

Miyokard infarktüsü sonrası intrakoroner kök hücre implantasyonu-vaka bildirimi

Intracoronary stem cell implantation during post myocardial infarction period - a case report

Dr. Yılmaz Nişancı, Dr. Ayhan Olcay, Dr. Berrin Umman, Dr. Murat Sezer, Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşişik, Biol. Nuray Gürses*, Dr. Ayşe Mudun**, Dr. Handan Tokmak**, Dr. Deniz Sargin**

*İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, *İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, **Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul*

Giriş

Akut miyokard infarktüsünde erken müdahale ile miyokard hasarı en aza indirilebilmekte fakat erken müdahale edilemeyen hastalarda sol ventrikül kavite genişlemesi ve kalp yetersizliği önemli bir problem oluşturmaktadır (1). Miyokard infarktüsü sonrası revaskülarizasyon, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, beta-bloker tedavileri hastaların sağ kalımlarını uzatmakta, fakat oluşan miyokardiyal hasarı geri çevirememektedir. Deneysel hayvan çalışmalarında kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin kardiyak miyositleri rejenere edebildiği ve iskemik miyokardın revaskülarizasyonunu artırabildiği gösterildikten sonra (2-3), Strauer ve ark.ları (4) miyokard infarktüsü sonrası kemik iliğinden alınan kök hücrelerin intrakoroner implantasyonunu ilk kez bir insanda gerçekleştirdi. Strauer'in ilk vakasından sonra farklı gruplar tarafından kök hücreler miyokarda endokardiyal ve epikardiyal yollar ile verildi ve değişen oranlarda faydalar rapor edildi (5,6). Kök hücre tedavileri miyokard dokusunda revaskülarizasyonu artırmaları ve belli oranlarda miyokardiyal rejenerasyonu gerçekleştirebilmeleri nedeni ile büyük umut vaad etmekte ve tıbbın kardiyoloji dışındaki alanlarında da "regenerative medicine" kavramını gündeme getirmektedir. Bu vakada miyokard infarktüsü sonrası hematopoetik kök hücre tedavisi uyguladığımız bir hasta ve kök hücre tedavisinin uygulama ve etkinliğinin değerlendirilmesini tartışmaktayız.

Vaka Sunumu

Daha önce kardiyak yakınması olmayan 60 yaşındaki bir erkek üç gün önce kısa sürüp geçen ve bir gün önce iki saat süren göğüs ağrısı nedeni ile acil servise başvurmuş. Elektrokardiyografide (EKG) V1-V4 arası R kaybı ve ST elevasyonu saptanmış (Şekil 1).

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde glukoz 82 mg/dl, BUN 16 mg/dl, kreatinin 0.8 mg/dl, Na 141 mmol/l, K 5.1 mmol/l, lökosit 7.6 103/ml hemoglobin 16.1 g/dl, hematokrit % 49.2, trombosit 221 103/ml, aspartat aminotransferaz 302 U/L, alanin aminot-

ransferaz 55 U/L, kreatin kinaz 1518 U/L, kreatin fosfokinaz MB fraksiyonu 164 U/L, laktat dehidrogenaz 2088 U/L, troponin T 4.18 ng/ml saptandı. Fizik muayenesinde tansiyon arteryel 110/70 mmHg, nabız dakika sayısı 86, akciğer muayenesi normal, kardiyak oskültasyonu normal bulunmuştu. Hikayesinde ankilozan spondilit, propylthiourasil ile kontrol altında olan multinodüler guatr, 50 paket yıl sigara içimi dışında bir özellik yoktu. Koroner yoğun bakım ünitesine alınan hastaya miyokard infarktüsünün subakut döneminde olduğu, göğüs ağrısı bulunmadığı ve hemodinamisi stabil olduğu için trombolitik tedavi veya invazif girişim uygulanmadı. Heparin, aspirin, nitrat, beta-bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi altında durumu stabil seyreden hastanın elektif şartlarda yapılan koroner anjiyografisinde sol ana koroner arter normal, sol inen arter ortasından total tıkalı ve antegrad kollateraller ile TIMI I dolmakta, sirkumfleks arter proksimalinde %50 darlık ve sağ koroner arter normal saptandı (Şekil 2). Aynı seansa ön inen arterdeki total oklüzyonuna koroner anjiyoplasti ve stent uygulanarak tam açıklık sağlandı.

Yapılan ekokardiyografisinde septum ve apikal bölge akinetik, anterior bölge ciddi hipokinetik, "area-length" (ARL) yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu %35 bulundu. Daha önce etik kurul kararı alınmış bir çalışmanın parçası olarak hastadan bilgilendirilmiş onay alındıktan sonra hastaya intrakoroner hematopoetik kök hücre uygulanmasına karar verildi. Lokal anestezi ve 2 mg midazolam ile sedatize edilen hastada iliak kanattan dört ayrı ponksiyonla 40 cc kemik iliği alındı ve Strauer'in (4) tarif ettiği protokol modifiye edilerek kök hücreleri içeren mononükleer hücre ayırımı yapıldı. Ayırıştırılan mononükleer hücreler 24 saat süreyle "Teflon" (Origen-Permalife) torba içinde kültür için inkübatöre kondu. Kök hücre implantasyonu öncesinde hastadaki miyokardiyal hasarı belirlemek ve kantite etmek için kök hücre implantasyonu öncesinde istirahat halinde Tc MIBI ile perfüzyon SPECT yapıldı ve "Bull's eye" yöntemi ile miyokardiyal infarktüsün alanı belirlendi.

Miyokard infarktüsü sonrası 7. günde hasta kateterizasyon laboratuvarına intrakoroner kök hücre implantasyonu için alındı. İşlem öncesi 5000U heparin ve 2 gr sefazolin IV olarak yapıldı. Yapılan kontrol koroner anjiyografide daha önce stent

konan ön inen arterin açık olduğu ve akımının normal olduğu saptandı. Sol ön inen artere 0.014 inch kılavuz tel yerleştirildi ve ağzına 5F sol Judkins kılavuz kateter yerleştirildi. Yirmi dört saat süre ile kültür ortamına konan mononükleer hücreler 14 cc süspansiyon şeklinde injeksiyon için hazırlandı. Hücre süspansiyonu 43x106 adet mononükleer hücre içermekte ve bu hücrelerin 1.849x105 adedi CD 34(+) hücrelerden oluşmakta idi. Mononükleer hücre süspansiyonu aralıklı injeksiyon ile ön inen arter alanına verildi. İnjesiyonlar arasında süspansiyonun geri kaçışını engellemek için kılavuz kateter ağzına 2.5 x 20 mm balon yerleştirilip injeksiyonlar arasında 8 atm 15 saniye süre ile iki kere şişirildi. İşlem sırasında hastanın kısa süreli kendiliğinden gerileyen göğüs ağrısı oldu, aritmi gözlenmedi.

Hasta aritmi açısından takip için iki gün koroner yoğun bakım ünitesinde izlendi ve işlem sonrası üçüncü günde herhangi bir komplikasyon gelişmeden standart tedavi ile taburcu edildi. İşlem sonrası günlük kardiyak enzim takiplerinde bir artış izlenmedi. Hastanın üçüncü ay takibinde yapılan ekokardiyografik incelemesinde ARL ile EF %35'ten %38'e yükseldi. Koroner anjiyografide ön inen arterdeki stent öncesi bölgede yeni bir daralma saptandı ve bu bölgeye ikinci bir stent kondu (Şekil 3).

"Bull's eye" yöntemi ile hastanın üçüncü ayda yapılan istirahat Tc-MIBI sintigrafisi işlem öncesi ile karşılaştırıldı ve infarktüs alanında %50 azalma saptandı (Şekil 4-5).

Yapılan Holter tetkikinde ventriküler aritmiye rastlanmadı ve hasta takip süresi boyunca çarpıntı yakınması bildirmedi. Hasta 6 ve 12. aylarda Tc-MIBI sintigrafisi, ekokardiyografi, gerekli olursa koroner anjiyografi ile takip edilmek üzere medikal tedavisine aynen devam edilerek taburcu edildi.

Tartışma

Kardiyolojide hematopoetik kök hücre ve miyoblastik hücre tedavileri son dönemlerde insanlarda uygulanmaya başlanmış ve artarak devam etmektedir. Yakın dönemlerde yayınlanan çalışmalarda miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve kalp transplantasyonu sonrasında miyositlerin farklı oranlarda rejenerasyon gösterdiği gösterilmiştir (7,8). Miyosit rejenerasyonunun miyokard dokusunda bulunan "miyokardiyal kök hücreler" veya dolaşımdan gelen "periferik kök hücreler" tarafından yapıldığı ileri sürülmektedir Henüz iskemik kalp hastalıklarında uy-

gulama ile sınırlı olmakla birlikte bu hücrelerin in vitro ortamlarda modifiye edilebilme ve implante edildikleri bölgenin ortamını değiştirmek amaçlı kullanılma potansiyeli vardır. Yapılan çalışmalarda hücreler venöz kandan veya kemik iliğinden alınıp kök hücre ayırımı yapılmakta ve farklı sürelerde kültür ortamında tutulup miyokarda implante edilmektedir (5,6,9). Bizim hastamızda venöz kandan alınan hücreler yerine daha az diferansiye olmuş mezenkimal hücrelerin potansiyelinden de yararlanmak için kemik iliği kullanılmıştır. İnsan çalışmaları sınırlı olduğundan en iyi hücre elde etme yolu, hücrelerin hangi tip kültür ortamında tutulacağı, kültür süresinin ne kadar olması gerektiği ve verilmesi gerekli hücre sayısı ile ilgili bilgiler için



Şekil 2. Sirkumfleks arterde %50 darlık ve proksimalden total tıkalı ön inen arter.



Şekil 3. Ön inen arterdeki stent öncesi darlığa ikinci stent yerleştirilmesi.



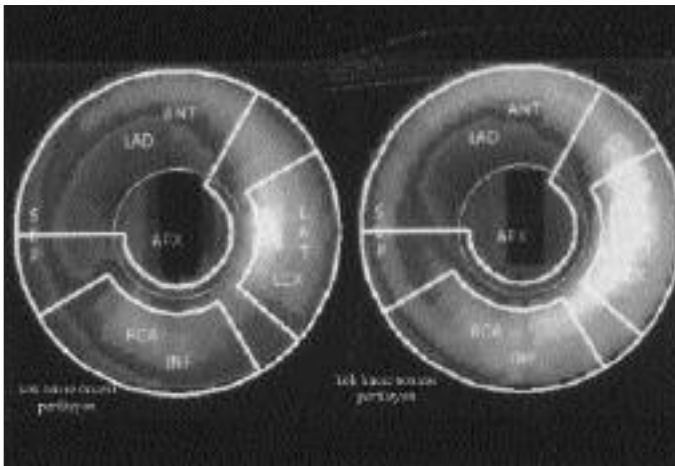
Şekil 1. Hastanın acil serviste çekilen elektrokardiyogramı

daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Miyokard perfüzyonu ve miyosit rejenerasyonundaki düzeltilmeler implante edilen kök hücrelerin sayısı ile direkt ilişkilidir. İmplant edilecek hücreler için bir hücre belirleyicisi bulunabilirse gerekli hücreler koroner yoğun bakımda venöz kandan selektif olarak ayrıştırılabilecek ve birden fazla kemik iliği ponksiyonunun neden olduğu sıkıntı ortadan kaldırılabilir.

Yapılan çalışmalarda kök hücre tedavisinin etkinliği sol ventrikülografi, ekokardiyografi, dobutamin stres ekokardiyografi yanında Talyum, Teknesyum ve PET sintigrafileri ile değerlendirilmiştir. Assmus ve ark.ları (9) çalışmalarında Doppler akım teli kullanmışlar ve 4. aylık takiplerinde hematopoetik kök hücre implante edilen hastaların "coronary flow reserve" (CFR) değerlerinde belirgin artış bulmuşlardır. Hastanın 3. aylık takibinde ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonunda minimal bir artış gözlenmesine rağmen istirahat Tc-MIBI'deki perfüzyonda %50'ye varan artış izlenmiştir. Tc-MIBI'deki belirgin perfüzyon artışının ejeksiyon fraksiyonu üzerine etkisi 6. ve 12. aylarda ekokardiyografik olarak izlenecektir. Kök hücre ve diğer hücre uygulamalarında her zaman göz önünde bulunması gereken ventriküler aritmiler açısından yapılan 24 saatlik ritm Holter tetkikinde ventriküler taşikardi atağına rastlanmamış olup hastanın çarpıntı şikayeti olmamıştır.

Kemik iliğinden kök hücre alınması ve kültür edilmesi invazif kardiyolojide kullanılan ilaçlar ve aletler ile karşılaştırıldığında düşük maliyetli bir tedavi yöntemidir. Hücre ayırımı ve kültürü hematologlar ile yakın işbirliği içinde kolaylıkla yapılabilmektedir.

Kök hücre ile yapılan çalışmalarda miyoblast implantasyonlarında sık karşılaşılan aritmilerle karşılaşmamıştır. Miyoblast transplantasyonlarının aksine intrakoroner olarak verilen kök hücreler miyokard içinde adacıklar oluşturmak yerine infarktüs alanına daha diffüz dağılabilmektedir. Hastalarda işlem sonrası enfeksiyon ve inflamasyonda bir artış görülmemiştir (9).

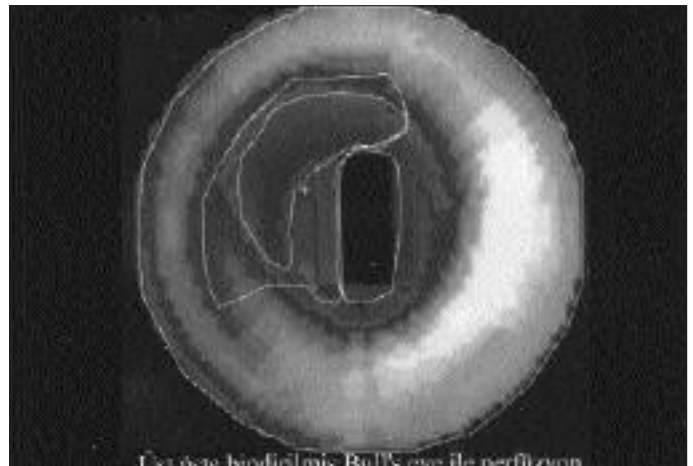


Şekil 4. Kök hücre implantasyonu öncesi ve sonrası Tc-MIBI ile perfüzyonda belirgin artış görülüyor.

Geniş çapta kontrollü insan çalışmalarının olmaması, verilecek hücre tipi, hücre miktarı, hücrelerin miyokard infarktüsü sonrası kaçınıcı günde verilmesinin en fazla fayda sağlayacağı gibi problemler nedeni ile bu çalışmalar kontrollü bir şekilde daha geniş sayılarda yapılmalı ve konu netleştirilmelidir. Yaygın miyokard infarktüsü geçirmiş ve erken dönemde müdahale edilememiş hastalarda, hematoloji ve nükleer tıp bölümleri ile koordine olarak intrakoroner kök hücre uygulaması bir tedavi seçeneği olarak gelecekte umut vaat etmektedir.

Kaynaklar

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
2. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 10344-9.
3. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.
4. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch med Wochenschr* 2001; 126: 932-8.
5. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003; 361:45-6.
6. Tse HF, Kwong YL, Chan JKF, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003; 361: 47-9.
7. Kajstura J, Leri A, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, Anversa P. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8801-5.
8. Laflamme MA, Myerson D, Saffitz JE, Murry CE. Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. *Circulation Research* 2002; 90: 634-40.
9. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106: 3009-17.



Şekil 5. Kök hücre implantasyonu öncesi ve sonrası "Bull's eye" perfüzyon alanları üst üste bindirilmiş ve iki alan arasında %50 fark bulunmuştu