

İleri Dönem Kalp Yetmezliğinde Alternatif Arayışlar

Alternative Approaches in the End-Stage Heart Failure

Dr. Serkan Durdu, Dr. Rüçhan Akar, Dr. Raif Çavolli, Dr. Neyyir Tuncay Eren,
Dr. Tümer Çorapçioğlu, Dr. Kemalettin Uçanok, Dr. Ümit Özyurda
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Özet

İleri dönem kalp yetmezliğinde kalp nakli iyi bir alternatif olmakla beraber, hastaların ancak %1'i kalp nakli için gerekli koşulları tamamlayarak kalp nakli şansına kavuşmaktadır. Transplantasyon için kontrendikasyon bulunan veya donör organ yetersizliğinden kaybedilmesi kaçınılmaz olan hastalarda alternatif cerrahi arayışlar sürmektedir. Kalp yetmezliğinin medikal tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmasına rağmen hastalığın prognozu halen oldukça kötüdür. Kalp transplantasyonu, terminal dönem kalp yetmezliğinin tedavisinde altın standart olmaya devam ederken transplantasyon adayları hastaların yaklaşık %20-40'ı bekleme sırasında, %20'si transplantasyonun ilk yılı içerisinde kaybedilmekte, bu ilk yıldan sonraki her yıl için %5'lik mortalite riski eklenmektedir. Ek olarak, yüksek maliyet, immünoşüpresyon komplikasyonları ve diğer tedavilerin hatırı sayılır morbiditesi de hatırlanmalıdır. Bu tablo, hastaların transplantasyon bekleme sürelerini artırmanın yanı sıra alternatif tedavi yöntemlere yönelme gereksinimini doğurmuştur. Bu yazıda günümüzdeki alternatif tedavi arayışlarının özetlenmesi amaçlanmıştır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3: 252-60*)

Anahtar Kelimeler: İleri dönem kalp yetmezliği, kalp transplantasyonu, kardiyomyoplasti, kök hücre, gen tedavisi, neoanjiogenezis.

Abstract

Cardiac transplantation has emerged as the therapeutic procedure of choice for patients with end-stage heart disease but the availability of donor organs remains major limiting factor allowing only 1% of the candidates actually become transplant recipients. New therapeutic strategies are under intensive research for patients who do not meet patient selection criteria for transplantation or who suffer from donor organ shortage. Even though there are significant developments in the medical treatment of cardiac failure, the prognosis of this condition continues to be poor. The 20-40% of the candidates for cardiac transplantation die while they are included in the waiting list. Twenty percent mortality has been reported within the first year of transplantation with additional yearly mortality of 5% following the first year. Financial constraints, complications of immunosuppression and functional failure of the transplanted hearts are other limiting factors. This has brought up the necessity to search for alternative surgical treatment methods besides increasing the waiting periods of transplant candidates. The aim of this report is to summarize other currently available therapeutic alternatives for patients with end-stage cardiac disease.

Giriş

Global olarak incelendiğinde insanda, yaşam oranları 1950'lerde 46 yaş iken 1998'de 66 yaş olarak belirlenmiştir (1). Endüstrileşme ile ölüm nedenlerinde de önemli değişiklikler olmuş, 1950'deki nutrisyonel ve enfeksiyöz nedenler yerini dejeneratif hastalıklara (kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi) bırakmıştır. Dünya Sağlık Teşkilatı'nın 1999 raporuna göre ölümlerin % 28-34'ünü (erkek ve kadın) kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (2). Terminal dönem iskemik kardiyomyopatielerin medikal tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmasına rağmen hastalığın prognozu halen oldukça kötüdür. NewYork Kalp Derneği (NYHA) sınıflamasına göre semptomları klas

III-IV düzeyindeki konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda tanı sonrası ilk yıl mortalite oranları % 40'a ulaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 milyon koroner arter hastası bulunmakta, bunların 7 milyonu miyokard infarktüsü ile sonlanmakta ve 4.6 milyon hastada ise konjestif kalp yetmezliği gelişmektedir (3).

Sol ventrikülde %20'den fazla diskinetik alan gelişmesi halinde, geride kalan kontraktıl bölgeler yeterli atım volümünü sağlayabilmek için dilate olmaktadır. Yüzde 50 üzerindeki sol ventrikül hasarında ise artmış duvar stresi (Laplace kanunu) progresif sol ventrikül yetmezliğine yol açmaktadır. Günümüzde uygulanan medikal tedavi yöntemleri (digoksin, diüretikler, anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri,

beta blokerler ve fosfodiesteraz inhibitörleri) kalbin iş yükünü azaltmaya veya kontraktilesini arttırmaya yöneliktir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) % 30'ların altında olan hastalarda koroner baypas operasyon sonuçlarının geçmişe oranla daha iyi olması nedeniyle, eğer distal koroner anatomisi uygunsa, rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır. Kalp yetmezliği gelişimi yapısal ventrikül volüm artışı ve "remodeling" fenomeni ile birlikte seyrettiği için cerrahi tedavide de koroner baypas ameliyatlarına, mitral kapak onarım teknikleri, sol ventrikül eliptik şeklinin tekrar sağlanmasına dayalı Laplace kanunu orijinli cerrahi onarımlar (Batista prosedürü, Dor prosedürü gibi) eklenmeye başlanmıştır.

Kalp transplantasyonu terminal dönem kalp yetmezliğinin tedavisinde altın standart olmaya devam ederken transplantasyon adayı hastaların yaklaşık %20-40'ı bekleme sırasında, %20'si transplantasyonun ilk yılı içerisinde kaybedilmekte, bu ilk yıldan sonraki her yıl için %5'lik mortalite söz konusu olmaktadır (4, 5). Ek olarak, yüksek maliyet, immünoşüpresyon komplikasyonları ve diğer tedavilerin hatırı sayılır morbiditesi de hatırlanmalıdır. Bu tablo, hastaların transplantasyon bekleme sürelerini arttırmanın yanı sıra alternatif tedavi yöntemlerine yönelme gereksinimini doğurmuştur. Bu yazıda günümüzdeki alternatif tedavi arayışlarının özetlenmesi amaçlanmış, özellikle hasara uğramış miyokard dokusunda kemik iliği kök hücreleri ile yapılması olası kardiyomiyosit replasman tedavilerinde ulaşılan aşamalar irdelenmiştir.

Kalp Yetmezliğinde Koroner Revaskülarizasyon

Yüksek riskli koroner baypas cerrahisi, kalp yetmezliği hastalarında en sık kullanılan operasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek riskli operasyon kararındaki kritik nokta ise hibernasyona uğramış miyokard varlığının saptanması ve operasyon sonrası yeterli miyokard dokusunda kontraktile artışı olacağına preoperatif olarak gösterilebilmesidir (6). Geri dönüşümlü iskemi ve infarktüs arasındaki ayırıcı tanı klinik semptomlar ve daha objektif olarak da pozitron emisyon tomografi (PET), dobutamin stress eko-kardiyografi veya SPECT (single photon emission computed tomography) perfüzyon görüntüleme gibi teknikler kullanılarak gösterilebilmektedir. Baypas yapılması düşünülen distal damar kalitesinin yaygın ateroskleroz nedeniyle uygun olmaması, pulmoner arter basıncının 60 mmHg'nin üzerinde olması ve ciddi sağ

ventrikül fonksiyon bozukluğu yüksek riskli koroner cerrahisinde kontrendikasyonlar arasında kabul edilmektedir. Damar kalitesi baypas için uygun olmayan ancak hibernasyon saptanmış miyokard bölgelerinde konkomitan holmium:yttrium-aluminium-garnet (YAG) veya karbon dioksit ile transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon önceleri bir umut ışığı olmuş ancak istenilen uzun dönem sonuçlarına ulaşamamıştır.

Sol Ventrikül Restorasyonu

(Sol ventrikül volüm redüksiyon operasyonları ve pasif destek cihazları)

Transplantasyonu için kontrendikasyon bulunan veya donör organ yetersizliğinden kaybedilmesi kaçınılmaz olan hastalar, Laplace kanunu orijinli sol ventrikül şeklinin değiştirilmesine dayalı alternatif yöntemlerden yararlanabilmektedir. Bu operasyon, sol ventrikül lateral duvarından canlı miyokard segmentinin cerrahi eksizyonu ile sol ventrikül çapının küçültülmesi esasına dayanır. 3.14 cm'lik dairesel eksizyon ile sol ventrikül çapında yaklaşık 1 cm'lik azalma sağlanabilmektedir (7).

Batista 1999'da parsiyel sol ventrikülektomi operasyonu uyguladığı 580 hastanın sonuçlarını bildirmiştir (8); % 75'inin erkek, yaş aralığının 8 ay ile 95 yıl (ortalama 53 yıl) olduğu bu hasta grubunda fonksiyonel kapasite NYHA klas IV olarak bildirilmiş ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 3-18 arasında saptanmıştır. Ameliyat sonrasında, % 10 hastada klas III, % 20 hastada klas II, % 60 hastada klas I'e doğru iyileşme sağlanmıştır. Kalp yetmezliği etiolojisinde % 30 iskemik, % 20 valvuler, % 20 hastada idiyopatik, % 20 viral, % 10'dan az olguda da Chagas hastalığı sorumlu bulunmuştur. Hastane mortalitesi % 20 iken 2 yıllık yaşam oranları % 60 olarak saptanmıştır. Batista, hastaların yaşam sürelerinin arttırılmasının yanı sıra belli hastalık gruplarında kalp nakli öncesinde köprü cerrahi prosedür olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir. Nitekim, dikkatli ve titiz vaka seçimi ile % 95 i idiyopatik dilate kardiyomiyopatiden oluşan 62 vakalık serilerinde Cleveland klinik daha başarılı sonuçlar bildirmiş ve Batista operasyonunun güncel kalmasını sağlamıştır (9). Bu çalışmada hastane mortalitesi % 3.2 olarak belirlenirken, 30 gün, 1 yıl ve 3 yıllık mortalite sırasıyla % 99, % 80 ve %60 olarak bildirilmiştir.

Endoventriküler sirküler yama plasti tekniği ise infarktüs sonrası bozulmuş sol ventrikül morfolojisinin

yeniden sağlanması amacıyla ilk olarak 1984'de Dor tarafından uygulanmıştır (10, 11). Teknik aynı grup tarafından terminal dönem non-anevrizmal iskemik kardiyomyopati hastalarda da 1997'den sonra kullanılmaya başlanmıştır (10, 11). Yakın geçmişte Qin ve arkadaşları (12) infarkt eklüzyon cerrahisi uyguladıkları hastalarda yaptıkları 3 boyutlu ekokardiyografik çalışmalarda sol ventrikül diyastol-sonu ve sistol-sonu hacim parametrelerinde önemli ölçülerde azalma, LVEF'de ise artış olduğunu göstermişlerdi. Bu değişiklikler aynı zamanda sol ventrikül duvar stresinde azalma sağladıklarının bir göstergesidir.

Son zamanlarda sol ventrikül şeklini korumak amacıyla geliştirilmiş cihazlar kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Sol ventrikül dilatasyonunu önleyici pol-yester cihaz "CorCap" (Acorn Cardiovascular Inc, St.Paul, MN) veya kalp duvar stresini azaltmaya yönelik "Miyosplint" (Myocor Inc., Marple Grove, MN) ciddi yan etkiler yaratmaması ve implantasyon kolaylığı nedeniyle popülerize olmuştur (13). Uzun dönem sonuçları ilgiyle beklenmektedir.

İskemik Mitral Yetmezliği ve Cerrahide Kullanılan Onarım Teknikleri

İskemik mitral yetmezliği (İMY) kalp cerrahisinin çözümü en zor problemlerindendir. İskemik mitral yetmezliği hala sorumlu mekanizmaların tam olarak anlaşamadığı ve araştırıldığı, onarımı zor bir lezyondur. İskemik mitral yetmezliği, koroner arter hastalığının bir komplikasyonu olup bir veya daha fazla koroner arterin tam veya parsiyel obstrüksiyonu sonrası gelişir. Kapakçıklar anatomik olarak normal olmasına rağmen genellikle parsiyel veya global ventrikül disfonksiyonuna bağlı mitral yetmezliği mevcuttur (14). Steven Bolling'in tanımladığı gibi İMY valvüler bir hastalık değil ventriküler bir hastalıktır (15).

SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) adlı çalışmada miyokard infarktüsü sonrasında İMY'nin gelişme insidansı % 19.4 olarak saptanmıştır (16). Koroner anjiyografi yapılan hastaların %3'ünde (17), koroner arter baypas cerrahisi uygulanan hastaların % 4-5'inde İMY saptanmıştır (18, 19). Akut miyokard infarktüsü geçiren veya koroner revaskülarizasyona alınan hastalarda orta derecede İMY'nin bulunması kardiyovasküler mortalite oranlarını ciddi oranda arttırmaktadır (14, 17). Hastalarda sıklıkla fonksiyonel mitral yetmezliği görülmeyle birlikte organik bir neden olarak sayılabilecek papiller adale rüptürü de

etiolojiden sorumlu olabilmektedir (20). Fonksiyonel mitral yetmezliğine neden olan mekanizmalar ise: papiller kas geometrisinin bozulması veya gelişen anevrizma formasyonu nedeniyle kapakçıkların uç uca gelmemesi (Carpentier Tip III-b, kapakçıklarda kısıtlanmış hareket), ventriküler genişlemeye sekonder annuler dilatasyon (Carpentier Tip-I) veya her iki mekanizma birlikte gelişebilmektedir (21-23).

Klinik amaçlarla İMY akut (miyokard infarktüsün ilk 30 günü içinde oluşursa) ya da kronik olarak sınıflandırılmaktadır. İskemik mitral yetmezliğinde papiller kas rüptürü nadirdir ve akut miyokard infarktüsülü hastaların % 1'inden azında ortaya çıkar. Rüptür tüm papiller kası kapsayabilir ya da tek bir kafayı tutar (25). Tüm kasın tutulması uzun dönem sağ kalımla bağdaşmaz, çünkü her kapakçığın yarısının desteği bozulmuş ve sonuçta mitral yetmezlik oluşmuştur. Sağ kalım sol ventrikül fonksiyonlarının bozulma derecesine bağlıdır. Tek bir papiller kas rüptüründe, rüptüre olmuş kasın başı hemen komşuluğundaki papiller kasa dikilerek onarılabilir. Papiller kasların tepe noktalarını beslemek için koroner arterler miyokardiyal serbest duvarın tüm kalınlığı boyunca uzanmalı ve serbest duvarın kalınlığının bir ya da iki misli uzunluğunda papiller kaslara ulaşmalıdır. Bu papiller kasların uçlarının beslenmesini oldukça güçleştirir. Hastaların yüzde 90'ında posteriyor mediyal kasın beslenmesi dominant sağ koroner arterden olduğundan papiller kas infarktüsü anterior lateral papiller kasa göre dört kat fazla bulunur (24, 25). Bunun tersine antero-lateral kasın beslenmesi sol anterior inen ve sirkumfleks koroner arterlerden kaynaklanan ikili sistemle olur ve bu daha üstün kollateral perfüzyon sağlar. Anterior lateral papiller kas daha geniş ve kısa olduğu için iskemi ve rüptüre posteromediyal papiller kasa göre daha az eğilimlidir.

İskemik mitral yetmezliğinin operatif mortalite ve morbiditesi mitral kapak yetmezliğinin diğer formlarından daha yüksektir (14, 17, 19). Son on yılda orta ya da ileri derecede İMY'ne cerrahi yaklaşım cerrahi revaskülarizasyona kombine mitral valvuloplasti şeklinde evrimleşmiştir (14, 24). Yakın geçmişte Cleveland kliniğinden Gillinov ve arkadaşları (24), iskemik mitral yetmezliği nedeniyle mitral kapak onarımı uygulanan 397 hastanın, mitral kapak replasmanı uygulanan 85 hastanın sonuçları ile karşılaştırıldığı en geniş seriyi bildirmişlerdir. Çalışmada mitral kapak onarımının daha iyi hastane ve uzun dönem sağ kalım oranlarıyla birlikte olduğu gösterilmiştir.

İskemik mitral yetmezliğinin tedavisi üzerine hara-

retli tartışmalar günümüzde de sürmektedir. Uygulanmakta olan cerrahi tedavi yöntemleri özetlenecek olursa;

1. Yalnızca koroner arter baypas cerrahisi,
2. Sütür veya ring annuloplasti +/- diğer onarım yöntemleri,
3. Mitral subvalvüler apparatusun kısmi veya total korunduğu kapak replasmanı,
4. Sol ventriküloplasti veya plikasyon ile birlikte mitral onarım,
5. Kalbe eksternal bası yöntemleri ile sol ventrikül geometrisinin korunması.

İskemik mitral yetmezliğinde annuler genişleme, anterior annulusun kalbin fibröz çatisını oluşturan fibröz halkaya sıkıca yapışması nedeniyle posteriyor annulusta gerçekleşir. Redüktif annuloplastideki amaç ise, mitral annuler boyutu antero-posterior aksta küçültmek, kapakçık koaptasyonunu arttırmak, dikiş hatlarını güçlendirmek ve daha fazla annuler dilatasyonu önlemektir (26). Annuloplasti ringinin seçimi anterior kapakçığın alanının ölçümüyle sağlanır. Anterior kapakçığın major kordasının altından geçirilen iki büyük "hook" ölçümün yapılmasını kolaylaştırır. Diğer bir önemli konu da hangi hastalara mitral kapak replasmanı (MVR) uygulanması gerektiğidir. Stanford Üniversitesinden Craig Miller infarktüsü veya rüptürü olan papiller adale varlığında, kompleks mitral yetmezliklerinde, sol ventrikül lateral duvarında önemli duvar hareket bozukluğu saptandığında, ya da apikal kapakçık deviniminde, kordaların korunduğu MVR'nin daha iyi sonuçlar vereceğini savunmaktadır (26).

Dinamik Kardiyomiyoplasti

Bin dokuz yüz seksen beş yılındaki ilk başarılı klinik uygulamadan (27) bu yana dünyada 600'den fazla vakada dinamik kardiyomiyoplasti operasyonu gerçekleştirilmiştir. Özellikle 1990'lı yıllarda tüm dünyada son dönem kalp yetmezliğinin tedavisinde bir alternatif olup olamayacağı konusunda büyük ilgi görmüştür. Diğer yandan kalp yetmezliğinin neden olduğu son organ hasarını düzelterek daha iyi şartlarda hastaların transplantasyona hazırlanması ile transplantasyona köprü amaçlı kullanılması gündeme gelmiştir (28).

Kardiyomiyoplastide amaç, Latissimus Dorsi kasının (LDK) kalbin etrafına sarılması ile miyokardla eş zamanlı kasılmasını sağlayarak kalbe hem aktif bir güç desteği, hem de pasif bir dayanak (girdling effect) sağlamaktır (29). Önerilen pek çok etki meka-

nizması içerisinde 1) sistolik biyo-assist, 2) ventriküler dilatasyonun dizginlenmesi, 3) ventriküler duvar geriliminin azaltılması (sparing effect), 4) "girdling effect" sayesinde ventriküler "remodelling" in geri çevrilmesi, 5) anjiyogenesis ve 6) nörohümorale etkiler sayılabilir (30).

Erken ve geç dönem sonuçlar yönünden idiyopatik kardiyomiyopati grubunda daha iyi sonuçlar elde edilmesi, iskemik etyolojinin kompleks tabiatına bağlanabilir. Metabolik görüntüleme çalışmalarında elde edilen sonuçlar, iskemik etiyolojili hastaların sol ventrikül kesitlerinde % 15'in üzerinde bir alanı kaplayan büyük defekt alanları gösterirken, idiyopatik kardiyomiyopatilerde oldukça nadirdir (31). Kalbin rezidüel fonksiyonu dinamik kardiyomiyoplasti sonrasında genel performans açısından belirleyici olduğundan, ameliyat öncesi düşük ejeksiyon fraksiyonu doğal olarak riski artırmaktadır (32). Diğer bir önemli nokta ise, biyo-desteğin devreye gireceği 6. haftaya kadar, volüm bağımlı hasta kalbe ek bir mekanik yük getirmesini azaltmak amacıyla, preoperatif dönemde intraaortik balon pompası konulması önerilmektedir.

Dinamik kardiyomiyoplasti ameliyatlarının belkide en ilginç yanı, gerçek bir kontraktıl biyo-destek etkinin ortaya konulabildiği çalışmaların kısıtlılığına karşın, hastalarda bununla paralel olmayacak semptomatolojik iyileşmenin görülmesidir (29). Gerçekten de sistolik fonksiyonlarda anlamlı artış gösteren çalışmalar varsa da bu artış genellikle hafif ya da orta düzeyde olmaktadır. Bu noktada, kardiyomiyoplastinin gerçek etki mekanizmasının ne olduğuna dair tartışmalar başlamıştır. Gerçek bir kontraktıl yardımın varlığını savununlar yanında, bazı araştırmacılar görülen faydayı "girdling effect" veya "passive constraint" denilen, dilatasyonu da önleyecek pasif bir destek mihengi olarak çalışan mekanizmalara, ya da yetmezlikteki kalpte remodelling olayının geri çevrilmesine bağlamaktadırlar (30).

Kardiyomiyoplastide sarılan kasın duvar kalınlığını arttırmak suretiyle, Laplace yasasına göre duvar stresini miyokardla paylaşarak azalttığı ve bunun olabilemesi için ventriküler fonksiyonlarda büyük değişikliğin şart olmadığı ileri sürülmüştür. Bu durum, sol ventrikül fonksiyonlarında standart ölçümlerle ortaya konacak büyük bir değişiklik olmadığı halde hastaların klinik durumları ve yaşam kalitesindeki farkedilir düzelmeyi açıklayabilir. İskemik kardiyomiyopati bazı hastalarda, latissimus dorsi kasının ventriküldeki iskemik alanlara kollateral kan akımını arttırarak bir başka açıdan da faydalı olduğu gerek otopsi çalışmalarında

gerekse hayvan modellerinde gösterilmiştir. Son olarak, latissimus dorsi kası sinirinin elektriksel stimülasyonunun santral bir yoldan nörohümorale mekanizmaları harekete geçirebileceği ileri sürülmüştür. Yeni stimülasyon protokollerinin geliştirilmesi ile kasın cerrahi işlem esnasında, özellikle periferik kısımlarında gelişen ve suboptimal performans göstermesine neden olabilecek iskemik hasarın minimize edilmesi halinde, hemodinamik parametrelerde daha net iyileşmelerin gösterebileceği de iddia edilmektedir (31).

Dinamik kardiyomiyoplasti uygulanan hastalarda medikal tedaviyle elde edilen sonuçlara göre sağkalım oranları açısından sağlanan avantaj hem kalp yetmezliğinin neden olduğu son organ hasarının düzeltilmesi hem de uygun donör bulunana kadar hastalara zaman kazandırmak amacıyla uygulamada yer almıştır.

Mekanik Dolaşım Sistemleri

Mekanik dolaşım sistemlerinde son 40 yılda çok önemli teknik gelişmeler kaydedilmiştir. Pille çalışan, portable sol ventrikül destek sistemlerinin (LVAD) tedaviye dirençli kalp yetmezliğinde kullanılmaya başlanması önemli bir dönüm noktası olmuştur. Transplant adayları için donör organ beklerken transplantasyona köprü amaçlı mekanik dolaşım desteği gündemdeki yerini korumaktadır (33). Donör kalp bekleme süresi, mekanik dolaşım destek yöntemleri ile uzatılabilmektedir (34). Edinilen deneyimlerle, mekanik dolaşım desteği gören hastaların, kalp transplantasyonu şansını bulduklarında uzun dönem sonuçlarının olumsuz yönde etkilenmediği de gösterilmiştir. Transplantasyon adaylarına uygulanan mekanik dolaşım desteği ile bu hastaların fiziksel iyileşmelerinde önemli aşamalar kaydedildiği bir gerçektir. Günümüzde, uzun dönem mekanik destek başlıca kardiyak transplantasyonu bekleyen hastalarda kullanılmaktadır; ancak gelecekte implante edilebilen mekanik destek aygıtlarının transplantasyona alternatif olması olasıdır. Diğer yandan mekanik dolaşım desteği gören hastalarda metabolik gen ekspresyonlarında düzelmeler (35), nörohormon seviyelerinde (36) ve sitokinlerde ciddi azalmalar (37) rapor edilmiştir. Bu bulgular, kalp yetmezliğinde gelişmekte olan olumsuz döngünün kırılmasını desteklemektedir. Diğer yandan dolaşım desteğinin basınç/hacim ilişkisini olumlu yönde etkilediği, miyokardiyal kontraktiletiyi arttırdığı, sol ventrikül duvar kalınlığında ve volümlerinde azalmalara neden olduğu sonuç olarak sol ventrikül geometrisinin düzeldiği gösterilmiştir (38).

Ventrikül destek sistemlerinin etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir:

- 1) Antiadrenoreseptörlerin antikorların azalması ve bununla birlikte adrenaline karşı cevapta artış,
- 2) Büyümüş olan kalp boşluklarının küçülmesi, kontraktilitede düzelme ve miyokard hipertrofinde gerileme (bunların hepsi miyositlerin hacmi, boyutu, kalınlığının azalmasına bağlı olarak gelişmektedir), sonuç olarak LV duvar stresinde azalma,
- 3) Apoptozisi inhibe eden genlerin up-regülasyonu,
- 4) Miyozin ağır zincir (fetal) gen ekspresyonunda down-regülasyon,
- 5) Miyokardın mitokondriyal fonksiyonunda düzelme,
- 6) Sitoskeletal proteinlerin korunması,
- 5) Miyokard fenotip ekspresyonunda düzelme (ANP, BNP, SERCA, TNF).

Mekanik dolaşım desteği üç kategoride ele alınmaktadır. Geçici dolaşım desteği (2 haftadan az süreli) sağlamak için düzenlenmiş aygıtlar saatler veya günler içinde iyileşmesi beklenen disfonksiyonel kalpler için önerilmektedir. Uzun süreli mekanik destek aygıtları ise geri dönüşümsüz kardiyak disfonksiyon gelişen hastalarda transplantasyon yapılabileceği kadar uygulanmak üzere tasarlanmıştır. Total yapay kalpler ise kalbin yerini alacak şekilde tasarlanmıştır. Günümüzde bu üç grupta da araştırmalar devam etmektedir. Ventrikül destek cihazlarının geçici ekstrakorporeal sentrifugal pompalar (VAD), implante edilebilir sol ventrikül destek sistemleri (LVAD), eksternal heterotopik pulsasyon oluşturan ventrikül destek cihazları ve total yapay kalp (TAH) gibi çeşitli tipleri mevcuttur.

Günümüzde sol ventrikül destek cihazlarının kalp yetmezliği nedeniyle transplantasyonu bekleyen hastalarda köprü olarak kullanımı yaygın uygulama alanı bulmuştur. Ancak, LVAD'ların kullanım endikasyonları yalnızca transplant adayları ile sınırlı kalmamaktadır. Önümüzdeki on yılda teknoloji ve tekniklerdeki ilerlemelerle sağlanacak daha küçük boyutlarda, daha etkili, enfeksiyona dirençli ve uzun ömürlü cihazların geliştirilmesi ile sol ventrikül destek tedavisinin daha yaygın kullanılması olanak dahilinde olacaktır. Bu tip tedavilerin başarısı aynı zamanda uygun hasta seçimi ile de direkt ilişkilidir.

Hücresel ve Genetik Tedavi Yöntemleri

Özellikle iskemik ve hipertansif etiyolojili kalp yetmezliği geri dönüşümü olmayan kardiyomiyosit kaybı ile seyreder. Embriyolojik gelişimi açısından matürite-

sini tamamlamış erişkin kardiyomiyositlerde rejenerasyon yeteneği olmaması veya çok kısıtlı olması nedeniyle hücrel tedavi yöntemleri bilim adamlarının yoğun ilgisi ile karşılaşmıştır. Diğer yandan değişik tedavi yöntemlerinin uzun dönem sonuçları beklenirken, yakın geçmişte bu ölümcül hastalığın tedavisine, genetik bilimi ve doku mühendisliği yeni ve olumlu bir bakış açısı getirmiştir. Angiyogenezisi arttırmayı ve yeni miyokard hücrelerinin oluşmasını amaçlayan çok sayıda deneysel ve klinik çalışma son on yılda başarılmıştır. Örneğin, anjiyojenik faktörleri kodlayan genler veya anjiyojenik büyüme proteinlerinin (VEGF=Vasküler Endotelial Growth Faktör, fibroblast growth faktör gibi) hedef organa ulaştırılması ile yeni damar formasyonu başarılmıştır. Miyogenez için ise puliripotent kök hücreler, hasara uğramış ventrikül duvarına implante edilebilmektedir (39). Şubat 2003 itibarı ile dünyada, anjiyogenezini ilgilendiren çalışmaların 1. ve 2. fazları tamamlanmış bulunmaktadır. Son aşamada ise klinik uygulama sonrası, hastaların uzun dönem sonuçları ilgi ile beklenmektedir. Diğer yandan anjiyojenik proteinlerin viral transfeksiyonu sonrasında veya anjiyojenik proteinlerin direkt hedef dokuya ulaştırılmasıyla neovaskülarizasyon çalışmaları da sürmektedir. Yapılan prelinik çalışmalarda, VGEF ve fibroblast growth faktör gen transferleri ile iskemik ekstremit ve miyokarda perfüzyon artışı gösterilirken olası sistemik etkileri, gizli neoplazm aktivasyonu, diyabetik retinopati ve mevcut oklüzif arteriyel hastalığın ilerleyişi konusundaki çekinceler insan uygulamalarını kısıtlamıştır (40). Spesifik tedaviler için etkili genlerin izolasyonu, gen uygulama teknikleri, gen transfer vektörleri üzerindeki yoğun araştırmalar halen gündemini korumaktadır.

İskemik kardiomyopati gelişen hastalarda, tıkaçıcı lezyonun distalinde hedef koroner arter uygunsa koroner baypas tedavinin esasını teşkil eder. Bu hasta gruplarında yapılacak koroner baypas cerrahisi hibernasyona uğramış miyokard dokusunda kontraktiletiyi arttırırken, nekroze olmuş miyokarda hücre rejenerasyonu olamadığından kalp fonksiyonlarına önemli katkılar sağlayamamaktadır. Bu noktada, VEGF ile neovaskülarizasyon deneysel olarak başarılı sonuçlara ulaşırken, kök hücre kullanarak yapılacak kardiyomiyosit replasman tedavilerinde, nekroze olmuş miyokardın yerine geçecek kontraktil miyoblast oluşumu hedeflenmiştir. Bu amaçla fetal kardiyomiyosit, iskelet kası miyoblastları, düz kas hücreleri, kemik iliği kök hücreleri invitro kültür ortamlarında kullanılmıştır (41). Heterojen hücre popülasyonlarının yer aldığı ke-

mik iliği stroması, hemopoetik kök hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu düzenleyen hücre gruplarını kapsadığı gibi aynı zamanda non-hemopoetik kök hücreler olan mezenkimal kök hücreleri (MKH) de barındırmaktadır. Mezenkimal kök hücreler kendini yenileme yeteneklerinin yanı sıra kemik, kartilaj, kas, tendon ve yağ dokusuna dönüşebilmektedir; ancak kemik iliğinde bulunma sıklıkları 100,000 hücrede 1'dir (42). Bu progenitör hücreler farklı dokularda kolonize olma, diferansiye olma ve çoğalma özelliğine sahiptir. Yapılan bir çok çalışmada implante edilen kök hücrelerin, kardiyomiyosit ve yeni damar oluşumuna diferansiye olduğu ve bunun ötesinde kardiyomiyositlerin kontraktil fonksiyon gösterdiği tespit edilmiştir (43).

Rajnoch ve arkadaşları (44), hücrel kardiyomyoplasti amacıyla iskelet kas hücreleri kullandıkları deneysel çalışmada, koyunlarda sol ventrikül miyokardına yılan kardiyotoksini enjekte ederek transmural nekroz oluşturmuşlardır. Üç hafta sonra ekokardiyografik olarak nekroze miyokard bölgesinde kontraksiyon olmadığı gözlemlendikten sonra, iskelet kas hücreleri veya invitro kültürde üretilen kas hücreleri (miyofibroblastlar) nekroze miyokard bölgesine enjekte edilmiştir. Hücre implantasyonundan 2 ay sonraki ekokardiyografik değerlendirmede global ve bölgesel olarak ventrikül kontraksiyonlarında önemli düzelmeler, histopatolojik incelemede ise nekroze miyokard bölgesinin periferinde satellit hücrelerin canlılığının devam ettiği gösterilmiştir. Aynı yıl Menasche ve arkadaşları (45), ilk başarılı otolog iskelet kas hücre implantasyonunu 72 yaşındaki bir hastada akinetik duvar hareketlerinin olduğu bölgeye gerçekleştirmiştir. Diğer miyokard bölgeleri için koroner baypas operasyonu yapılmış olması, hastada sağlanan başarının sorgulanmasına neden olmuştur. Diğer bir çekince de iskelet miyoblastlarındaki aritmojenik potansiyeldir.

Shake ve arkadaşları (46), 14 domuzun kemik iliği aspirasyonundan elde ettikleri MKH'leri, sol inen koroner arterde 60 dakikalık oklüzyon sonrası anterior duvarda oluşturdukları infarkt bölgesinde kullandılar. Piezoelektrik kristal iskemik alana yerleştirilerek duvar kalınlığı ve kontraktil fonksiyonlar belirlendi. İki hafta sonra iskemik bölgeye 6x10⁷ MKH direkt olarak enjekte edildi. Mikroskopik incelemede MKH'lerin 2 hafta içinde miyokardiyal diferansiyasyonu tamamladıkları tespit edildi. Mezenkimal kök hücre implantasyonu yapılan domuzlarda kontraktil disfonksiyon, implantasyondan 4 hafta sonra önemli düzeyde azalmıştı. Çalışmada MKH implantasyonu-

nun, infarktüs sonrası gelişen miyokardiyal hasarın klinik sonuçlarının azaltılmasında kullanılabileceği gösterilmiştir (46). Kemik iliği kök hücreleriyle miyokardiyal diferansiyasyon konusunda çalışmalar sürerken, hücre implantasyonunun yalnızca miyokard rejenerasyonuna neden olmayıp, aynı zamanda anjiyogenezisi de uyardığı gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili deney hayvanlarındaki kalp modellerinde kollateral koroner dolaşım gösterilirken, lba ve arkadaşları (47) tarafından ratlarda periferik iskemik ekstremitelerde kök hücre implantasyonu ile kollateral dolaşımın arttığı ve iskemi oluşumunun engellendiği gösterilmiştir.

Otolog kemik iliği implantasyonu ile ilgili ilk insan çalışması Strauer ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (48). Akut transmural miyokard infarktüsü geçiren 20 hastalık çalışmada, hastaların 4'ünde LAD, 3'ünde sirkumfleks (Cx), 12'sinde sağ koroner artere (RCA) bağlı akut MI gelişmişti. İnfarktüs nedeni olan patolojik koroner artere, hastaların tamamında perkütan transkoroner anjiyoplasti (PTCA), 19'unda

stent implantasyonu yapıldı. On hastaya kök hücre transplantasyonu uygulanırken, 10 hasta kontrol grubuna alındı. Çalışma grubundaki hastalara 5-9 gün sonra, infarkta neden olan koroner artere 6-7 kez, 2-4 dakika arayla, 2-3 ml hücre süspansiyonu infüze edildi. Üç ay sonra 20 hastaya sol kalp kateterizasyonu, sol ventrikülografi koroner anjiyografi, LVEF ve infarktüsli sahanın duvar hareketleri açısından karşılaştırıldı. Hemodinamik çalışmalarda sol ventrikül fonksiyonları açısından istatistiki olarak anlamlı gelişmeler kaydedilirken, kök hücre tedavisi yapılan hastalarda, infarktüsli sahanın akinetik, hipokinetik, diskinetik oranları başlangıç değerlerine göre önemli oranda azalmıştı. Bu çalışmayla; intrakoroner kök hücre infüzyonunun infarktüsli miyokardiyumun reddüksiyonunda oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (48). Diğer bir insan çalışmasında Stamm ve arkadaşları (49), 6 hastada infarktüs sahasının kenar bölgelerine 1.5×10^6 otolog AC133+ kemik iliği hücresi enjekte ederek, infarktüs bölgesinde doku perfüzyonu-

Tablo 1. İleri Dönem Kalp Yetmezliğinde Cerrahi Alternatifler.

Cerrahi İşlem	Klinik Durum
Koroner baypas	Distal damar kalitesinin uygun olması, Geri dönüşümlü iskemi varlığının gösterilmesi, Sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi < 60ml/m ²
Anevrizma rezeksiyonu ± Koroner baypas	Tam kat skar dokusunun olduğu sol ventrikül anevrizması
Sol ventrikül restorasyonu ± Koroner baypas	Akinetik/diskinetik sol ventrikül Geri dönüşümlü iskemi Sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi > 60ml/m ²
Mitral onarım ± Koroner baypas	3 ^o - 4 ^o iskemik mitral yetmezliği 2 ^o iskemik mitral yetmezliği ? Efektif regürjitan orifis > 20 mm ² Regürjitan volüm > 40 ml ise
Mitral kapak replasmanı ± Koroner baypas	İnfarktüsü veya rüptürü olan papiller kas Kompleks mitral yetmezliği Lateral sol ventrikül duvar hareket bozukluğu Apikal kapakçık devinimi (Mitral kapak koaptasyon yüksekliği > 11mm)
Mekanik dolaşım destek sistemleri veya dinamik kardiyomiyoplasti	Son dönem kalp yetmezliğinde transplantasyona köprü amaçlı Geri dönüşümlü iskemi yokluğu Sol ventrikül sistol sonu volüm indeksi > 100 ml/m ² Pulmoner hipertansiyon Sağ ventrikül yetmezliği
Hüresel (Kardiyomiyosit replasman tedavisi) veya Genetik tedavi yöntemleri	Günümüze kadar uygulanışı diğer tedavi yöntemleri ile kombine
Kalp transplantasyonu	Altın standart ancak donör organ yetersizliği, yüksek maliyet, immünosüpresyon komplikasyonları, ciddi morbidite ve ideal olmayan mortalite oranları kabullenildiğinde

nun önemli artışlar gösterdiğini yayınladılar. Ancak günümüze kadar olan tüm insan çalışmalarında hücrel tedavi yöntemleri, cerrahi veya girişimsel revascularizasyon işlemleri ile kombine edildiği için kontrollü çalışmaların sonuçları ilgiyle beklenmektedir.

Uzun yıllardan beri transplantasyondan başka ciddi tedavi alternatifi olmayan ileri dönem kalp yetmezlikli hastalar için alternatif tedavi arayışları günümüzde sürmektedir. Bu konuda özellikle son on yıldaki gelişmeler umut vericidir. Kaliteli deneysel ve klinik çalışmaların birlikte yürütülebilmesi için gerekli yüksek maliyet uzmanları uluslararası işbirliğine zorlamaktadır.

Kaynaklar

1. Sen K, Bonita R. Global health status: two steps forward, one step back. *Lancet* 2000; 356: 577-82.
2. Making a difference. *The World Health Report. Health Millions* 1999; 25: 3-5.
3. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith SJr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.
4. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 909-31.
5. McGiffin DC, Kirklın JK, Naftel DC, Bourge RC. Competing outcomes after heart transplantation: a comparison of eras and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 190-8.
6. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90: 2687-94.
7. Konertz W, Hotz H, Khoynzhad A, Zytowski M, Baumann G. Results after partial left ventriculectomy in a European heart failure population. *J Card Surg* 1999; 14: 129-35.
8. Batista R. Partial left ventriculectomy-the Batista procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15 Suppl 1: S12-9.
9. Franco-Cereceda A, McCarthy PM, Blackstone EH, et al. Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: is this an alternative to transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 879-93.
10. Dor V. The endoventricular circular patch plasty ("Dor procedure") in ischemic akinetic dilated ventricles. *Heart Fail Rev* 2001; 6: 187-93.
11. Dor V. Reconstructive left ventricular surgery for post-ischemic akinetic dilatation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9: 139-45.
12. Qin JX, Shiota T, McCarthy PM, et al. Real-time three-dimensional echocardiographic study of left ventricular function after infarct exclusion surgery for ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 102 (19 Suppl 3): III101-6.
13. Schenk S, Reichenspurner H, Boehm DH, et al. Myosplint implant and shape-change procedure: intra- and peri-operative safety and feasibility. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 680-6.
14. Akar AR, Doukas G, Szafronek A, et al. Mitral valve repair and revascularization for ischemic mitral regurgitation: predictors of operative mortality and survival. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 793-800.
15. Bolling SF, Dickstein ML, Levy JH, McCarthy PM, Oz MC, Savage RM. Management strategies for high-risk cardiac surgery: improving outcomes in patients with heart failure. *Heart Surg Forum* 2000; 3 : 337-49.
16. Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC, et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 1997; 96: 827-33.
17. Hickey MS, Smith LR, Muhlbaier LH, et al. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management. *Circulation* 1988; 78: I51-9.
18. David TE. Techniques and results of mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Card Surg* 1994; 9 (2 Suppl): 274-7.
19. Dion R, Benetis R, Elias B, et al. Mitral valve procedures in ischemic regurgitation. *J Heart Valve Dis* 1995; 4 Suppl 2: S124-9.
20. Yamanishi H, Izumoto H, Kitahara H, Kamata J, Tasai K, Kawazoe K. Clinical experiences of surgical repair for mitral regurgitation secondary to papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 4: 83-6.
21. Dagum P, Timek TA, Green GR, et al. Coordinate-free analysis of mitral valve dynamics in normal and ischemic hearts. *Circulation* 2000; 102 (19 Suppl 3) : III62-9.
22. Glasson JR, Komeda M, Daughters GT, et al. Early systolic mitral leaflet "loitering" during acute ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 193-205.
23. Gorman JH, III, Gorman RC, Jackson BM, et al. Distortions of the mitral valve in acute ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1026-31.
24. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1125-41.
25. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1005-28.
26. Miller DC. Ischemic mitral regurgitation redux—to repair or to replace? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1059-62.

27. Carpentier A, Chachques JC. Myocardial substitution with a stimulated skeletal muscle: first successful clinical case. *Lancet* 1985; 1(8440): 1267.
28. Acker MA. Dynamic cardiomyoplasty: at the crossroads. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 750-5.
29. Mott BD, Oh JH, Misawa Y, et al. Mechanisms of cardiomyoplasty: comparative effects of adynamic versus dynamic cardiomyoplasty. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1039-44.
30. Chachques JC, Marino JP, Lajos P, et al. Dynamic cardiomyoplasty: clinical follow-up at 12 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 560-7.
31. Geltman EM. Metabolic imaging of patients with cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84 (3 Suppl): I265-72.
32. Lange R, Sack FU, Saggau W, Vahl C, deSimone R, Hagl S. Performance of dynamic cardiomyoplasty related to the functional state of the heart. *J Card Surg* 1991; 6 (1 Suppl): 225-35.
33. Frazier OH. Mechanical circulatory support: new advances, new pumps, new ideas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14: 178-86.
34. Lammermeier D, Frazier OH, Igo SR, Cooley DA. Total artificial hearts and ventricular assist devices as bridges to heart transplantation. *Tex Med* 1988; 84: 56-60.
35. Razeghi P, Young ME, Ying J, et al. Downregulation of metabolic gene expression in failing human heart before and after mechanical unloading. *Cardiology* 2002; 97: 203-9.
36. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, et al. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation* 2003; 92 (9 Suppl): II191-5.
37. Goldstein DJ, Moazami N, Seldomridge JA, et al. Circulatory resuscitation with left ventricular assist device support reduces interleukins 6 and 8 levels. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 971-4.
38. Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation* 1995; 91): 2717-20.
39. Hassink RJ, Brutel de la Riviere A, Mummery CL, Doevendans PA. Transplantation of cells for cardiac repair. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 711-7.
40. Yla-Herttuala S, Martin JF. Cardiovascular gene therapy. *Lancet* 2000; 355:213-22.
41. Sakakibara Y, Tambara K, Lu F, et al. Combined procedure of surgical repair and cell transplantation for left ventricular aneurysm: an experimental study. *Circulation* 2002; 106 (12 Suppl 1): I193-7.
42. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143-7.
43. Min JY, Sullivan MF, Yang Y, et al. Significant improvement of heart function by cotransplantation of human mesenchymal stem cells and fetal cardiomyocytes in postinfarcted pigs. *Ann Thorac* 2002; 74: 1568-75.
44. Rajnoch C, Chachques JC, Berrebi A, Bruneval P, Benoit MO, Carpentier A. Cellular therapy reverses myocardial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 871-8.
45. Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357 : 279-80.
46. Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA, et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1919-25.
47. Iba O, Matsubara H, Nozawa Y, et al. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. *Circulation* 2002; 106: 2019-25.
48. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-18.
49. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361: 45-6.