

İskemik kardiyomiyopatili hastalarda intrakoroner otolog kemik iliği kaynaklı mononükleer kök hücre nakli: 18 aylık takip sonuçları

Intracoronary autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: results of 18-month follow-up

Dr. Yelda Tayyareci,¹ Dr. Berrin Umman,² Dr. Murat Sezer,² Dr. Sevgi Beşışık,³
Dr. Yasemin Şanlı,⁴ Dr. Ayşe Mudun,⁴ Dr. Nuray Gürses,³ Dr. Yılmaz Nişancı²

¹Florence Nightingale Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,

²Kardiyoloji Anabilim Dalı, ³Hematoloji Bilim Dalı, ⁴Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Amaç: Intrakoroner kök hücre naklinin hem akut hem de iskemik kardiyomiyopatili (İKMP) hastalarda sol ventrikül fonksiyonları ve kanlanması üzerine olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, İKMP'li hastalarda intrakoroner otolog kemik iliği kaynaklı mononükleer kök hücre (MKH) naklinin güvenlik ve yapılabirliği araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya İKMP'li 15 hasta (14 erkek, 1 kadın; ort. yaş 49±11) alındı. Daha önce perkütan koroner girişim ile revaskülarizasyon uygulanmış olan hastalara, işlem öncesi açık olduğu belirlenen hedef damar içerisine yerleştirilmiş bir balon kateter aracılığı ile MKH nakli yapıldı. Hastalara klinik ve laboratuvar değerlendirmeler yanı sıra, başlangıçta ve 6, 12 ve 18. aylarda treadmill egzersiz testi, konvansiyonel ekokardiyografi ve SPECT görüntülemesi yapıldı.

Bulgular: Altıncı ayda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda belirgin artış (p=0.001), SPECT ile belirlenen hipoperfüze alanlarda azalma (p=0.002), miyokard oksijen tüketimi (p=0.001) ve metabolik eşdeğerlikte (p=0.001) belirgin artış saptandı. Kök hücre tedavisinin olumlu etkileri 12. ve 18. ay takiplerinde de gözlemlendi. İşlem ile ilişkili herhangi bir komplikasyon veya hastane içi olay gelişmedi.

Sonuç: Kalp yetersizliği semptomları, sol ventrikül fonksiyonları ve perfüzyonu üzerine olumlu etkileri olan intrakoroner kök hücre nakli İKMP'li hastalarda yardımcı ve alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Kemik iliği nakli; kateterizasyon; infüzyon, intraarteryel; miyokard kontraksiyonu; miyokard infarktüsü/ tedavi; miyokard iskemisi/ tedavi; miyokard reperfüzyonu; kök hücre nakli/yöntem; ventrikül fonksiyonu, sol.

Objectives: It has been demonstrated that intracoronary stem cell transplantation may have beneficial effects on left ventricular function and perfusion both in patients with acute and chronic ischemic cardiomyopathy (ICMP). We evaluated the safety and feasibility of intracoronary autologous bone marrow-derived mononuclear stem cell (MSC) implantation in patients with ICMP.

Study design: The study included 15 patients (14 males, 1 female; mean age 49±11 years) with ICMP. All the patients received MSC transplantation via a balloon catheter to the target vessel which had been revascularized by percutaneous coronary intervention and was patent before the procedure. Evaluations were made at baseline and 6, 12, and 18 months after the procedure with complete clinical and laboratory examinations, and by treadmill exercise test, conventional echocardiography, and SPECT imaging.

Results: At six months, left ventricular ejection fraction increased significantly (p=0.001), hypoperfused areas on SPECT images reduced (p=0.002), and both myocardial oxygen consumption (p=0.001) and metabolic equivalents (p=0.001) increased. These beneficial effects of stem cell therapy were also observed at 12 and 18 months. No complications or in-hospital events occurred related with the procedure.

Conclusion: Due to its beneficial effects on heart failure symptoms, left ventricular function, and perfusion, intracoronary stem cell transplantation can be used as an alternative, adjunctive treatment option in patients with ICMP.

Key words: Bone marrow transplantation; catheterization; infusions, intra-arterial; myocardial contraction; myocardial infarction/therapy; myocardial ischemia/therapy; myocardial reperfusion; stem cell transplantation/methods; ventricular function, left.

(i) Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (T-604/17032005). (ii) Çalışmanın önsonuçları TCT (Transvascular Cardiovascular Therapeutics) Konferansında sözlü olarak sunulmuştur (17 Ekim 2005, Washington, ABD). (iii) Çalışmanın 6 aylık önsonuçları XXI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde (26-29 Kasım 2005, Antalya) ve 18 aylık önsonuçları XXII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde (23-29 Kasım 2006, Antalya) sözlü olarak sunulmuştur.

Geliş tarihi: 08.04.2008 Kabul tarihi: 13.10.2008

Yazışma adresi: Dr. Yelda Tayyareci, Florence Nightingale Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 34381 Çağlayan, İstanbul. Tel: 0212 - 224 49 50 Faks: 0212 - 224 49 82 e-posta: yeldatayyareci@hotmail.com

Kalp dokusuna kök hücre nakli günümüzde akut miyokard infarktüsü (AMİ), iskemik kardiyomiyopati ve revaskülarizasyon şansı olmayan kronik koroner arter hastalıklarında, miyokardın kontraktıl fonksiyonları ve perfüzyonun iyileştirilmesini hedefleyen alternatif bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bugüne kadar yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda çeşitli kök hücre tipleri farklı hasta gruplarında kullanılmış ve sol ventrikül fonksiyonları ile perfüzyon üzerinde altı aylık takiplerde olumlu etkiler gösterilmiştir.^[1-4] Bu tedavi yöntemi ile ilgili uzun süreli takip sonuçları ise, tedavinin uzun süreli etkinliğini ortaya koyacak önemli bilgiler içereceği için büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada amacımız iskemik kardiyomiyopati (İKMP) hastalarda intrakoronar mononükleer kök hücre (MKH) nakli uygulamasının güvenlik, fizibilite ve yararlılığı ile erken ve uzun dönem sonuçlarını araştırmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

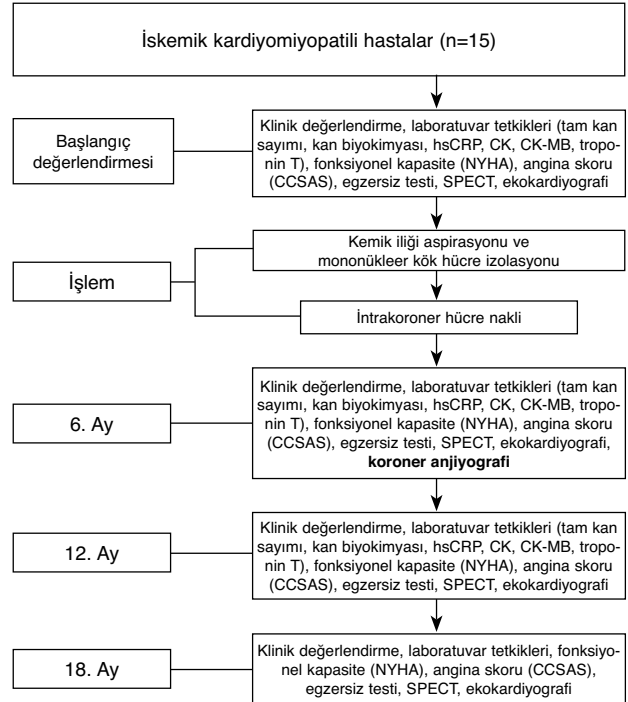
Çalışmaya Mayıs 2004 ve Mayıs 2005 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğimizde İKMP tanısıyla takip edilen ve tüm medikal tedavilere rağmen kalp yetersizliği semptomları olan 15 hasta (14 erkek, 1 kadın; ort. yaş 49±11) alındı (Şekil 1). İskemik kardiyomiyopati ve/veya kronik kalp yetersizliği tanısı için Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2005 yılında tanımladıkları ölçütler dikkate alındı.^[5] Buna göre, hastaların efor ile veya istirahatte kalp yetersizliği semptomlarının olması, ekokardiyografide kardiyak disfonksiyona (diyastolik ve/veya sistolik) ait objektif bulguların bulunması ve kalp yetersizliği tedavisine yanıt alınmıyorsa öngörüldü.

Çalışmaya alınma ölçütleri, (i) geçirilmiş anterior miyokard infarktüsü, (ii) ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonunun (EF) < %35, (iii) egzersiz SPECT'de anterior alanda tek başına infarktüs ile uyumlu skar dokusu ve/veya beraberinde periinfarkt iskemi varlığı, (iv) koroner anjiyografi ile görüntülenmiş damar anatomisinin perkütan veya cerrahi revaskülarizasyona uygun olmaması, (v) yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış olmasıydı. Kararsız angina pectorisi olan, bir yıldan kısa süre içerisinde AMİ geçiren, serum kreatininini >177 mmol/l, normal sınırlarda olmayan hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit değerleri, ciddi ventrikül aritmisi, atriyal fibrilasyonu olan, hemodinamisi stabil olmayan, kemik iliğini etkileyebilecek aktif hastalıkları (malignite, HIV, infeksiyon, vb.) olan hastalar ile damar yapısı yapılacak perkütan girişim için uygun olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın birincil sonlanma noktaları, (i) SPECT ile infarktüs alanında saptanan aylara göre yüzde (%) değişim, (ii) ekokardiyografi ile sol ventrikül EF, sistol ve diyastol sonu hacimleri ve duvar hareket indeksinde aylara göre değişim, (iii) konjestif kalp yetersizliği semptom ve bulgularında ve anginada aylara göre değişim oranları (New York Kalp Birliği- NYHA ve Kanada Kardiyovasküler Derneği angina skorlaması-CCSAS), (iv) fonksiyonel kapasitedeki değişim (METS ve MVO_{2maks}), (v) önemli kardiyak aritmilerin varlığı, (vi) tedavi ile ilişkili olabilecek önemli yan etkiler (kardiyojenik şok, ölüm, tekrarlayan infarktüs, tekrarlayan darlık, ölümcül aritmiler, yeniden hastaneye yatışı) olarak belirlendi.

Çalışmamız için Helsinki Deklarasyonu kuralları içerisinde, fakültemizin yerel etik kurul onayı ve tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Başlangıç incelemeleri. Çalışma için uygun olduğu belirlenen hastalara ayrıntılı klinik değerlendirme, laboratuvar tetkikleri, fonksiyonel kapasite değerlendirmesi (NYHA ve CCSAS), egzersiz testi (modifiye Bruce protokolüne göre treadmill testi), stres - SPECT perfüzyon görüntülemesi, standart transtorasik ekokardiyografi ve koroner arter anatomisinin değerlendirilmesi için koroner anjiyografi yapıldı.



Şekil 1. Çalışma protokolü akış şeması.

Tüm hastalardan işlem öncesi ilk 12 saat içerisinde kalp hasarının göstergeleri olan hsCRP, CK, CK-MB, troponin T ölçümleri yapıldı ve işlemden hemen önce 12 derivasyonlu EKG kaydı alındı. İşlemden hemen sonra EKG kaydı ve 12. saatte kardiyak belirteçlerin ölçümü tekrarlandı. Hastalar işlemden sonra 24 saat süreyle koroner yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Kemik iliği aspirasyonu ve mononükleer kök hücre izolasyonu. İşlemden 24 saat önce her hastanın iliyak kemiğinin posterior kristasından, lokal anestezi altında, 60-80 ml kemik iliği aspire edildi. Strauer ve ark.nın^[6] kullandığı tekniğe benzer olarak, önce kemik iliği karışımı 1/1 oranında "Ficoll- Paque Plus" (Stem cell technology) üzerine yayılarak, 25 dakika 2300 rpm'de dansite santrifügasyon yöntemi ile lökosit zengin tabaka ayrımı sağlandı. Bu tabaka üzerine 40 ml "stem cell growth medium (SCGM)" (CellGro, CellGenix, Freiburg, Almanya) konup 10 dakika, 1800 rpm'de santrifüj edildi. Bu işlem iki kez tekrarlandı. Üst sıvı atıldı, üzerine 40 ml SCGM kondu ve 10 dakika, 1800 rpm'de santrifüj edildi. Hücreden zengin pelet 15 ml SCGM içinde Teflon torbaya (Medical Action Industry Inc., New York, ABD) konduktan sonra 37 °C'de ve %5'lik CO₂ altında 24 saatlik inkübasyona bırakıldı. Bir gün sonra, hücreden zengin sıvı falkon tüpe alınarak yeniden iki kez santrifüj edildi. Hücreden zengin pelet falkon tüp içerisinde hazırlandı. Hazırlanan mononükleer hücre karışımından toplam çekirdekli hücre sayımı, CD 34 (+) hücre sayımı (anti-human CD 34 kullanılarak, FITC, Becton Dickinson, San Jose, CA, ABD), canlılık tayini (viability) (trypan mavisi kullanılarak) ve mikrobiyolojik (bakteriyel ve fungal) değerlendirme yapıldı.

Transtoraksal ekokardiyografi. Çalışmaya alınan tüm hastalara işlem öncesinde, iki uzman tarafından, Vivid 3 (General Electric, Oslo, Norveç) cihazında 2.5-5 MHz proba ekokardiyografik inceleme yapıldı. Kalbin M-mod ve ikiboyutlu ekokardiyografi ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre yapıldı.^[7] Sol ventrikül EF'si, diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri, modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Sonuçların güvenilirliği açısından, başlangıç değerleri ve takip değerleri iki ayrı uzman tarafından değerlendirildi ve hastalara yapılan tedavi ve takip süreleri ile ilgili uzmanlara bilgi verilmedi.

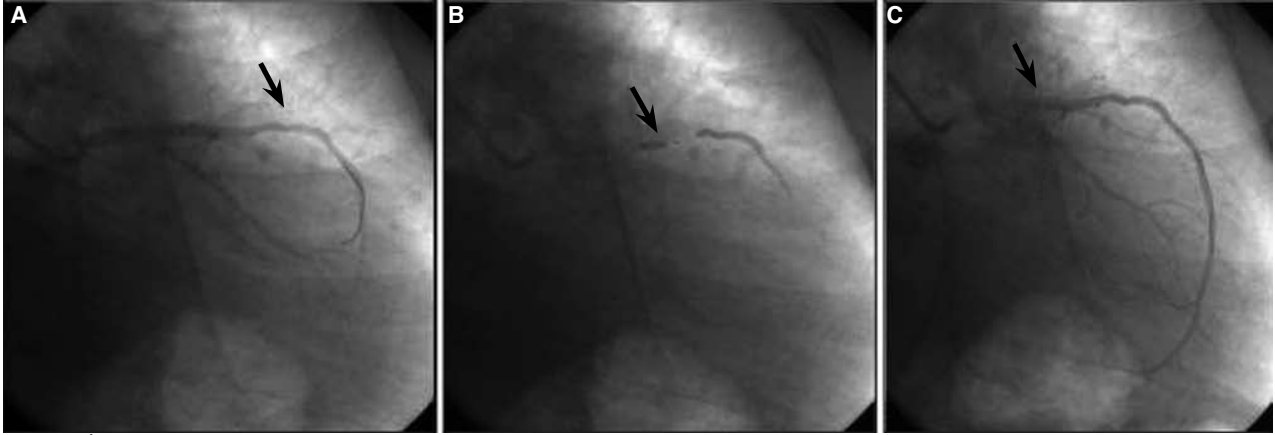
Egzersiz stres testi. Çalışmaya alınan hastalar kronik kalp yetersizliği olan, egzersiz kapasiteleri sınırlı hastalar olduğu için egzersiz treadmill testi modifi-

ye Bruce protokolü ile yapıldı. Buna göre 0 derece eğimde, 1.7 mph ile 3'er dakikalık iki periyod uygulandıktan sonra diğer aşamalar %5 eğim ve 1.7 mph ile yapıldı. Hastaların işyükünü belirlemek amacıyla maksimum miyokardiyal oksijen tüketimi (mVO₂) ve metabolik eşdeğerlik (MET) hesaplandı.^[8,9]

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (SPECT). Başlangıç ve takip çalışmalarında Bruce protokolüne göre yapılan efor testinde hedef kalp hızına ulaşılmasının ardından 8 mCi Teknesyum-99m Tetrofosmin enjeksiyonu yapıldı. Ardından 2.5 saat sonra 22 mCi Teknesyum-99m Tetrofosmin istirahat enjeksiyonları yapıldı. Görüntüler enjeksiyon sonrası yaklaşık 30-60 dakika sonra ADAC Vertex çift dedektörlü kamera ile alındı. Görüntüler düşük enerjili, yüksek çözünürlüklü kolimatörler kullanılarak, 64x64 matrikste, stres görüntülerinde 50 sn/frame; istirahat görüntülerde 40 sn/frame olarak, 32 projeksiyonda, sağ anterior oblikten sol posterior obliğe 180° açı ile kaydedildi. Sol ventrikülden kısa eksen, horizontal ve vertikal kesitler alınarak rekonstrükte edildi. Kantitatif "gated SPECT ve bull's eye" analizleri yapıldı. Başlangıç ve takip çalışmalarında istirahat görüntülerinin "bull's eye" analizde toplam alana göre hesaplanan yüzde infarkt alanları karşılaştırıldı.

Intrakoronar kök hücre infüzyonu. Kemik iliği aspirasyonu yapıldıktan 24-36 saat sonra hastalar kateter laboratuvarına alındı. Önce damar anatomisinin belirlenmesi ve intrakoronar kök hücre infüzyonu yapılacak arterin seçimi için koroner anjiyografi (Philips, Hollanda) ile koroner arter ağacı görüntü- lendi. İntrakoronar kök hücre infüzyonu amacıyla daha önceden stent yerleştirilmiş olan infarktüstü sorumlu ve işlem sırasında açık olduğu belirlenen koroner artere 3.0x20 mm *over-the-wire* balon (Occam International, Eindhoven, Hollanda) yerleştirildi. Proksimale geri akımı engelleyecek şekilde, 2-4 atm basınç altında balon şişirilerek intrakoronar oklüzyon sağlandı. Hazırlanmış mononükleer hücre karışımı *over-the-wire* kateter üzerinden balon şişik iken yaklaşık 2-3 dakika içerisinde infarktüs sahasına infüze edildi. İnfüzyon tamamlandıktan sonra hücre migrasyonunun sağlanması için 1 dakika daha beklendi. Toplam balon süresi 3-4 dakika olarak belirlendi (Şekil 2).

İstatistiksel değerlendirme. Hastaların verileri daha önce hazırlanan çalışma formlarına kaydedildi. Daha sonra bu formdaki verilerden istatistiksel analizler yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS ver. 11.0 programı kullanıldı. Kalitatif değerler net değer ve toplamın yüzdesi olarak, kantitatif değerler



Şekil 2. Intrakoronar kök hücre infüzyonunun anjiyografik gösterimi: **(A)** Patent stentli geçirilmiş infarktüstü sorumlu sol ön inen (LAD) arter. **(B)** İnfarktüstü sorumlu artere 3.0 x 20 mm *over-the-wire* balon yerleştirildi. Proximale geri akımı engelleyecek şekilde, 2-4 atm basınç altında balon şişirilerek intrakoronar oklüzyon sağlandı. Hazırlanmış mononükleer hücre karışımı (10 ml) *over-the-wire* kateter üzerinden balon şişik iken yaklaşık 2-3 dakika içerisinde infarktüs sahasına infüze edildi. **(C)** Balon sonrası LAD arterin kontrol anjiyografik görünümü.

ortalama+standart sapma olarak belirtildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında eşleşmemiş serilerde Student t-testi kullanıldı. Kök hücre uygulaması sonrası 3. ve 6. aylarda parametrik değerlerin kovaryatlarına göre kıyaslanmasında genel lineer model tekrarlayan ölçümler testi kullanıldı. Parametrik olmayan değerlerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Klinik özellikler. Hastaların tümü ortalama 7.9 ± 6.2 yıl önce anterior miyokard infarktüsü geçirmiş olup, tümü perkütan koroner girişim ile revaskülarize

edilmişti. Beş hastada (%33.3) çokdamar hastalığı vardı (Tablo 1). Hastaların kök hücre tedavi ve takip programına alındığı süre içerisinde, kalp yetersizliğine yönelik daha önce uygulanmakta olan maksimal medikal tedaviye devam edildi. Kök hücre tedavisi sonrası hastaneden taburcu olma süresi ortalama 2.8 ± 0.9 gündü. Toplam 12 hasta 18 aylık takip dönemini tamamlayabildi. Bir hasta işlemde yaklaşık üç ay sonra dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle kaybedildi. İki hasta, altıncı ayda yapılan kontrol koroner anjiyografisinde sol ön inen arterde stent darlığı saptandığı için çalışma dışında bırakıldı. Sonuçların değerlendirilmesi 12 hasta üzerinden yapıldı.

Tablo 1. Kök hücre yapılan hastaların klinik, demografik ve anjiyografik özellikleri

| | Sayı | Yüzde | Ort.±SS |
|--|------|-------|---------------------------|
| Klinik ve demografik bulgular (n=15) | | | |
| Yaş | | | 49.3±11.2 |
| Erkek | 14 | 93.3 | |
| Hipertansiyon | 6 | 40.0 | |
| Diyabetes mellitus | 4 | 26.7 | |
| Hiperlipidemi | 9 | 60.0 | |
| Sigara | 9 | 60.0 | |
| Kronik böbrek yetersizliği | 3 | 20.0 | |
| Geçirilmiş miyokard infarktüsü | 15 | 100.0 | |
| İnfarktüs yaşı | | | 7.9±5.14 |
| Geçirilmiş perkütan koroner girişim | 15 | 100.0 | |
| Anjiyografik özellikler | | | |
| Çokdamar hastalığı | 5 | 33.3 | |
| İnfarktüstü sorumlu arterin (LAD) açık oluşu | 12 | 80.0 | |
| Ejeksiyon fraksiyonu (%) | | | 33.0±6.6 |
| Nakledilen ortalama hücre sayısı | | | |
| Kemik iliği kaynaklı mononükleer kök hücre | | | $4.2 \pm 0.3 \times 10^7$ |
| Canlılık (%) | | | 94.7±4.4 |

LAD: Sol ön inen arter.

Tablo 2. Laboratuvar bulgularının 0, 3 ve 6. aya göre karşılaştırılması

| | Başlangıç | İşlem sonrası 6. saat | 3.ay | 6.ay | p |
|--------------------|-------------|-----------------------|------------|-------------|------|
| hs-CRP (mg/dl) | 1.09±0.4 | 1.18±0.4 | 1.20±0.5 | 1.13±0.4 | 0.58 |
| Troponin T (ng/dl) | 0.044±0.015 | 0.056±0.016 | 0.026±0.02 | 0.046±0.002 | 0.43 |

hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein.

Intrakoroner kök hücre nakli ile ilgili güvenlik parametrelerinin incelenmesi. Kardiyak kateterizasyon ve intrakoroner kök hücre infüzyonu ile ilişkili, koroner emboli, yeni intrakoroner trombus oluşumu ve koroner diseksiyon gibi majör komplikasyonlar görülmedi. Üç hastada hücre infüzyonu sırasında koroner balonun indirilmesi ile sonlanan hafif şiddette göğüs ağrısı oldu. Tüm hastalar işlem sonrası 24 saat süre ile koroner yoğun bakım ünitesinde izlendi. Kök hücre infüzyonu sonrası aritmi sorunu görülmedi. İşlem öncesi ve işlem sonrası 6. saatte ölçülen hsCRP (p=0.25) ve troponin T (p=0.132) değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2). Bu bulgu, intrakoroner yol ile kök hücre uygulamasının sistemik inflamatuvar yanıtı ve iskemik hasara yol açmadığını gösterdi.

Başlangıca göre 6. ve 18. aylarda intrakoroner kök hücre nakli etkinliğinin değerlendirilmesi

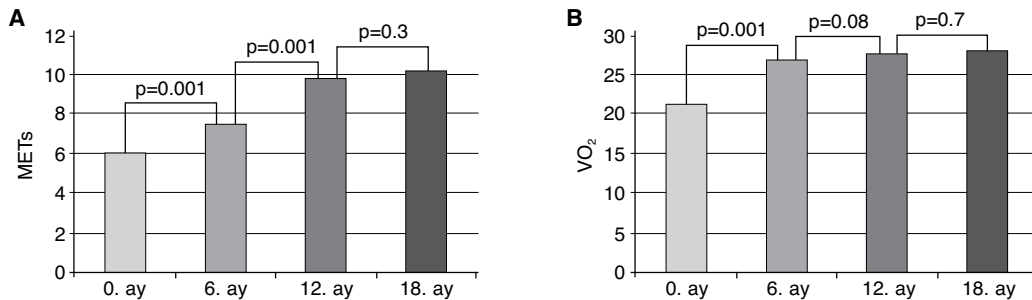
(i) **Fonksiyonel kapasite ve semptomların karşılaştırılması.** Kök hücre naklinden altı ay sonra hastaların semptomlarında (NYHA'ya göre fonksiyonel kapasite sınıf III'ten sınıf II'ye, p=0.002; CCAS angina skoru sınıf II'den sınıf I'e, p=0.007) belirgin iyileşme saptandı. Semptomlarda meydana gelen bu iyileşmenin 12. ayda da devam ettiği, ancak 6. ay ile 12. ay karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı saptandı. Yine 18. ayda da 12. aya benzer oranda semptom azalması vardı. Bu bulgular, intrakoroner kök hücre nakli sonrası 6. ayda hastaların angina ve nefes darlığı yakınmalarında belirgin azalma ve fonksiyonel kapasitelerinde artış olduğunu; semptomatik iyileşmenin 12. ve 18. aylarda da devam ettiğini gösterdi.

Hastaların egzersiz kapasitesilerinin değerlendirilmesinde metabolik eşdeğerlik (MET) ve maksimum

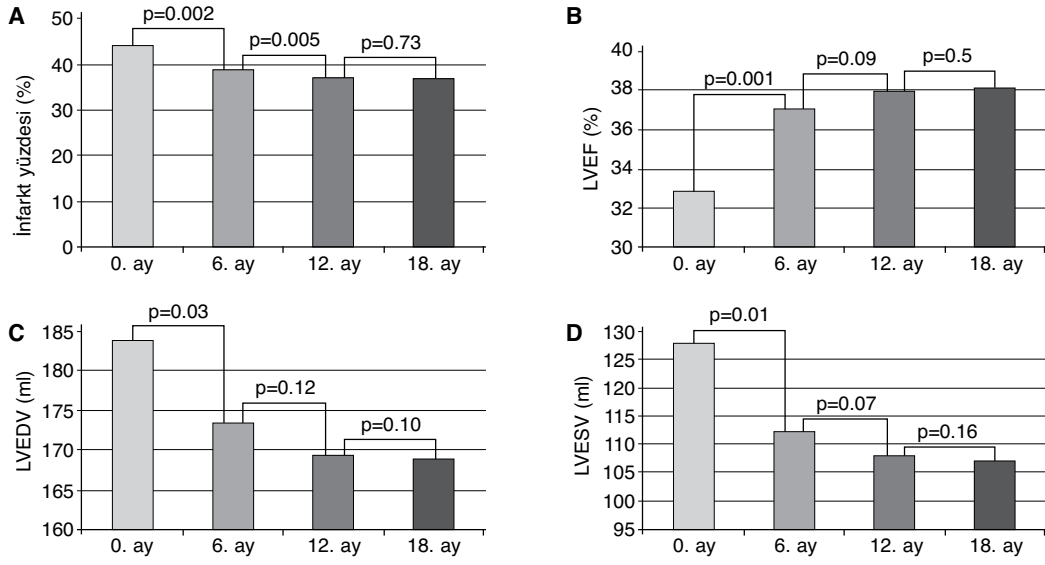
oksijen tüketimi (mVO₂) parametreleri kullanıldı. Başlangıç ile karşılaştırıldığında, 6. ayda metabolik eşdeğerlikte (6.1±1.5 MET ve 7.6±2.0 MET, p=0.001) ve maksimum miyokard oksijen tüketim kapasitesindeki (21.4±5.3 ml/kg/dk ve 26.6±7.0 ml/kg/dk, p=0.001) artış oldukça anlamlı idi (Şekil 3). On ikinci ayda bu değerler sırasıyla 8.2±1.6 MET ve 28.7±5.5 ml/kg/dk bulundu ve başlangıca göre anlamlı farklılığın sürdüğü görüldü (p=0.001). Miyokardiyal oksijen tüketimi ve metabolik eşdeğerlik 18. ayda da başlangıca göre anlamlı derecede artış gösterirken (p=0.0001), 12. aya kıyasla anlamlı farklılık göstermedi.

(ii) **SPECT ile miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi.** Nükleer perfüzyon görüntüleme, tüm hastalarda (n=12) anterior alanda infarktüs, altı hastada (%50) ise infarktüs ile birlikte periinfarkt iskemisi saptandı. *Bull's eye* tekniği ile hesaplanan infarktüs alanlarının % değişimleri başlangıca (%42.0±17.5) göre 6. ayda (%36.3±16.6, p=0.002), 12. ayda (%34.5±16.7, p=0.001) ve 18. ayda (%33.2±15.5, p=0.001) belirgin azalma gösterdi. Altıncı ay ile karşılaştırıldığında perfüzyondaki iyileşmenin 12. ayda daha da arttığı, bu artışın 18. ayda benzer olarak devam ettiği izlendi (Şekil 4a). Kök hücrelerin yerleştikleri miyokard dokusunda perfüzyonu belirgin olarak iyileştirdiği, bu etkinliğin 18. ayda da artarak devam ettiği görüldü (Şekil 5). Altgrup analizlerinde infarktüs çevresinde perinfarkt iskemisi olan ve olmayan hastalardaki iyileşme arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0.12).

(iii) **Ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması.** Analiz edilen 12 hastanın modifiye Simpson yöntemi kullanılarak hesaplanan başlangıç EF'si %33.2±9.5 idi. İnkorporer kök hücre nakli sonrası 6. ayda



Şekil 3. Hastaların (A) metabolik eşdeğerlik (MET) ve (B) miyokard oksijen tüketiminde (mVO₂) aylara göre değişim.



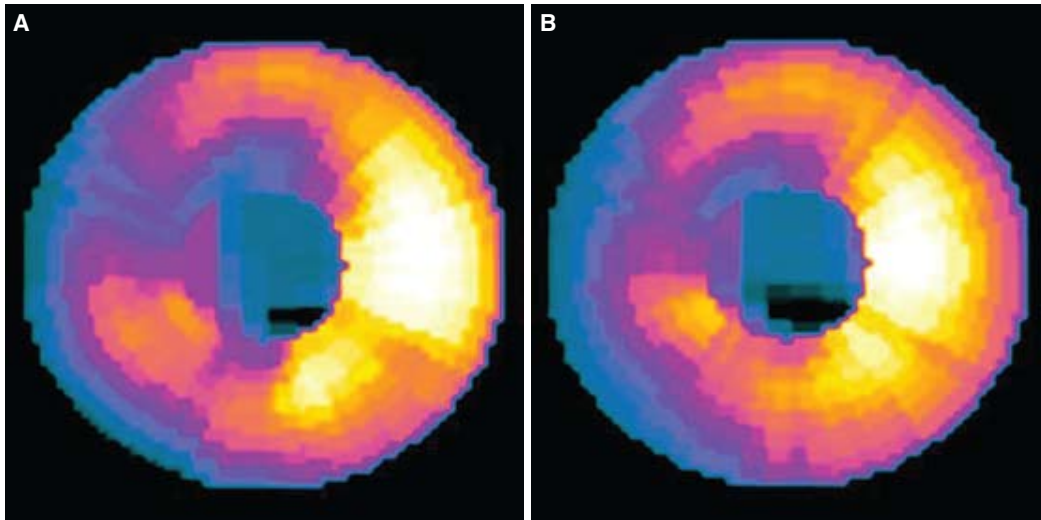
Şekil 4. Hastaların metabolik aylara göre (A) SPECT ile hesaplanan % infarkt alanında değişim ve ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül (B) ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), (C) diyastol sonu (LVEDV) ve (D) sistol sonu (LVESV) hacimlerindeki değişim.

EF'de başlangıca göre anlamlı artış (37.2 ± 10.6 , $p=0.001$) görüldü. Bu iyileşme 12. ayda (38.0 ± 8.2) ve 18. ayda (38.9 ± 8.1) da devam etti. Altıncı ay ile karşılaştırıldığında 12. ay ve 18. ayda EF'deki artış anlamlılığa ulaşamadıysa da belirgindi (Şekil 4b).

Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu hacimlerinde de 6. ayda anlamlı azalma görüldü (sırasıyla, $p=0.03$ ve $p=0.01$). Sonraki dönemlerdeki azalmalar başlangıca göre anlamlı iken, 6. aya göre anlamlı değildi (Şekil 4c, d). Kök hücre tedavisinin sol ventrikül "remodelingi" üzerine de olumlu etkileri vardı.

(iv) *Anjiyografik özellikler.* Hastaların tümünde (%100) sol ön inen arter, buna ek olarak altı hastada (%50) sirkumfleks arter, yedi hastada (%58.3) sağ koroner arter, beş hastada (%41.7) her üç koroner arter tutulumu vardı. Hastaların tümünde daha önce perkütan koroner girişim (PTKA + stent) ile revaskülarizasyon sağlanmıştı. Altıncı ayda tekrarlanan koroner anjiyografide iki hastada (%16.7) stent içi darlık saptandı ve yeniden stent ile revaskülarizasyon uygulandı.

(v) *Kemik iliği kaynaklı mononükleer kök hücre özellikleri.* Tüm hastalardan 60-80 ml kemik iliği aspirasyon materyali alındı. Bu materyalde izole



Şekil 5. İskemik kardiyomyopati 48 yaşında bir erkek hastada, intrakoroner kök hücre nakli (A) öncesi ve (B) 18 ay sonrasındaki SPECT bull's eye analiz ile infarktüs alanının karşılaştırılması.

edilen ortalama MKH sayısı $4.2 \pm 0.3 \times 10^7$, ortalama CD34 (+) hücre sayısı $337\,458.3 \pm 257\,785.6$ ve canlılık $\%90.7 \pm 4.4$ olarak belirlendi.

(vi) *Altgrup analiz sonuçları.* Çokdeğişkenli regresyon analizinde, incelenen hiçbir parametrenin EF'de ve infarktüs alanında gözlenen iyileşmeye anlamlı etki yapmadığı görüldü: Sırasıyla yaş ($p=0.63$ ve $p=0.32$), hipertansiyon ($p=0.69$ ve $p=0.30$), diyabet ($p=0.23$ ve $p=0.46$), periinfarkt iskemi varlığı ($p=0.26$ ve $p=0.21$), infarktüs yaşı ($p=0.84$ ve $p=0.32$) ve CD34 sayımı ($p=0.54$ ve $p=0.42$).

TARTIŞMA

İskemik kardiyomyopati hastalar, günümüzde tedavi seçenekleri oldukça sınırlı, yaşam kaliteleri ve süreleri açısından kötü prognozlu olarak kabul edilen, sorunlu bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Günümüzde kalp yetersizliği semptom ve bulgularını azaltmaya yönelik uygulanan medikal tedaviler bu hasta grubunda sınırlı bir etkinlik göstermektedir. Resenkronizasyon tedavisi, sol ventrikülü destekleyen cihazlar, sol ventrikül eliptik şeklinin düzeltilmesi ile ilgili cerrahi yöntemler ve kalp naklinin başarısı ise tartışmalıdır.^[10,11] Bu nedenle, İKMP'li hastalarda özellikle de semptomlar ve sağkalım üzerine etkili olabilecek tedavi yöntemi arayışı sürmektedir.

Son yıllarda kalp dokusuna otolog kök hücre nakli çalışmaları umut veren bir yöntem olarak gündeme gelmiştir. Oldukça ilgi çekici sonuçları ile ön plana çıkan bu yöntem, gerek deneysel gerek klinik çalışmaların yoğunluk kazanması ile kronik kalp yetersizliğinin tedavisinde ve gelişiminin önlenmesinde, alternatif, güvenilir ve etkin bir tedavi yaklaşımı olarak benimsenmeye başlamıştır.

İskemik kardiyomyopati hastalara kök hücre naklinde temel olarak, kasılma yeteneğini kaybetmiş skar dokusunun yerini canlı miyokard dokusu ile destekleyerek negatif ventriküler "remodeling" in yol açtığı kalp yetersizliğinin engellenmesi, neovaskülarizasyonu artırarak özellikle revaskülarizasyona uygun olmayan hastalarda angina sıklığını azaltmak, kalbin kontraktıl fonksiyonlarını iyileştirmek hedeflenmektedir.

Biz merkezimizde başlattığımız ve ileride planlayacağımız çalışmalar için altyapı oluşturacağına inandığımız bu güvenlik ve fizibilite çalışmasında, kök hücre tipi ve uygulama yöntemi olarak, yararlılığı ve güvenilirliği hem AMİ sonrası hem de kronik iskemik kalp hastalığında daha önce yapılmış deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmış, şimdye kadar ciddi bir yan etkisi bildirilmemiş olan otolog kemik iliği

kaynaklı MKH'leri intrakoronar infüzyon yöntemi ile kalp dokusuna nakletmeyi amaçladık. Mononükleer kök hücreler insan üzerinde ilk kez Strauer ve ark.^[6] tarafından 2001 yılında, AMİ'li bir hastaya infarktüs sonrası beşinci günde intrakoronar infüzyon ile uygulanmıştır. On hafta sonunda, başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında teknesyum MIBI SPECT ile transmural infarktüs alanında $\%24.6$ 'dan $\%15.7$ 'ye gerileme olduğu, ekokardiyografik olarak değerlendirilen EF, kardiyak indeks ve stroke volümde $\%20-30$ artış olduğu izlenmiştir. Bu tek olgunun sunumunu klinik çalışmalar izlemiştir. 2002 yılında, hasta sayısı açısından önceki çalışmalara göre daha geniş bir grubu kapsayan TOPCARE-AMI çalışmasında ise toplam 20 hastaya AMİ sonrası erken dönemde (4.3 ± 1.5 gün), kemik iliği veya periferik kandan izole edilen progenitor hücreler intrakoronar yol ile injekte edilmiş ve dördüncü ay sonunda başlangıç değerlerine göre global EF'de $\%51.6 \pm 9.6$ 'dan $\%60.1 \pm 8.6$ 'ya yükselme ($p=0.003$), dobutamin stres ekokardiyografi ile duvar hareket indeksinde 1.4 ± 0.2 'den 1.2 ± 0.2 'ye gerileme ($p<0.001$) ve koroner kan akım rezervinde artış, F-18-FDG PET ile infarkt alanında anlamlı azalma görülmüştür.^[1] Burada seçilen hasta grubunun yarısına kemik iliği kaynaklı, diğer yarısına ise periferik kan kaynaklı kök hücreler enjekte edilmesi, iki ayrı kaynaktan elde edilen kök hücrelerin karşılaştırılmasını da sağlamıştır. Anılan çalışma sonucunda, CD34 (+) hücrelerden zengin hematopoietik hücreler ile anjiyogenik özellikleri ön planda olan periferik progenitor hücrelerin sol ventrikül ve anjiyogenez üzerine etkinlikleri açısından birbirlerine anlamlı üstünlük sağlamadıkları gösterilmiştir. Bu çalışma ile birlikte, kök hücrelerin hasarlanmış miyokard dokusunda hem miyosit rejenerasyonunu hem de neovaskülarizasyonda iyileşmeyi artırdığı desteklenmiştir.

Bu alanda yapılmış, olgu sayısı ile ve randomize kontrollü bir çalışma oluşu ile ön plana çıkan diğer bir çalışma ise 2004'te Wollert ve ark.^[3] tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada, AMİ sonrası primer perkütan girişim ile revaskülarizasyon uygulanan 30 hastaya intrakoronar kök hücre, 30 hastalık diğer bir gruba ise medikal tedavi uygulanmıştır. Altı aylık sonuçlarda kök hücre nakli yapılanlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile global sol ventrikül EF'de $\%6.7$, kontrol grubunda ise $\%0.7$ artış ($p=0.0026$) saptanmıştır. Ayrıca, bu çalışmada ventriküler aritmi insidansını belirlemek amacıyla kök hücre infüzyonu yapılan ve yapılmayan gruplarda altıncı ayda elektrofizyolojik çalışma yapılmış, iki grup arasında aritmi indüksiyonu açısından fark bulunmamıştır. Yine 2004 yılında, daha önce ilk dört aylık sonuçları yayımlanan TOPCARE-

AMI çalışmasının bir yıllık sonuçları açıklanmıştır.^[12] Buna göre, toplam 59 hastalık grupta 30 hastaya periferik kan kaynaklı kök hücre, 29 hastaya kemik iliği kaynaklı kök hücre intrakoroner yol ile uygulanmış, hastaların kardiyak fonksiyonları sol ventrikülografi, MRG ve stress ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Bir yıllık takip sonuçlarında sol ventrikül global fonksiyonlarında belirgin iyileşme, sol ventrikül sistol sonu hacminde belirgin azalma izlenmiştir. Bu çalışma kök hücrelerin en az bir yıl süre ile etkili olduğunu gösteren ilk çalışma niteliğindedir.

Akut miyokard infarktüsü sonrası erken dönemde kök hücre uygulamalarındaki başarı, İKMP'li hastalarda da MKH'lerin etkili olabileceği düşüncesini beraberinde getirmiştir. Bu konuda yapılan ilk önemli çalışma, 2001 yılında Fuchs ve ark.^[13] tarafından domuzlar üzerinde deneysel kronik miyokardiyal iske mi yaratılarak yapılmıştır. Mononükleer kök hücreler sol ventrikül haritalama yöntemi kullanılarak doğrudan miyokard injeksiyonları ile skar dokuların çevresine uygulanmış ve sonuçta kollateral perfüzyonda ve miyokard fonksiyonlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak, 2003 yılında yine Fuchs ve ark.^[14] yaygın koroner arter hastalığı olup, mekanik revaskülarizasyon şansı olmayan 10 hastaya doğrudan injeksiyon ile MKH nakli yapmışlardır. Deneysel çalışmalarında olduğu gibi, insanlar üzerinde de bu yöntem ile ciddi yan etki veya komplikasyon izlenmemiş, özellikle kronik iskemik kalp hastalığı olan bu kişilerde angina sıklığında anlamlı oranda azalma (CCAS skorunda 3.1 ± 0.3 'ten 2.0 ± 0.92 'ye, $p=0.001$), injeksiyon alanlarında SPECT ile değerlendirilen iske mi skorunda belirgin iyileşme (2.1 ± 0.8 'den 1.6 ± 0.8 'e, $p<0.001$) gösterilmiştir. Perin ve ark.nın^[15] 21 hasta üzerinde NOGA injeksiyon kateteri kullanarak yaptıkları kontrollü çalışmada ise, MKH'ler ile İKMP'li hastalarda dördüncü ay sonunda hem semptomlarda hem de fonksiyonel kapasitede kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir. Anılan çalışmanın ikinci ay sonuçlarında hastaların fonksiyonel kapasitesinde ($p<0.001$) ve angina skorunda ($p=0.001$) kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme, ekokardiyografi ile EF'de artış ($p=0.029$), SPECT ile perfüzyonda iyileşme ($p=0.022$) bildirilmiştir. Ayrıca, çalışmanın 6. ve 12. ay sonuçlarında da infarktüs alanı ve fonksiyonel kapasite üzerindeki olumlu etkinliğin devam ettiği gösterilmiştir.^[16]

Bugüne kadar İKMP'li hasta grubunda yapılan çalışmalarda kök hücre naklinde tercih edilen teknik perkütan veya cerrahi yol ile doğrudan injeksiyon yöntemlerinin kullanılmasındır.^[17,18] Doğrudan injeksi-

yonda amaç, damarlanması son derece az ve transdiferansiyasyon faktörlerinden fakir skar dokusuna kök hücrelerin yerleşmesini mümkün olduğunca artırmaktır. Haritalama yöntemi kullanılarak yapılan transendokardiyal injeksiyon yöntemi ile canlı miyokard alanlarına doğrudan injeksiyon şansı olduğundan, bu yöntemin özellikle kronik iskemik kalp hastalığında skar dokusu ile canlı dokunun ayırt edilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.^[19] İtrakoroner uygulamada kaçınılmaz olan iske mi, transendokardiyal yaklaşımda söz konusu değildir. Yine bu yöntem, koroner anatomisinin intrakoroner uygulama için uygun olmadığı hastalarda kullanım şansı yaratmaktadır. Transendokardiyal uygulama, kronik iskemisi olan, yüksek riskli hasta grubunda cerrahi yol ile uygulamaya göre daha güvenilir gibi gözükmektedir.^[20]

İskemik kardiyomyopati hastalarda başlangıçta doğrudan injeksiyon yöntemleri ön plana çıkmış olsa da, güvenilir ve kolay uygulanabilir bir yöntem oluşu nedeniyle, intrakoroner infüzyon ile kök hücre nakli de bu hasta grubunda yer bulmaya başlamıştır.^[21] Gao ve ark.nın^[22] 2006 yılındaki 28 hastalık plasebo kontrollü çalışmasında, intrakoroner kök hücre nakli sonrası daha üçüncü günde kalp yetersizliği semptomlarında iyileşme, birinci haftada BNP düzeylerinde azalma, birinci hafta ve üçüncü ayda ekokardiyografi ile EF'de artış, PET ile infarktüs sahasında canlılık artışı saptanmıştır. İskemik kardiyomyopati hastalarda intrakoroner infüzyon ile kök hücre naklinde en büyük sorunlar, infüze edilen hücrelerin ne kadarının infarkt alanına ulaşabileceği ve *homing* faktörlerinden yoksun olduğu düşünülen kronik infarktli miyokarda tutunup, fonksiyon görüp göremeyeceğidir.

Bu sorulara yanıt bulmak amacıyla yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, intrakoroner yol ile infüze edilen kök hücreler çeşitli radyoaktif ajanlarla işaretlenerek, bu hücrelerin vücut içerisindeki akıbeti incelenmeye çalışılmıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada Hofmann ve ark.^[23] ¹⁸F-FDG ile işaretlenmiş CD34 (+) kök hücreleri intrakoroner infüzyon ile uyguladıktan 50-75 dakika sonra infarktüs alanında bu radyoaktif işaretli hücrelerin %14-39'unun bulunduğunu göstermişler; Goussetis ve ark.^[24] ise son dönem İKMP'li hastalara intrakoroner yol ile nakledilen teknesyum 99m ile işaretlemiş hücrelerin infarkt sahasına %10 oranında ulaşabildiklerini ve bu hücrelerin kronik infarktli dokuya yerleşip, fonksiyon gösterebildiklerini bildirmişlerdir.

Hücre sel kardiyomyoplasti yöntemleri yeni gelişmekte olan bir konu olduğu için henüz hangi yöntemin hangi hasta grubunda en etkili olduğu konusunda

kesin bir bilgi yoktur. Çalışmamızda, deneyimli kişiler tarafından uygulandığında diğer yöntemlere göre daha kolay ve güvenli olduğunu düşündüğümüz için intrakoronar infüzyon yöntemini tercih ettik. Akut miyokard infarktüsü sonrası uygulandığında başarılı sonuçların alındığı bu yöntemin İKMP'li hastalarda da kullanımı düşüncesiyle bir fizibilite çalışması olarak planlanan çalışmamızda, intrakoronar kök hücre nakli ile ilişkili hiçbir komplikasyon izlenmemiştir. İşlem süresinin ve hastaların hastaneden taburcu olma süresinin kısa oluşu, işlemin koroner anjiyografi ve anjiyoplasti yanında ek bir maliyetinin olmaması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Yukarıda örneklerini vermiş olduğumuz kronik iskemik kalp hastalığı modellerinde doğrudan injeksiyon teknikleri kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, çalışmamızda da başlangıç ve altıncı ay bulgularımız karşılaştırdığımızda, hastaların anginal semptomlarında ($p=0.007$) ve fonksiyonel kapasitelerinde belirgin iyileşme ($p=0.002$), egzersiz kapasitelerinde artış (MET) ($p=0.001$), ekokardiyografi ile EF'de iyileşme ($p=0.001$) ve SPECT ile hipoperfüze alanların yüzdesinde düzelme ($p=0.002$) olduğu gösterildi. Ulaştığımız diğer bir sonuç ise, intrakoronar kök hücre naklinden altı ay sonra sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimlerinde görülen belirgin azalmadır. TOPCARE-AMI çalışmasında olduğu gibi,^[12] AMİ sonrası erken dönemde uygulanan kök hücre tedavisinin, sol ventrikül "remodeling"ini olumlu yönde etkilemesi istenen ve beklenen bir sonuçtur. İskemik kardiyomyopati hastalarda ise, aslında negatif ventrikül "remodeling" sonucu uzun dönemde ortaya çıkan artmış sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri söz konusudur. Burada sol ventrikül hacimlerinin azalması kontraktilitedeki iyileşmeyi yansıtır olabilir.

Çalışmamızın uzun dönem takip sonuçları ele alındığında ise, hücresele kardiyomyoplastinin klinik semptomlar ve egzersiz kapasitesi üzerine olumlu etkilerinin 12. ayda en belirgin olduğu, 18. ayda da bu etkilerin devam ettiği görüldü. Yine EF ve infarkt alanının perfüzyonunda iyileşmenin en belirgin 12. ayda olduğu ve 18. ayda hafif de olsa artarak devam ettiği gözlemlendi. Bu bulgular, nakledilen kök hücrelerin bir şekilde neovaskülarizasyonu artırarak, miyokard perfüzyonunu iyileştirdiği ve bu iyileşmenin ventrikül kontraktilesi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, MKH'lerin nakledildikleri dokuda, özellikle salgılandıkları anjiyogenik faktörler ile neovaskülarizasyonu iyileştirdiği görüşünü desteklemekte ve bu hücrelerin yaşam süreleri hakkında bize fikir vermektedir. Çalışmamız sonucunda, otolog kemik iliği kaynaklı kök hücre naklinin kalp üzerindeki olumlu etkilerinin

18 ay boyunca sürdüğü görülmektedir. Çalışmamızın 24. ay ve daha ileriki aylarda yapılacak takiplerinin kök hücre tedavisinin etkinliğinin süresi hakkında daha da önemli bilgiler vereceğini umuyoruz.

Yukarıda saydığımız olumlu sonuçlara ulaşılan çalışmaların yanı sıra, elbette ki olumsuz sonuçları olan çalışmalar da bulunmaktadır. BOOST çalışmasında, hasta ve kontrol grubunun altıncı aydaki karşılaştırmasında sol ventrikül fonksiyonlarında önemli bir iyileşme gözlenmesine karşın, 18 aylık takip sonuçlarında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.^[25] Janssens ve ark.nın^[26] çalışmasında, AMİ sonrası kök hücre nakli ile infarkt alanında azalma saptanmasına rağmen, sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı iyileşme saptanmamıştır. ASTAMI çalışmasında kök hücre nakli sonrası sol ventrikül fonksiyonları kardiyak MR, ekokardiyografi ve SPECT ile değerlendirilmiş, ancak her üç yöntemle de tedavinin olumlu bir etkinliği gösterilememiştir.^[27] Buna karşın, sayıca daha geniş bir hasta grubunu kapsayan REPAIR-AMI çalışmasında, intrakoronar kök hücre naklinin sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmesi yanı sıra majör kardiyovasküler olayları da azalttığı bildirilmiştir.^[28] Genel olarak değerlendirildiğinde, olumlu sonuçları olan çalışmaların sayıca ve niteliğe olumsuz çalışmalara göre biraz daha ağır bastığı görülmektedir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların nedenleri arasında, az sayıda hasta içermeleri, çalışmaya alınma ölçütleri arasında homojenizasyon olmaması, farklı tip hücrelerin farklı izolasyon teknikleri ile elde edilmesi ve kullanılması, yine kullanılan uygulama yöntemleri arasındaki farklar sayılabilir. Zaten bu nedenle Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kök hücre tedavi çalışmaları için 2006 yılında hazırladığı kılavuzda,^[29] kök hücre tedavisi ile ilgili farklı sonuçlara ulaşan, az sayıda hasta gruplarının yer aldığı, tek merkezli küçük çalışmaların artık daha fazla yapılması yerine, bu konuya ilgi ve heyecan duyan, bilgi ve becerisini geliştirmek isteyen merkezlerin bir araya gelerek geniş ölçekli, büyük hasta gruplarını içeren, prospektif, randomize çalışmaları birlikte yürütmele-ri ve sonuçlandırmaları önerilmektedir.

Intrakoronar kök hücre nakli ile ilgili tartışılan diğer bir konu da, bu yöntemin hedef olarak belirlenen arterde stent içi darlık oranını artırma olasılığının bulunmasıdır. Bu yöntem ile ilgili yapılan çalışmalarda yeniden darlık açısından anlamlı bir artış bildirilmemiştir. Hatta, kontrollü randomize bir çalışma olan BOOST çalışmasında, hücre tedavisi grubu ile kontrol grubu arasında yeniden darlık açısından fark olmadığı ($p=0.28$) gösterilmiştir.^[13] Bu konudaki endişelere

yanıt olabilecek en önemli çalışma ise, Assmus ve ark.nın^[30] ST yükselmeli AMİ nedeniyle çıplak stent ile primer perkütan koroner girişimden sonra ek olarak intrakoronar kök hücre uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında yeniden darlık oranları açısından fark olmadığını gösteren çalışmasıdır. Aslında patogenezi açısından değerlendirildiğinde, AMİ sonrası erken dönemde intrakoronar olarak infüze edilen progenitor hücrelerin henüz endotelize olmamış stent üzerinde tutunma olasılığı vardır. İskemik kardiyomyopati hastalarda ise hedef artere yerleştirilmiş olan stent artık endotelize olduğundan, darlık riskinin daha da az olacağı düşünülebilir.

Sonuç olarak bulgularımız, uygulaması kolay, güvenilir ve maliyeti düşük bir yöntem olan intrakoronar kök hücre naklinin, tedavi seçenekleri oldukça sınırlı, yaşam kalitesi düşük bir hasta grubu olan kronik İKMP'li hastalarda etkinliği kanıtlanmış alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliğini göstermiştir. Ayrıca çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, ülkemizde yapılan kök hücre çalışmaları içerisinde, İKMP'li hasta grubunda, intrakoronar infüzyon ile kemik iliği kaynaklı kök hücre naklinin yapıldığı ve uzun dönem sonuçlarının alındığı ilk çalışma olma özelliğini de taşımaktadır. Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı bir kontrol grubunun olmayışıdır. Bu konuda daha güvenilir sonuçlara ulaşmak için daha fazla sayıda hasta grupları içeren, kontrollü ve randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:3009-17.
2. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.
3. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
4. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, Kultursay H, Kumanlioglu K, Nart D, et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:342-50.
5. Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:2472.
6. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, et al. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:932-8. [Abstract]
7. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-7.
8. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-40.
9. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-740.
10. Hare JM. Cardiac-resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1902-5.
11. Gregoric I, Frazier OF, Couto WJ. Surgical treatment of congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2002;8:214-9.
12. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1690-9.
13. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF, Shou M, Pierre A, Tio FO, et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1726-32.
14. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1721-4.
15. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302.
16. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Silva GV, et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial

- injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110(11 Suppl 1):II213-8.
17. Herreros J, Prosper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2012-20.
 18. Akar AR, Durdu S, Arat M, Topcuoglu P, Kucuk O, Kilickap M, et al. Ankara UO: Transepikardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ungraftable coronary territories for patients with ischaemic cardiomyopathy: safety, efficacy and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2005;35 Suppl:S76.
 19. Perin EC, Silva GV, Sarmento-Leite R, Sousa AL, Howell M, Muthupillai R, et al. Assessing myocardial viability and infarct transmural extent with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:957-61.
 20. Silva GV, Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, et al. Catheter-based transcatheter delivery of autologous bone-marrow-derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. *Tex Heart Inst J* 2004;31:214-9.
 21. Kuethe F, Richartz BM, Kasper C, Sayer HG, Hoeffken K, Werner GS, et al. Autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in chronic ischemic cardiomyopathy in humans. *Int J Cardiol* 2005; 100:485-91.
 22. Gao LR, Wang ZG, Zhu ZM, Fei YX, He S, Tian HT, et al. Effect of intracoronary transplantation of autologous bone marrow-derived mononuclear cells on outcomes of patients with refractory chronic heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;98:597-602.
 23. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A, Arseniev L, Hertenstein B, et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation* 2005;111:2198-202.
 24. Goussetis E, Manginas A, Koutelou M, Peristeri I, Theodosaki M, Kollaros N, et al. Intracoronary infusion of CD133+ and CD133-CD34+ selected autologous bone marrow progenitor cells in patients with chronic ischemic cardiomyopathy: cell isolation, adherence to the infarcted area, and body distribution. *Stem Cells* 2006;24:2279-83.
 25. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006;113:1287-94.
 26. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-21.
 27. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1199-209.
 28. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-21.
 29. Bartunek J, Dimmeler S, Drexler H, Fernandez-Aviles F, Galinanes M, Janssens S, et al. The consensus of the task force of the European Society of Cardiology concerning the clinical investigation of the use of autologous adult stem cells for repair of the heart. *Eur Heart J* 2006;27:1338-40.
 30. Assmus B, Walter DH, Lehmann R, Honold J, Martin H, Dimmeler S, et al. Intracoronary infusion of progenitor cells is not associated with aggravated restenosis development or atherosclerotic disease progression in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2989-95.