

# MİYOKARDİYAL İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARI

Nurullah ÇETİN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

İskemik kalp hastalığında kardiyomiyosit ölümü, hemen her zaman, akut koroner sendrom olarak bilinen epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik plakların trombotik komplikasyonlarının bir sonucu olan ciddi ve uzun süreli miyokardiyal iskemik olaylar bağlamında gerçekleşir <sup>(1)</sup>. Kardiyomiyosit ölümü, iskemiye tam koroner oklüzyonun neden olduğu, iyi gelişmiş bir kollateral dolaşımın bulunmadığı durumlarda daha belirgindir. Böyle bir durumda, sol ventrikül duvar kalınlığının büyük çoğunluğu etkilenir ve elektrokardiyogramda ST-segment yükselmesi ortaya çıkar (ST-segment yükselmeli akut miyokard infarktüsü [STEMI]).

İskemi olarak adlandırdığımız kalbe kan akışı olmaması, oksijen arz ve talebi arasında bir denge-sizliğe neden olur ve bu da kalp dokusunun hasar görmesine veya işlev görmemesine yol açar. Kan akışının erken ve hızlı bir şekilde restorasyonu, doku hasarını önlemek amacıyla tercih edilen tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Gerçekten de trombolitik tedavi veya primer perkütan koroner girişim (PPKG), miyokard infarktüsünün boyutunu küçültmek ve klinik sonucu iyileştirmek için en etkili stratejidir <sup>(2,3)</sup>. Maalesef, reperfüzyon adı verilen iskemik miyokardiyuma kan akımını geri kazandırmak da hasara neden olabilir ve bu fenomen miyokardiyal iskemik reperfüzyon hasarı olarak adlandırılmaktadır <sup>(4)</sup>. İskemi reperfüzyon hasarı (IRI) tipik olarak, en etkili terapötik müdahalenin zamanında ve etkili miyokard reperfüz-

yonu olduğu akut STEMI ile başvuran hastalarda ortaya çıkmaktadır <sup>(5)</sup>. İskemi reperfüzyon hasarının kesin mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte hasarı önlemek adına da hala etkin bir tedavi bulunmamaktadır.

## Miyokardiyal İskemik Hasar Patofizyolojisi

Miyokardiyal iskemik hücre hasarı ve ölümü için anatomik ve biyokimyasal bileşenler çok iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Bölgesel iskemik saniyeler içerisinde mitokondriyal solunum zincirindeki oksijen eksikliğinden dolayı, enerji metabolizması için majör adenosin trifosfat (ATP) kaynağı olan oksidatif fosforilasyonun durmasına neden olur. ATP sentezi, Krebs döngüsü durduğunda hücre içi laktik asit birikimine yol açan glikolitik yolla sınırlı hale gelir. ATP üretimi için anaerobik glikolizdeki kompensatuar artış, hücre içi asidoz ve glikolizin inhibe edilmesinin yanı sıra mitokondriyal yağ asidi ve artık enerji metabolizmasıyla sonuçlanan hidrojen iyonları ve laktatın birikmesine neden olur <sup>(6)</sup>. Bu laktik asit birikimi, kan akışının durması nedeniyle karbondioksit (CO<sub>2</sub>)'nin hücre dışı alandan elimine edilememesiyle birlikte, hücre içi pH'nın dakikalar içinde neredeyse 6,4'e hızla düşmesine neden olur <sup>(7)</sup>. ATP konsantrasyonu başlangıçta normal kalsa bile asidoz ve inorganik fosfat birikimi kasılma aktivitesini hızla durdurur. İlerleyen dakikalarda, ATP konsantrasyonu düşmeye devam eder, kritik ve neredeyse sıfır seviyelere ulaşır ve iskemik katılığın gelişimini destekler <sup>(8)</sup>.

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, nurullahctn@hotmail.com

Sonuçlar, adenosinin tüm hastalarda enfarktüs boyutunu sınırlamadığını, ancak ağrı başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde primer anjiyoplasti alan hastalarda bu hedefi başardığını göstermiştir<sup>(45)</sup>. Ayrıca infarktüstüen sonraki ilk 6 ay boyunca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda bir iyileşme olduğu da gösterilmiştir.

İntrakoronar adenosin güvenli ve ucuz bir tedavi olduğu için, reperfüze hastalarda erken kullanımı, klinik son noktalara dayanan daha sonraki çalışmalar faydaları sonuçlanırsa kolayca kullanılabilir.

### Siklosporin A

Siklosporin A, mPTP modülatörü olarak etki göstermektedir. İlk pilot çalışmada, Siklosporin A'nın primer anjiyoplasti uygulanan STEMI'li 58 hastada sınırlı infarkt büyüklüğünü sınırladığı gösterilmiştir<sup>(46)</sup>. Bununla birlikte, benzer sayıda hasta ile yapılan yakın tarihli bir çalışmada fayda bulunamamıştır<sup>(47)</sup>.

### Beta Blokerler

METOCARD-CNIC çalışmasında primer anjiyoplastiden hemen önce uygulanan intravenöz metoprololün, manyetik rezonans görüntüleme ile belirlenen infarktüs boyutu üzerindeki etkisini değerlendirme amaçlamıştır<sup>(48)</sup>. Bu çalışma, reperfüzyondan önce intravenöz metoprolol uygulamasının, infarkt boyutunu azalttığını ve PPKG geçiren anterior STEMI hastalarında LVEF'yi artırdığını göstermiştir.

## SONUÇ

Akut miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı, koroner kalp hastalığının miyokard üzerindeki zararlı etkilerinin ana nedenidir. Bu miyokard hasarı, akut miyokard iskemisi ile başvuran, tedavi önceliği trombolitik tedavi veya PPKG kullanarak zamanında ve etkin miyokard reperfüzyonunu olan STEMI hastalarında karakterizedir. Miyokard reperfüzyonundaki gelişmeler yeni antiplatelet ve antitrombotik ajanlar açısından devam etmesine rağmen, miyokard reperfüzyon hasarını önlemek için hala etkili bir tedavi stratejisi yoktur.

**Anahtar Kelimeler:** İskemi reperfüzyon hasarı, ST-segment yükselmeli akut miyokard infarktüsü, iskemik ardkoşullandırma

## KAYNAKÇA

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3:e442.
- P. T. O'Gara et al., "2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines," Journal of the American College of Cardiology, vol. 61, pp. e78–e140, 2013.
- P. Z. Gerczuk and R. A. Kloner, "An update on cardioprotection: a review of the latest adjunctive therapies to limit myocardial infarction size in clinical trials," Journal of the American College of Cardiology, vol. 59, no. 11, pp. 969–978, 2012.
- Anja Frank, M.D., Megan Bonney, B.S., Stephanie Bonney, B.S. Myocardial ischemia reperfusion injury from basic science to clinical bedside. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2012 September ; 16(3): 123–132. doi:10.1177/1089253211436350.
- Derek J. H. and Derek M. Y., Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. J Clin Invest. 2013;123(1):92–100. doi:10.1172/JCI62874.
- Piper HM, Abdallah Y, Schafer C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. Cardiovasc Res. 2004;61:365–71.
- Inserte J, Barba I, Hernando V, Garcia-Dorado D. Delayed recovery of intracellular acidosis during reperfusion prevents calpain activation and determines protection in postconditioned myocardium. Cardiovasc Res. 2009;81:116–22.
- Bowers KC, Allshire AP, Cobbold PH. Bioluminescent measurement in single cardiomyocytes of sudden cytosolic ATP depletion coincident with rigor. J Mol Cell Cardiol. 1992;24:213–8.
- Avkiran M, Marber MS. Na(+)/H(+) Exchange inhibitors for cardioprotective therapy: progress, problems and prospects. J Am Coll Cardiol. 2002;39(5):747–753.
- Buja L.M. Myocardial ischemia and reperfusion injury. Cardiovascular Pathology 14 (2005) 170–175.
- Kranias EG, Hajjar RJ. Modulation of cardiac contractility by the phospholamban/SERCA2a regulatome. Circ Res. 2012;110:1646–60.
- Barrabes JA, Garcia-Dorado D, Ruiz-Meana M, Myocardial segment shrinkage during coronary reperfusion in situ Relation to hypercontracture and myocardial necrosis. Pflugers Arch. 1996;431: 519–26.
- Priori SG, Mantica M, Napolitano C. Early afterdepolarizations induced in vivo by reperfusion of ischemic myocardium. A possible mechanism for reperfusion arrhythmias. Circulation. 1990;81:1911–20.
- Halestrap AP. What is the mitochondrial permeability transition pore? J Mol Cell Cardiol. 2009;46:821–31.
- Ruiz-Meana M, Abellan A, Miro-Casas E. Opening of mitochondrial permeability transition pore induces hypercontracture in Ca(2+) overloaded cardiac myocytes. Basic Res Cardiol. 2007;102:542–52.
- Ruiz-Meana M, Inserte J, Fernandez-Sanz C. The role of mitochondrial permeability transition in reperfusion-induced cardiomyocyte death depends on the duration of ischemia. Basic Res Cardiol. 2011;106:1259–68.

17. Ruiz-Meana M, Pina P, Garcia-Dorado D. Glycine protects cardiomyocytes against lethal reoxygenation injury by inhibiting mitochondrial permeability transition. *J Physiol.* 2004;558:873–82.
18. Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J.* 1995;307: 93–8.
19. Hernando V, Insete J, Sartorio CL. Calpain translocation and activation as pharmacological targets during myocardial ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49:271–9.
20. Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2004;61:372–85.
21. Erickson JR, He BJ, Grumbach IM. CaMKII in the cardiovascular system: sensing redox states. *Physiol Rev.* 2011;91:889–915.
22. Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D, Hofstaetter B. Propagation of cardiomyocyte hypercontracture by passage of Na(+) through gap junctions. *Circ Res.* 1999;85:280–7.
23. Hearse DJ, Tosaki A. Free radicals and reperfusion induced arrhythmias: protection by spin trap agent PBN in the rat heart. *Circ Res.* 1987;60(3):375–383.
24. Kloner RA, Bolli R, Marban E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation.* 1998;97(18):1848–1867.
25. Krug A, Du Mesnil de Rochement R, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res.* 1966;19(1):57–62.
26. Kleinbongard P, et al. Vasoconstrictor potential of coronary aspirate from patients undergoing stenting of saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its pharmacological attenuation. *Circ Res.* 2011; 108(3):344–352.
27. Ganame J, et al. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30(12):1440–1449.
28. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 1998; 38(2):291–300.
29. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;357(11):1121–1135.
30. Ornato JP. The ST-segment-elevation myocardial infarction chain of survival. *Circulation.* 2007;116(1):6–9.
31. Selker HP, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(18):1925–1933.
32. Ludman AJ, Yellon DM, Hausenloy DJ. Cardiac preconditioning for ischaemia: lost in translation. *Dis Model Mech.* 2010;3(1–2):35–38.
33. Hausenloy DJ, et al. Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop Recommendations. *Basic Res Cardiol.* 2010;105(6):677–686.
34. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285:H579–88.
35. Durgan DJ, Hotze MA, Tomlin TM. The intrinsic circadian clock within the cardiomyocyte. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289:H1530–41.
36. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S. Third Danish Study of Optimal Acute Treatment of Patients With ST Elevation Myocardial Infarction—Ischemic Postconditioning (DANAMI-3-iPOST). *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):490–497. doi:10.1001/jamacardio.2017.0022.
37. Loukogeorgakis SP, et al. Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism. *Circulation.* 2007;116(12):1386–1395.
38. Botker HE, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9716):727–734.
39. O'Neill WW, et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):397–405.
40. Duncker DJ, Klassen CL, Ishibashi Y. Effect of temperature on myocardial infarction in swine. *Am J Physiol.* 1996;270(4 Pt 2):H1189–H1199.
41. Kitakaze M, Asakura M, Kim J. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet.* 2007;370:1483–93.
42. Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:288–95.
43. Lonborg J, Vejstrup N, Kelbaek H. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:1491–9.
44. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1711–20.
45. Garcia-Dorado D, Otaegui I, Rodri'guez Palomares JF. Primary results of the PROMISE trial: myocardial protection with intracoronary adenosine given before reperfusion in patients with STEMI. *Eur Heart J.* 2014;34 Suppl 1:669.
46. Piot C, Croisille P, Staat P. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;359:473–81.
47. Ghaffari S, Kazemi B, Toluey M. The effect of prethrombolytic cyclosporine-A injection on clinical outcome of acute anterior ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:e34–9.
48. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation.* 2013;128:1495–503.