteriyör miyokard infarktüsü geçiren ve trombolitik tedavi uygulanan hastalarda l-carnitine (LC)'nin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisini araştırdık. Çalışma nonrandomize olarak planlandı. AMİ'nin ilk 6 saatinde gelen ve streptokinaz uygulanan hastalardan 12 olguya LC 9 gr/gün (IV) 5 gün, takiben 3 ay süreyle 3 gr/gün (oral) dozda verildi (grup A), 18 olguya ise LPC verilmedi (grup B). AMİ'nin 5. ve 10. gün, 1. ve 3. aylarında hastaların ekokardiyografi ile duvar hareketi skoru (DHS) ve sol ventrikül diyastolik volüm indeksi (DVİ), radyonüklid ventrikülografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF)'na bakıldı. Her iki grup arasında yaş, cins, aterosklerotik risk faktörleri ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve infarkt arteri açıklığı yönünden anlamlı fark yoktu. DHS erken dönemde grup A'da 3.08 ± 0.29 , 10. günde 3.41 ± 0.4 , 1. ayda 3.75 ± 0.51 ve 3. ayda 4.18 ± 0.47 saptandı. Grup B'de sırasıyla 2.91 ± 0.31 , 3.26 ± 0.43 , 3.41 ± 0.42 ve 3.75 ± 0.51 idi. Her iki grupta da DHS başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artış gösterdi. Başlangıca göre 3. ayda, grup A'da % 36, B'de % 29 oranında bir artış olmasına rağmen, DHS dönemlere göre gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. DVİ grup A'da başlangıçta 55.5 ± 11.1 , 10. günde 55.1 ± 10.8 , 1. ayda 56.5 ± 14.4 , 3. ayda 54.9 ± 11 ml/m²; grup B'de sırasıyla 58.5 ± 9.8 , 58.7 ± 10.1 , 59.1 ± 11.4 ve 60.7 ± 14.7 ml/m² bulundu. DVİ her iki grupta da başlangıca göre ve gruplar arasında dönemlere göre anlamlı fark göstermedi. RNV ile EF değerlendirilmesinde, grup A'da başlangıçta % 39.8±7.97, 10. günde % 44.9±6.91, 1. ayda % 45.8±5.45 ve 3. ayda % 52±4.76 bulundu. Grup B'de sırasıyla % 37.8±8.11, % 42.5±7.79, % 45±9.23 ve % 46.8±9.36 idi. Her iki grupta da EF başlangıca göre her dönemde anlamlı artış gösterdi. EF'deki artış grup A'da başlangıca göre 3. ayda % 31, B'de % 24 idi. Ancak gruplar arasında dönemlere göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak, LC'nin trombolitik tedavi uygulanan AMİ'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: L-carnitine, akut miyokard infarktüsü, sol ventrikül fonksiyonları

Akut miyokard infarktüsünün (AMİ) ilk saatlerinde uygulanan trombolitik tedavinin infarkt arterinde yeterli perfüzyon sağlayarak infarkt alanını küçülttüğü, erken ve geç mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (1,2). İnfarkt arterinde reperfüzyonunu sağlanmasına rağmen bazı hastalarda ventrikül fonksiyonlarında beklenen düzelme görülmemekte ciddi ventriküler aritmiler oluşmaktadır (3). Reperfüzyon hasarı ile izah edilmekte olan bu durumların oluşmasını engellemek için başta antioksidanlar olmak üzere birçok ilaç kullanılmış ise de, hiçbirisi ile yeterli fayda sağlanamamıştır (3-7).

Yapılan birçok hayvan deneyinde iskemik miyokard hücrenin B-oksidasyonunun azalması sonucu acyl-CoA düzeyinin arttığı gösterilmiştir (8-9). Bunun sonucu olarak ADP-ATP dönüşümü inhibe olmakta, mitokondrial enerji transdüksiyonu bozulmaktadır (10-11). İskemiye bağlı miyokard hasarı arttığı, ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu, ciddi ventriküler aritmiler olduğu görülmüştür. İskemi ve reperfüzyon sırasında mitokondrial acyl-CoA düzeyi ve mitokondrium disfonksiyonuna bağlı olarak, hücre içi carnitine seviyesinin düşmesinin, miyokard hasarının artmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir (12). Bu olgularda iskeminin erken saatlerinde ve reperfüzyon öncesi yüksek dozlarda L-carnitine verilmesinin iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (12,13).

Biz de bu çalışmamızda ilk kez AMİ tanısıyla trombolitik tedavi uygulanan hastalarda, L-carnitine'nin (LC) sol ventrikül fonksiyonlarına etkisini araştırdık.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'ne akut anteriyör miyokard infarktüsü ön tanısıyla yatırılan ve

göğüs ağrısının başlangıcından itibaren ilk 6 saat içinde başvuran 30 hastada yapıldı. Trombolitik tedavi ve heparin uygulamasına kontraendikasyonu bulunan (2) ve daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarda AMİ tanısı, 30 dakikadan uzun süren anjinal tipte göğüs ağrısı, geliş EKG'sinde göğüs derivasyonlarının en az ardışık iki tanesine >2mm veya birlikte ekstremite derivasyonlarının en az ikisinde >1mm ST elevasyonuna bulunması ve enzimatik takiplerde CPK değerinin normalin iki katından fazla artması ve CPK-MB değerinin bunun % 5'inden fazla olması ile konuldu.

Çalışma nonrandomize olarak planlandı. Hastaların tümüne gelişte 1.5 milyon ünite IV streptokinaz (30 dakikada) uygulandı ve aspirin 300 mg/gün başlandı. Streptokinaz sonrası 5000 Ü bolus ve takiben APTT takibi (normalin 2-2.5 katı olacak şekilde) IV heparin perfüzyonu 4-6 gün süreyle uygulandı. Hastaların 12'sine (grup A) streptokinaz uygulaması sonrasında LPC 9gr/gün IV yolla 5 gün, takiben 3 ay süreyle 3gr/gün oral dozda verildi, diğer 18 hasta (grup B) kontrol grubunu oluşturdu. Hastalara indikasyon halinde beta adrenerjik blokerleri, nitrit, ACE inhibitörü ve diüretik tedavi başlandı.

Hastalara AMİ'nin 5., 10. günü, 1. ve 3. aylarında sol ventrikül fonksiyonları ve bölgesel duvar hareketlerini değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi (RNV) yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül duvar hareketi skoru (DHS) ve diyastolik volüm indeksi (DVİ) hesaplandı. Ekokardiyografide DHS Kan ve ark.'nın kriterlerine göre yapıldı (14). Parasternal kısa ve uzun ekseninde, apikal 3 ve 4 boşluk görüntülerinde kalp 13 bölgeye ayrıldı. Duvar hareketleri; normal; 0, hipokinezi + 1, akinezi: + 2, diskinezi: +3, anevrizma: + 4 olarak alındı. DVİ, kalbin diyastol sonu volümü kısa ekseninde papiller adele seviyesindeki alan dikkate alınarak Wyatt denklemi ile hesaplandı (15). RNV ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlendirildi.

Grup A'da 10 (%83.3), grup B'de 15 (%83.3) hastaya infarktün 4-7 nci günleri arasında kardiyak kateterizasyon uygulandı. Koroner anjiyografide % 50'den fazla darlık

hemodinamik olarak anlamlı kabul edildi. İnfarkt arterinin açıklığı değerlendirmesi TIMI sınıflamasına göre yapıldı (16). Tüm hastalar risk hastalar risk faktörleri ve AMİ sonrası komplikasyonlar yönünden değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmeler: Gruplara ait değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Wilcoxon matched-pairs test ve student t testleri ile yapılmış, p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Grup A ve B yaş, cinsiyet, aterosklerotik risk faktörleri (diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara) ve infarkt lokalizasyonu açısından anlamlı fark göstermiyordu (Tablo 1). Her iki grupta da birer hastada anteryör infarktüsün inferior yayılımı, grup A'da 1 hastada anteryör non-Q miyokard infarktüsü gelişti. SKZ uygulanmasına grup A'da ağrı başlangıcından 3±1.5 saat, B'de 3.1±1.35 saat sonra başlandı. Grup A'da 6 hastada (% 50) beta adrenerjik bloker, 2 hastada (% 11) ACE inhibitörü ilaç kullanılmış, her iki grupta da diüretik tedavi uygulanmamıştır. Grup A'da 2 hastada VT, B'de ise 1 VF, 3 VT, 2 akselere idioventriküler ritm, 3 hastada ise sık VEA gözlemlendi. Bunlardan infarktün ilk 24 saatinde, grup A'da 1 (% 8.33), B'de 9 (% 50) hastada ciddi ventriküler aritmi görüldü (p<0.05). Hastane döneminde infarktün önemli komplikasyonlarından sol ventrikül yetersizliği klinik olarak grup A ve B'de birer hastada görüldü, aralarında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 1. Çalışma grubundaki hastaların bazı özellikleri

	GRUP A (n=12)		GRUP B (n=18)		p	
	Hasta	%	Hasta	%		
Cins	Erkek	9	75	15	83.3	AD
	Kadın	3	25	3	16.7	AD
Hipertansiyon		8	66.7	7	38.9	AD
Diabetes Mellitus		1	8.33	2	11.1	AD
T.Kolesterol (mg/dl)		237±8		248±6		AD
Sigara		11	91.7	12	66.7	AD
AMİ Lokalizasyonu	Anterior	10	83.3	17	94.4	AD
	Ant.+Inf.	1	8.33	1	5.6	AD
	NonQ	1	8.33	-	-	AD
Koroner Anjiyografi		10	83.3	15	83.3	AD
	Tek damar	6	60	7	46.4	AD
	2-3 damar	4	40	8	53.3	AD
	>%95*	2	20	5	33.3	AD
	>%70*	6	60	6	40	AD
	<%70*	2	20	4	26.7	AD

* İnfarktüstten sorumlu arterin açıklığı; AD: Anlamlı değil

Tablo 2. İncelenen hasta gruplarının tedavi dönemlerine göre duvar hareketi skoru, diyastolik volüm indeksi ve EF değerleri

		5.GÜN	10.GÜN	1.AY	3.AY
DHS	Grup A	3.08±0.29	3.41±0.4*	3.75±0.51*	4.18±0.47*
	Grup B	2.91±0.31	3.26±0.43*	3.41±0.42*	3.75±0.51
DVI (ml/m ²)	Grup A	55.5±11.1	55.1±10.8	56.5±14.4	54.9±11
	Grup B	58.5±9.8	58.7±10.1	59.1±11.4	60.7±14.7
EF (%)	Grup A	39.8±7.97	44.9±6.91*	45.8±5.45*	52.0±4.76*
	Grup B	37.8±8.11	42.5±7.79*	45.0±9.23*	46.8±9.36±

DHS: Duvar hareketi skoru
DVI: Diyastolik volüm indeksi
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
*: p<0.05

Her 2 grupta da 2-3 damar hastalığı grup A'da % 40, B'de % 53.3, tek damar hastalığı grup A'da % 60, B'de % 46.7 sıklıkta idi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. İnfarkt arteri grup A'da 2 (% 20), B'de (% 33.3) hastada tam tıkalı idi. >% 70 lezyon; grup A'da 6 (% 60) ve B'de 6 (% 40), <% 70 lezyon; grup A'da 2 (% 20) ve B'de 4 (% 26.7) hastada vardı. İnfarkt arterinin durumu gruplar arasında anlamlı fark göstermiyordu (Tablo 1).

Ekokardiyografide DHS erken dönemde grup A'da 3.08±0.29, 10. günde 3.41±0.4, 1. ayda 3.75±0.51 ve 3. ayda 4.18±0.47 saptandı. Grup B'de sırasıyla 2.91±0.31, 3.26±0.43, 3.41±0.42 ve 3.75±0.51 idi. Her 2 grupta da DHS başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artış gösterdi (10. gün ve 1. ve 3. aylarda sırasıyla; grup A'da p<0.05, p<0.005, p<0.05, grup B'de p<0.005, p<0.005, p<0.0005). Başlangıca göre 3. ayda, grup A'da % 36, B'de % 29 oranında bir artış olmasına rağmen, DHS dönemlere göre gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (Tablo 2).

Ekokardiyografik olarak ölçülen DVI grup A'da başlangıçta 55.5±11.1, 10. günde 55.1±10.8, 1. ayda 56.5±14.4, 3. ayda 54.9±11 ml/m², grup B'de sırasıyla 58.5±9.8, 58.7±10.1, 59.1±11.4 ve 60.7±14.7 ml/m² bulunmuştur. DVI her 2 grupta da başlangıca göre ve gruplar arasında dönemlere göre anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 2).

RNV ile EF değerlendirmesinde, grup A'da başlangıçta % 39.8±7.97, 10. günde % 44.9±6.91, 1. ayda % 45.8±5.45 ve 3. ayda % 52±4.76 bulundu. Grup B'de sırasıyla % 37.8±8.11, % 42.5±7.79, % 45±9.23 ve % 46.8±9.36 idi. Her 2 grupta da EF başlangıca göre her dönemde anlamlı artış göster-

miştir (10. gün, 1. ve 3. aylarda sırasıyla; grup A'da p<0.05, p<0.01, p<0.05 ve grup B'de p<0.05, p<0.01, p<0.05). EF'deki artış grup A'da başlangıca göre 3. ayda <% 31, B'de ise % 24 idi. Ancak gruplar arasında dönemlere göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Carnitine (3-hydroxyl-4-10-trimethylammonio-butanoate) biyolojik ortamlar da büyük kısmı serbest carnitine ve acyl-carnitine olarak bulunmakta (17) ve serbest yağ asitlerinin oksidasyonuna yardımcı olarak kalbe enerji sağlamaktadır. Serbest yağ asitleri hücre içerisinde sitozollerde aktif serbest yağ asitleri olan acyl-CoA'ya, ve bu hücre içerisinde serbest carnitine ile birleşerek acyl-carnitine dönüşür ve bu şekilde mitokondria matriksini geçtikten sonra tekrar acyl-CoA'ya dönüşüp B-oksidasyona girerek hücreye enerji sağlar. İskemi ve anoksi sırasında miyokard hücrelerinde B-oksidasyon yavaşlayacağından hücre içerisinde mitokondrialarda serbest yağ asitleri, acyl-CoA ve metabolitleri (özellikle acyl-carnitine) artmakta, iskemik ve noniskemik miyokard da ise serbest carnitine düzeyi düşmekte ve bu şekilde miyokard hasarının genişlemesine neden olmaktadır (18,19). İskemi sırasında hücre içerisinde yüksek enerjili fosfatların hızla azalması ve diğer zararlı metabolitlerin artması (özellikle acyl-CoA) sonucu hücre membranlarının permeabilitesi artmaktadır. Reperfüzyon sonucu bu membranlardan hücre dışına K⁺ ve Mg⁺⁺ çıkmakta, hücre içine ise Na⁺, Ca⁺ ve oksijen serbest radikalleri girerek reperfüzyon hasarı oluşturarak, bu miyokard bölgesinin kasılmasında bozulmaya ve aritmilere neden olmaktadır (20,21). Yapılan çalışmalarda parenteral yüksek doz carnitine verilmesi ile hücre içi serbest carnitine ve ATP düzeyindeki azalmada ve acyl-CoA daki artışta anlamlı supresyon sağlandığı gösterilmiştir (12,13). Bu şekilde iskemi esnasındaki hücre içi mitokondrial disfonksiyon azaltılabilmekte ve reperfüzyonunu sağlanması ile de mitokondrial fonksiyonlarda düzelme hızla olmakta, hücre membranlarının permeabilitesi korunabilmektedir.

Literatürde LPC'nin koroner reperfüzyon hasarını önlemedeki etkisini gösteren klinik ve hayvan denekli çalışmalar birkaç tanedir. Rizzon ve ark. AMİ'de yüksek doz IV LPC vererek ilacın metabolik ve antiaritmik yararlarını göstermişler, ilk 2 gün içe-

risinde hastalarda ventriküler aritmi sıklığında belirgin azalma saptamışlardır (13). Kotaka K ve ark. yaptıkları hayvan deneylerinde LPC'nin koroner reperfüzyon hasarını azalttığını bildirmişlerdir (12).

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız trombolitik tedavi uygulanan AMİ'li hastalarda infarktın erken saatlerinde IV olarak başlanan ve sonra 3 ay oral olarak devam edilen yüksek doz LPC'nin sol ventrikül fonksiyonlarına erken (özellikle reperfüzyon hasarı için) ve geç dönemdeki yararını araştırmaktı. Her iki grupta da geliş ağırsı süresi ve infarkt arterinin açıklığı oranı anlamlı farklılık göstermemesine rağmen, infarktın 5., 10. günlerindeki erken ve 1. ve 3. aylarındaki geç sonuçlar aralarında anlamlı istatistiksel fark göstermemiştir. DHS grup A'da başlangıca göre 10. gün % 10.7 ve 3. ay % 36 oranında bir iyileşme göstermesine rağmen, bu oran grup B'de sırasıyla % 12 ve % 29 olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. EF'de başlangıca göre 10. gün ve 1. ayda sırasıyla; grup A'da % 12.8 ve % 31 ve grup B'de % 12.4 ve % 24 oranında artış olmuş, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. AMİ'nin ilk 24 saatinde ciddi ventriküler aritmiler grup A'da sadece 1 hastada (% 8.33), grup B'de ise 9 hastada (% 50) saptandı, ancak aralarındaki fark anlamlı değildi.

Bizim çalışmamızda AMİ'de yüksek doz PLC tedavisinin etkili bulunmamasını çeşitli faktörlere bağlayabiliriz. İlacın trombolitik ajanla verilmesine rağmen, reperfüzyonun gerçekleştiği ilk saatler içerisinde dokuda yeterli düzeye ulaşamaması, olgu sayısının azlığı, özellikle geç dönemde anlamlı olmamasına rağmen PLC verilen grupta EF'nin % 10 daha iyi olması, tedavinin bir süre daha kullanılması ile bu yararın artabileceği, infarkt arterinde reperfüzyondan sonra kalan reziduel darlığın infarkt bölgesinin iyileşmesindeki rolü gibi varsayımlarla PLC'nin etkisiz bulunması izah edilebilir.

Sonuç olarak; PLC'nin trombolitik tedavi uygulanan AMİ'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi olmadığına karar verildi. Ancak ileride bu konudaki çalışmaların artması ile daha net bir netice almak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nel Infarto Miocardio (GISSI): Effectiveness of intrave-

nous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1: 871

2. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) investigators: An international randomized trial comparing for thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Eng J Med 1993; 329: 673

3. Müller DW, Topol EJ: Reperfusion in acute myocardial infarction. WW Parmley, K. Chatterjee (eds). Cardiology vol. 2, 1989. Chap 11, p. 15

4. Ambrosio G, Becker LC, Hutchins GM, et al: Reduction in experimental infarct size by recombinant human superoxide dismutase: Insights into the pathophysiology of reperfusion injury. Circulation 1986; 74: 1424

5. Babbitt DG, Virmani R, Forman MB: Intracoronary adenosine administered after reperfusion limits vascular injury after prolonged ischemia in canine model. Circulation 1989; 80: 1388

6. Bajaj AK, Cobb MA, Virmani R, Gray JC, et al: Limitation of myocardial reperfusion injury by intravenous perfluoro-chemicals: Role of neutrophil activation. Circulation 1989; 79: 645

7. Baltay A, Enar R, Mutlu H ve ark: Trombolitik tedavi uygulanan AMİ'li hastalarda trimetazidinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 1994; 22: 253

8. Folts JD, Shug AL, Koke JR, et al: Protection of the ischemic dog myocardium with carnitine. Am J Cardiol 1978; 41: 1209

9. Opie LH: Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. Am Heart J 1979; 97: 375

10. Harris RA, Former B, Ozawa T: Inhibition of the mitochondrial adenine nucleotide transport system by acyl-CoA. Arch Biochem and Biophys 1972; 150: 199

11. Kato, T, Suziki S, Kambe T, et al: Arrhythmogenic effect of free acids in relation of heart mitochondrial function. J Appl Biochem 1979; 1: 139

12. Kotaka, K, Miyazaki Y, Ogawa K, et al: Reversal of ischemia-induced mitochondrial dysfunction after coronary reperfusion. J Mol Cell Card 1982; 14: 223

13. Rizzon P, Biasco, G, Base M, et al: High doses of l-carnitine in acute myocardial infarction: Metabolic and antiarrhythmic effects. Eur Heart J 1989; 10: 502

14. Kan G, Visser CA, Koolen JJ, et al: Short-and long-term predictive value of admission wall motion score in acute myocardial infarction: A cross-sectional echocardiographic study of 345 patients. Br Heart J 1986; 56: 422

15. Wyatt HL, Meerbaum S, Heng MK, Rit J, Gineret P, Corday E: Experimental evaluation of the extent of the myocardial dissynergy and infarct size by twodimensional echocardiography. Circulation 1981; 63: 607

16. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous plasminogen activator and intravenous streptokinase. Circulation 1987; 76: 142

17. Visioli O, Pasini E, Giuli F, et al: Molecular mechanism of action of l-carnitine in treatment of myocardial disorders at experimental level. Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (eds). L-carnitine and its role in medicine: From function to therapy 1992. Chap 13, p. 237.

18. Shug AL, Shrogo E, Bittar N, et al: Acyl-CoA inhibition of adenine nucleotide translocation in ischemic myocardium. Am J Physiol 1975; 228: 689

19. Suzuki, Y, Kamikawa T, Kobayashi A et al: Effect

of l-carnitine on tissue levels of acyl-carnitine, acyl-CoA and high energy phosphate in ischemic dog heart. Jpn Circ J 1981; 45: 687

20. Neeley JB: Energy metabolism during ischemia. Nakaiwo M (ed). Structure and metabolism in ischemic myocardium 1980. Chap 1, p. 21

21. Trump BF, Morgner WJ, Kahng MW, et al: Studies on the subcellular pathophysiology of ischemia. Circulation 1976; 53 (suppl 1): 17