



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI NO-
REFLOW FENOMENİ GELİŞİMİ ÜZERİNE
KLOPİDOGREL İLE TİKAGRELORUN ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emrah YEŞİL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet Necdet AKKUŞ

MERSİN-2016



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI NO-
REFLOW FENOMENİ GELİŞİMİ ÜZERİNE
KLOPİDOGREL İLE TİKAGRELORUN ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emrah YEŞİL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet Necdet AKKUŞ

MERSİN-2016

TEŐEKKÜRLER

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimimdeki katkılarından dolayı değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Ahmet ÇAMSARI, Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN, Prof. Dr.Veli Gökhan CİN, Prof. Dr. Oben DÖVEN, Prof. Dr. Dilek ÇİÇEK YILMAZ, Prof. Dr.Mehmet Necdet AKKUŞ, Doç. Dr. Ahmet ÇELİK 'e

Tezimin oluşmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Necdet AKKUŞ 'a istatiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet ÇELİK'e

Birlikte uyum içinde çalıştığımız, tecrübeleriyle ve bilgileriyle bana yardımcı olan değerli uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji hemşirelerine ve diğer sağlık personellerine,

Asistanlığım süresince desteklerini eksik etmeyen sevgili aileme ve biricik eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr.Emrah YEŞİL

İÇİNDEKİLER

ÖZET	6
ABSTRACT	8
GİRİŞ VE AMAÇ	10
GENEL BİLGİLER	12
ATEROSKLEROZ EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	12
ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ	13
AKUT KORONER SENDROM	16
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANIMI	18
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ EVRESEL SINIFLAMASI	20
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANI YÖNTEMLERİ	21
ST-SEGMENT ELEVASYONSUZ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ BELİRLEMESİ RİSK VE TEDAVİ YÖNTEMİ	24
ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ	28
MİYOKARDİYAL REPERFÜZYON	34
NO-REFLOW FENOMENİ	35

AKUT KORONER SENDROMLAR VE ADP RESEPTÖR BLOKAJI	42
KLOPİDOGREL	42
TİKAGRELOR	43
GEREÇ VE YÖNTEM	45
BULGULAR	48
TARTIŞMA	57
SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR	65
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	83
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	84
TABLolar DİZİNİ	85

ÖZET

No-reflow fenomeni oklüde olan epikardiyal arterin açıklığının yeniden sağlanmasından sonra miyokardiyumun bir bölümündeki perfüzyon yetersizliğidir. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda perkütan koroner girişim sırasında gelişebilen no-reflow, miyokard reperfüzyonunu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Bu klinik tabloda no-reflow fenomenine esas olarak distal trombüsün artmış birikiminden kaynaklanan mikrovasküler spazm ve trombüs mikroembolileri neden olmaktadır. Miyokard infarktüsülü hastalarda trombüs formasyonunu engellemek için aspirin tedavisine ek olarak klopidogrel veya tikagrelor gibi ikinci bir antiagregan ilacı kapsayan ikili antiplatelet tedavi uygulanması standarttır. Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada perkütan koroner girişim uygulanan akut miyokard infarktüsülü hastalarda önyüklemede kullanılan tikagrelorun klopidogrelle karşı no-reflow fenomeni gelişmesi üzerine olan etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Tek merkezli ve retrospektif çalışmamıza kliniğimizde akut miyokard infarktüsü tanısıyla, perkütan koroner girişim uygulanmış iki yüz hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve tıbbi hikayesi hastane arşivine kayıtlı hasta dosyalarından edinildi. Koroner anjiyografiler DICOM formatında kayıtlı kompakt disklerde incelendi. Perkütan koroner girişim öncesi verilen antiplatelet rejimine göre hastalar klopidogrel veya tikagrelor grupları şeklinde ikiye ayrıldı. No-reflow fenomeni kriteri olarak işlem sonrası TIMI < 3 veya TIMI akımı 3 ise, miyokardiyal boyanma (blush) indeksi 0 veya 1 veya işlem sonrası 4 saat içinde ST rezolüsyonu < %70 olarak tanımlandı. No-reflow gelişenler ve normal akım sağlananlar arasında belirtilen parametrelerdeki farkın anlamlılığı ve tikagrelorla klopidogrelin no-reflow fenomeni üzerine olan etkisi değerlendirildi.

Klopidogrel ve tikagrelor gruplarının yaş ortalaması sırasıyla $61,6 \pm 12,8$ ve $58,35 \pm 11,6$ idi. Gruplar arasında bazal karakteristik özellikler ve koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından, miyokard infarktüsü tipi hariç [tikagrelor grubunda ST elevasyonlu miyokard infarktüsülü hasta sayısı daha yüksekti ($p=0,0013$)] fark yoktu. No-reflow gelişen grupta yaş ($p=0,016$), aspartat aminotransferaz ($p=0,005$), C-reaktif protein ($p<0,001$), pik CK-MB ($p=0,031$)

seviyeleri, diyabetes mellitus oranı (p=0,004), ortalama stent uzunluğu (p= 0,049), uygulanan stent sayısı (p= 0,008), ST elevasyonlu miyokard infarktüsli hasta sayısı (p=0,013) ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu hasta sayısı (p=0,021) anlamlı olarak yüksek bulundu. Klopidoğrel grubu ile karşılaştırıldığında tikagrelor grubunda no-reflow fenomeni gelişme oranı anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla %42, %19 p=0.001). Bu düşüklük yaş, diyabetes mellitus, plazma aspartat aminotransferaz ve C-reaktif protein seviyeleri, yerleştirilmiş stent sayısı ve miyokard infarktüsü tipini de kapsayan diğler bağımsız değışkenlerden bağımsızdı. (Odds değıeri = 0,228, %95 güvenlik aralığı= 0,102-0,512, p<0,001)

Yaptığımız çalışmada tikagrelorun akut miyokard infarktüsü ile gelen ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda no-reflow gelişme oranını azaltmada klopidoğrelden daha üstün olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: tikagrelor, klopidoğrel, no-reflow

ABSTRACT

A COMPARISON OF THE EFFECTS OF TICAGRELOR AND CLOPIDOGREL ON DEVELOPMENT OF NO-REFLOW PHENOMENON AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

The no-reflow phenomenon is the inability to perfuse a portion of the myocardium after re-establishment of patency of a previously occluded epicardial artery. This phenomenon is one of the most important factors that influence myocardial reperfusion during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction (AMI). In this clinical setting, the no-reflow phenomenon is essentially caused by microembolism from the occlusive thrombus and microvascular spasm based on an increased load of distal thrombus. The concept of dual antiplatelet therapy including aspirin and a second antiaggregant agent, such as clopidogrel or ticagrelor, has been the standard of care to patients with AMI to prevent thrombus formation. In the light of this information, in this study, we aimed to compare the effect of loading of clopidogrel and loading of ticagrelor on myocardial no-reflow during percutaneous coronary intervention in patients with AMI.

Two-hundred patients with AMI who underwent percutaneous coronary intervention were included in this single centre and retrospective study. Data concerning medical history and demographic information were obtained from the files kept in our hospital's archive. Coronary angiographies were examined in the compact discs recorded in the DICOM format. Patients were divided into two groups according to the antiplatelet regimen (clopidogrel or ticagrelor) that has been loaded before percutaneous coronary intervention. The criterion for the no-reflow phenomenon was defined as a myocardial blush index of 0 or 1, if the TIMI flow is <3 or 3 after the treatment, or an ST resolution of <70% after the treatment. The significance of the difference in the specified parameters, and the influence of ticagrelor and clopidogrel on no-reflow were assessed between developed no-reflow and normal flow was provided.

Mean age were 61.6 ± 12.8 years and 58.35 ± 11.6 years in the clopidogrel and ticagrelor groups, respectively. There was no significant difference between the groups in terms of basic characteristics and the coronary artery disease risk factors, except for the number of patients with ST-segment elevation myocardial infarction was significantly higher in the ticagrelor group compared with the clopidogrel group ($p=0.013$). Age ($p=0.016$), aspartate aminotransferase levels ($p=0.005$), C-reactive protein levels ($p<0.001$) and peak CK-MB levels ($p=0.031$), presence rate of diabetes mellitus ($p=0.004$), the mean stent length ($p=0.049$), the mean number of stents implanted per patient ($p=0.008$), number of patients with STEMI ($p=0.013$) and lowness of left ventricular ejection fraction ($p=0.021$) was significantly higher in the no-reflow phenomenon group. The no-reflow phenomenon development rate was significantly lower in the ticagrelor group compared with the clopidogrel group (19% vs. 42%, $p=0.001$). This reduction was independent of other independent variables, including age and the presence of diabetes mellitus, the plasma level of aspartate aminotransferase, C-reactive protein, the number of coronary stents implanted and the type of myocardial infarction (Odds ratio=0.228, 95% confidence intervals=0.102-0.512, $p<0.001$)

In our study, it is seen that ticagrelor is superior than clopidogrel in reduction of the development rate of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention in patients with AMI.

Keywords: ticagrelor, clopidogrel, no-reflow

GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasını tutan, medya ve adventisya tabakalarını da etkileyebilen, esas olarak endotel disfonksiyonuyla başlayan kronik inflamatuvar-fibroproliferatif karakterde vasküler bir hastalıktır¹. Ateroskleroz zemininde gelişen iskemik kalp hastalıkları dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ölüm nedenidir. Türkiye’de ulusal düzeyde %21,7 ve tüm yaş gruplarında kadınlarda % 22,9 ve erkeklerde % 20,7 ile birinci ölüm nedeni iskemik kalp hastalığıdır. İskemik kalp hastalıkları kentsel kırsal ve bölgesel dağılımda toplamda ve her iki cinsiyette birincil ölüm nedenidir¹. İskemik kalp hastalıklarının en önemli bölümünü oluşturan akut koroner sendromlara (AKS) invazif girişimlerin artması, beraberinde yeni sorunları da getirmiştir.

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sonrası antegrad koroner akımın sağlanması miyokardiyal nekrozu sınırlar. Bununla birlikte bazı çalışmalarda epikardiyal koroner arterde normal akımın sağlanmasına rağmen sol ventrikülde beklenen fonksiyonel iyileşmenin olmadığı gösterilmiştir². AMİ 'de uygulanan reperfüzyon tedavileri sonrasında koroner akımın yeniden sağlanması her zaman tehdit altındaki miyokard bölgesinde doku düzeyinde yeterli bir perfüzyon sağlandığı anlamına gelmez. Miyosit düzeyinde yeterli perfüzyon sağlanamaması miyosit hasarının geri dönüşümsüz hale gelmesi ile sonuçlanır. Anjiyografik olarak diseksiyon, trombüs, spazm veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi [TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 0-1] “no-reflow” olarak kabul edilirken akımda daha az bozulma (TIMI 2) genellikle yavaş akım olarak tanımlanır³. Fakat anjiyografide yavaş akımın bile olmadığı durumlarda da mikrovasküler düzeyde “no-reflow” gözlenebilir⁴. Bu nedenle AMİ reperfüzyon tedavisinde dikkat edilmesi gereken ve önemi her geçen gün artan nokta, mikrovasküler perfüzyonun sağlanmasıdır⁵⁻⁶.

No-reflow fenomeninde hücre şişmesi ve trombosit plaklarına bağlı intraluminal protrizyonlar sorumlu tutulsa da⁷⁻⁸ AMİ 'de, no-reflow fenomenine esas olarak artmış distal trombüs yüküne bağlı mikroemboli veya mikrovasküler

spazm neden olmaktadır⁹⁻¹⁰. Mikrovasküler yapının bozulmasında endotelde ödem, trombosit agregasyonu, hızlı miyosit ödemi sonucu damarın kompresyonu sorumlu tutulmaktadır⁷. Tehdit altındaki dokuda mikrovasküler direnç artışı, trombosit kümelenmesi, fibrin embolileri, endotel hasarı ve vazospazm diğer olası nedenlerdir.

Anjiyografik “no-reflow” fenomeni bağımsız morbidite ve mortalite belirleyicisidir¹¹. AMİ sonrası “no-reflow” gelişen hastalarda, tehlikeli aritmi, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak ölüm, akım sağlananlara oranla daha fazla görülmektedir¹². Bu nedendir ki AMİ’nde sık rastlanan bir komplikasyon olarak ortaya çıkan “no-reflow” fenomenini tedavi etmenin zorunluluğu iyi bilinmelidir. No-reflow ‘u önlemede en iyi tedavi infarktten sorumlu arterin en kısa sürede açılması, etkin anti iskemik tedavi ile oksijen ihtiyacının azaltılması ve uygun antiplatelet tedavi ile trombüsün distal embolizasyonun önlenmesidir¹³.

Stent trombozunu da içeren tekrarlayan koroner olaylar, koroner iskeminin tedavisinde etkin bir yöntem olan perkütan koroner girişim (PKG) ile stent implantasyonunun ciddi bir komplikasyonu olmayı sürdürmektedir ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir¹⁴⁻¹⁶. Tekrarlayan iskemik olayları önlemek için intrakoroner stent implante edilen hastaların tedavilerinde asetilsalisilik asite ikincil antiplatelet tedavi olarak bir adenozin difosfat (ADP) reseptör inhibitörü olan klopidogrel rutin bir şekilde eklenmektedir¹⁷. PKG sonrası kardiyovasküler olayların önlenmesinde aspirin tedavisine klopidogrel eklemenin klinik faydaları defalarca kez gösterilmiştir¹⁸⁻²⁰. Tikagrelor siklopentilriazolopirimidinler olarak adlandırılan yeni bir ADP reseptör antagonistidir²¹. Klopidogrelle kıyasla tikagrelor daha yüksek dereceli trombosit inhibisyonu gösterir, trombosit agregasyonunun maksimum inhibisyonuna daha hızlı erişir ve trombosit agregasyonunu daha tutarlı inhibe eder²¹⁻²³.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda, akut miyokard infarktüsü tanısı alarak tikagrelor veya klopidogrel yüklemesi sonrası perkütan girişim uygulanan hastaların elektrokardiyografik (EKG) ve anjiyografik verileri ışığında miyokardiyal reperfüzyonu değerlendirmeyi ve tikagrelor ile klopidogrel’in “no-reflow” fenomeni gelişmesi üzerine olan etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını fokal olarak tutan fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır²⁴. Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp, tüm yaşam boyunca ilerleme göstermektedir. En önemli komplikasyonları miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümdür. Aterosklerozun büyüme hızı tahmin edilememektedir. Her insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz olduğu etkenler, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Mevcut risk faktörlerine rağmen aterosklerotik sürecin klinik yansımalarının oluşabilmesi için uzun yıllara ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz Epidemiyolojisi

İnvaziv, non-invaziv tedavide yaşanan gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle insanlar ölmeye devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2011 yılı itibariyle kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler tüm dünyada tanısı konulmuş olan en sık ölüm sebebinin oluşturmaktadır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle hayatını kaybetmektedir¹.

Ateroskleroz Risk faktörleri

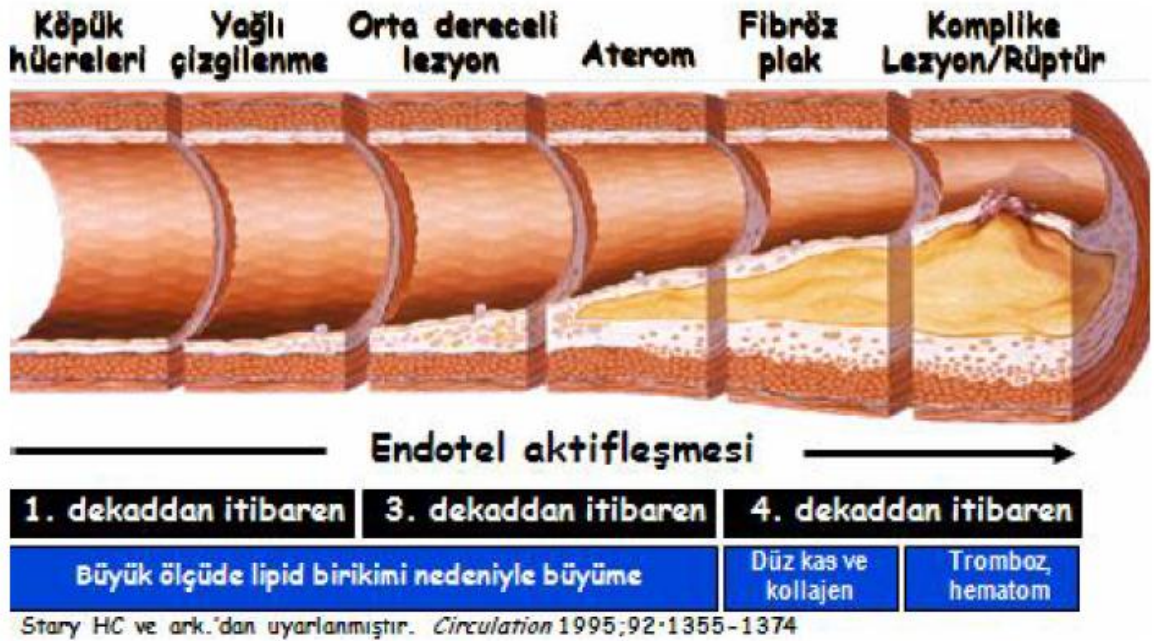
Tablo1. Ateroskleroz risk faktörleri

Ateroskleroz Risk Faktörleri	
Sabit Faktörler	Modifiye Edilebilen
Yaş	Sigara
Aile hikayesi	Hipertansiyon
Etnik köken	Dislipidemi
Cinsiyet	Diyabetes mellitus
	Obezite
	Sedanter yaşam
	Mental stres

Klasik risk faktörlerine ilaveten; endotel disfonksiyonu, lipoprotein (a), homosistein ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksekliği yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler. Koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için modifiye edilebilen risk faktörlerinden uzak durulmalı ve mümkün olduğunca sedanter yaşam ve stresli ortamlardan uzaklaşılması gerekmektedir²⁵.

Ateroskleroz Patogenezi

Son çalışmalar, endotelyal disfonksiyonun ateroskleroz temelinde rol oynadığını ve inflamasyonun, aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu göstermiştir. Bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; endotel, inflamatuvar ve düz kas hücreleridir²⁶⁻²⁷.



Şekil 1. Ateroskleroz Gelişimi.

Duyarlı plağın rüptürü (%75) veya erozyonu (%25) sonucu Akut Koroner Sendrom gelişir. Bu plakların; lipit içeriği fazla, düz kas hücresi az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktasından-omuz bölgesi) yırtılırlar

Hassas plakların histopatolojik özellikleri²⁸⁻³⁰ ;

1. Büyük ve frajil lipid çekirdek (plağın %40'dan büyük)
2. Kollajenden fakir, ince fibröz başlık
3. Makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin artmış olması
4. Düz kas hücrelerinin az olması, azalmış kollajen sentezi
5. Artmış matriks yıkımı (artmış MMP aktivitesi, düşük doku MP inhibitör aktivitesi)
6. Pozitif remodeling, neovaskülarizasyon, adventisyal inflamasyon

Normal bir damarda tunika adventisya ve tunika medyanın eksternal elastik laminaya komşu bölümü vasa vasorumlar aracılığıyla beslenirken, endotel ve tunika medyanın internal elastik laminaya komşu kısmı damar lümeninden difüzyonla beslenir. Aterosklerotik damar duvarındaki kalınlaşmalar difüzyon mesafesini artırır. Difüzyonun bozulması nedeniyle oluşan hipoksiye sekonder büyüme faktörleri salınarak yeni damar gelişimi tetiklenir. Oluşan bu yeni damarlar iyi gelişmemiş, kanamaya ve sızdırmaya müsait damarlardır. Bu olaya plak neovaskülarizasyonu adı verilir. Neovaskülarizasyon, aterom plağının hızlı büyümesine ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Aterosklerozun ilerlemesi esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoz plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminin azalmasına dolayısıyla fibröz başlığın zayıflamasına, endotel hücrelerinin ölümü ise plak erozyonuna neden olur²⁸⁻³⁰.

Aterotromboz Fazları: American Heart Association (AHA) vasküler lezyonlar komitesi, ateroskleroz gelişim sürecini klinik ve histopatolojik olarak 5 faza ayırmıştır. Histopatolojik gelişim olarak plakların 6 tipi bulunmaktadır(Şekil 6). Tip 5 plaklar ise kendi içinde 3 gruba ayrılmıştır³¹⁻³².

Faz 1 (Erken Faz): Tip I-III plakları kapsar. Lezyon küçüktür ve genellikle genç hastalarda izlenir. Lezyon gelişim aşamasındadır. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Hücre dışı lipid çekirdek oluşumu devam etmekte olup fibröz kapsül tam gelişmemiştir.

Faz 2 (İleri Faz): Tip IV-Va lezyonları kapsar. Ateromatöz plak tam olarak gelişmiştir. Genellikle hemodinamik olarak anlamlı darlığa yol açmazlar. Ancak inflamasyon derecesi yüksek olup rüptüre meyillidirler.

Faz 3 (Komplike Faz): Tip VI plakları kapsar. Tip VI plaklar tip IV ve Va plakların rüptürü veya erozyonu sonucu oluşur. Tıkayıcı olmayan lümenal trombüs vardır. Bu fazda akut koroner sendrom nadiren gelişir. Daha çok asemptomatik rüptür-iyileşme atakları sonrası hızlı plak büyümesine neden olur.

Faz 4 (Tromboze Faz): Komplike tip VI plakları kapsar. Bu fazda total veya subtotal tıkayıcı trombus vardır ve akut koroner sendrom gelişmesine neden olur. Plak rüptürleri bu dönemde de asemptomatik seyredebilir. Asemptomatik rüptürler faz 3'te olduğu gibi faz 5'e ilerleyebilir.

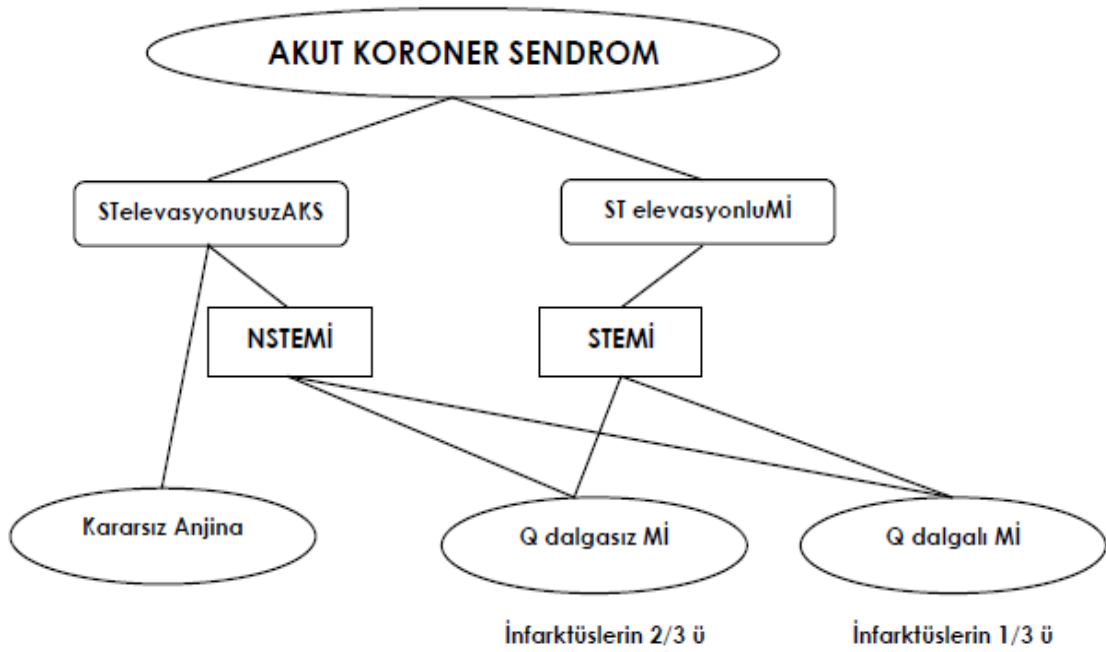
Faz 5 (Kronik Total Oklüzyon): Tip Vb-Vc lezyonları kapsar. Lezyonlar genellikle fibrotik veya kalsifiktir. Aterotrombozun son evresi olan kronik total oklüzyonu oluşturur. Kollateral gelişimi genellikle vardır.

Tablo 2. Aterosklerotik Plak Tipleri

Aterosklerotik Plak Tipleri	
Lezyon tipi	
I	Başlangıç lezyonu; izole makrofajlar, yer yer köpük hücreleri
II	Yağlı çizgilenme; artmış makrofajlar ve köpük hücreleri yer yer düz kas hücresi ve hücre dışı lipid
III	Preaterom; tip II değişikliklere ilaveten hücre dışı lipid havuzları, artmış düz kas hücresi ve fibriller
IV	Aterom; Büyük lipid çekirdek, artmış lipidle dolu makrofaj, fibröz kılıf oluşumu tamamlanmamış
Va	Fibroaterom; olgun aterom
Vb	Kalsifiye aterom; ileri derecede kalsifiye lezyonlar
Vc	Fibrotik aterom; Sert fibrotik lezyonlar
VI	Komprike plaklar; Rüptür, tromboz, intraplak hemoraji/erozyon/ülserasyon + trombüs

AKUT KORONER SENDROMLAR

AKS terimi, miyosit nekroz bulgusu olmayan tipik göğüs ağrısından ST elevasyonlu miyokard infarktüne kadar uzanan klinik olayları kapsar. Koroner arterlerde plak rüptürü, embolizasyon, değişik derecelerdeki koroner arter daralmaları sonucu bozulmuş miyokard hücre perfüzyonunu ile kendisini gösterir. Klinik bulgular etkilenen miyokard dokusunun genişliğine göre değişir. Klinik tablo biyokimyasal ve EKG değerlendirme ile sınıflandırılır. Akut koroner sendromlar kararsız anjina ve akut miyokard infarktüsü (AMİ) olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir³³.



Şekil 2. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21:1502–1513

*STEMİ: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, NSTEMİ:Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

Kararsız anjina ve akut Mİ farklılıklar gösteren iki tablodur. Kararsız anjina tablosu çok kesin sınırlarla tanımlanamazken akut Mİ spesifik bir tanıya sahiptir. Kararsız anjinada ağrının yoğunluk ve frekansındaki çeşitlilik sınıflamada yol göstericidir³⁴. Klinik bir sınıflamaya göre istirahat ağrısı, yeni başlayan ağrı ve şiddeti artan ağrı olmak üzere 3 majör başvuru şekli vardır.

Braunwald'ın da anjina şiddeti, klinik durum, EKG değişiklikleri ve antianginal tedavi yoğunluğuna dayanan daha detaylı bir sınıflama şeması vardır³⁵.

Buna göre yeni başlayan veya sıklığı artan egzersiz anjinası olan hastalar Sınıf I, istirahat ağrısı olup son 48 saat içinde tekrar etmeyen hastalar (subakut) Sınıf II, son 48 saat de (akut) istirahat ağrısı olanlar Sınıf III olarak değerlendirilir. Tetikleyici sebeblere göre de Tip A (sekonder) anemi, ateş, hipoksi gibi kalp dışı sebepler, Tip B (primer) koroner arter daralmasına bağlı, Tip C (postinfarktüs) infarktüs sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina olarak sınıflandırılır. Antianjinal tedavi yoğunluğuna göre de; 1 tedavisiz, 2 oral tedavi, 3 yoğun tedavi (IV nitrat gibi) olarak alt sınıflara ayrılır.

Tablo 3. Braunwald Kararsız Angina Sınıflaması

Semptom şiddetine göre	
I.	Egzersiz ile semptom
II.	Subakut istirahat ağrısı (2-30 günler arası)
III.	Akut istirahat ağrısı (son 2 gün içinde)
Tetikleyici faktöre göre	
A.	Sekonder
B.	Primer
C.	Postinfarktüs
Tedavinin yoğunluğuna göre	
1.	Tedavisiz
2.	Genel anjinal tedavi
3.	Maksimal tedavi

AMI elektrokardiyografik kriterlere göre ST-segment elevasyonu olmayan (NSTEMİ) ve ST-segment elevasyonu olan (STEMİ) veya daha eski bir

tanımlama olarak Q dalgalı ve Q dalgasız miyokard infarktüsü olarak sınıflanabilir.

Akut STEMI ardışık 2 veya daha fazla derivasyonda 0,1 mV veya daha fazla ST-segment elevasyonu olması olarak tanımlanır. Yeni gelişen sol dal bloğu ve posterior Mİ (V1, V2 de 0,1mV 'dan fazla ST depresyonu) bu tanımın istisnalarıdır. STEMI hastalarında majör epikardiyal koroner arterlerde tam ya da tama yakın tıkanma olup miyokard tehlike altındadır ve acil miyokardiyal reperfüzyon tedavisi gerekmektedir (Tromboliz veya perkütan girişim). Zamanında reperfüzyon tedavisinin yapılamaması Q dalgası oluşumu ile sonuçlanır. Diğer taraftan NSTEMİ, miyosit nekrozu (artmış troponin veya kreatin kinaz MB) olmasına rağmen ST-elevasyonu olmamasıdır³⁶⁻³⁷.

Üçüncü Evrensel Miyokard İnfarktüsü tanımına göre; AMİ, akut miyokart iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokart nekrozu kanıtları varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında aşağıdaki kriterlerden herhangi biri Mİ tanısını karşılar³⁸:

1) Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değer 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması ile birlikte, biyobelirteç değerlerinde [tercihen kardiyak troponin (kTn)] yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- ◆ İskemi belirtileri.
- ◆ Yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST-segmenti-T dalgası (ST-T) değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu (SoDB).
- ◆ EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi.
- ◆ Yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması.
- ◆ Anjiyografi veya otopside intrakoronar trombüs belirlenmesi.

2) Kardiyak biyobelirteçler ölçümeden veya biyobelirteç değerleri yükselmeden gerçekleşen, miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte kardiyak ölüm.

3)PKG ilişkili Mİ, bazal kTn seviyesi normal ($\leq 99.$ persantil ÜRS) olan hastalarda kTn değerinin (keyfi olarak tanımlanan) $> 5 \times 99.$ persantil ÜRS' ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit veya düşmekte olan hastalarda kTn değerinde $> \% 20$ artış olarak tanımlanır. Ek olarak,

(I) miyokard iskemisi düşündüren belirtiler veya

(II) yeni iskemik EKG değişiklikleri veya

(III) işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiyografik bulgular, veya

(IV) yeni canlı miyokard kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtları gerekmektedir.

4)Stent trombozu ile ilişkili Mİ, kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değer $> 99.$ persantil ÜRS üstünde olması ile birlikte artış/veya düşüş gözlenmesi ve miyokard iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopside tespiti olarak tanımlanır.

5)Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili Mİ, bazal kTn değerleri normal ($\leq 99.$ persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin (keyfi olarak belirlenmiş) $> 10 \times 99.$ persantil ÜRS kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Ek olarak,

(I) yeni patolojik Q dalgaları veya SoDB, veya

(II) anjiyografik olarak belirlenen yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığı,

(III) yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.

Geçirilmiş miyokard infarktüsü için kriterler

Aşağıdakilerden kriterlerden herhangi biri geçirilmiş Mİ tanısını karşılar³⁸:

- iskemik olmayan nedenlerin yokluğunda, belirtiler olsun olmasın, patolojik Q dalgaları.

• İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda incelmış ve kasılma kusuru olan bölgesel canlı miyokard kaybının görüntüleme ile kanıtları.

• Geçirilmiş MI' nin patolojik bulguları.

Miyokard İnfarktüsünün evrensel sınıflaması

Tip 1: Spontan miyokard infarktüsü Bir veya daha fazla koroner arterde miyokard kan akımının azalması ya da distal trombosit embolisine yol açarak miyosit nekrozuna neden olan lümen içi trombüs oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili spontan miyokard infarktüsü. Hastanın altta yatan ciddi koroner arter hastalığı (KAH) olabilir, ancak bazı olgularda KAH tıkaçıcı değildir veya yoktur.

Tip 2: İskemik bir dengesizliğe bağlı miyokard infarktüsü: KAH dışında bir durumun miyokard da oksijen sunum ve/veya ihtiyaç dengesizliğine neden olduğu nekrozlu miyokard hasarı, örneğin koroner endotel işlev bozukluğu, koroner arter spazmı, koroner emboli, taşı/bradi-aritmi, anemi, solunum yetersizliği, hipotansiyon ve SoVH ile birlikte olsun olmasının hipertansiyon gibi durumlar

Tip 3: Biyobelirteç değerleri olmadan ölümle sonuçlanan miyokard infarktüsü: Biyobelirteçler için kan örnekleri alınmadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden veya nadir olgularda hiç toplanmadan önce miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölüm.

Tip 4a: Perkütan koroner girişim (PKG) ilişkili miyokard infarktüsü: PKG ile ilişkili miyokard infarktüsü, keyfi olarak bazal kTn seviyesi normal ($\leq 99.$ persantil ÜRS) olan hastalarda, kTn'in $>5 \times 99.$ persantil ÜRS' ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit ya da düşmekte ise kTn değerinde >20 artış şeklinde tanımlanır. Ek olarak

(I) miyokard iskemisi düşündüren belirtiler, ya da

(II) yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni SoDB, ya da

(III)majör koroner arterlerden birinde veya bir yan dalda anjiyografik damar açıklığı kaybı veya ısrarcı yavaş akım veya no-flow veya embolizasyon, ya da

(IV)yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.

Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü: Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarktüsü, miyokard iskemisi ve kTn değerlerinde en az bir ölçümün > 99. persantil ÜRS olup, yükselme ve/veya düşme gözlenmesi durumunda anjiyografi veya otopsi ile tespit edilir.

Tip 5: Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili miyokard enfarktüsü: KABG ile ilişkili miyokard infarktüsü, keyfi olarak, bazal kTn değerleri normal (≤ 99 . persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin >10 x 99. persantil ÜRS kadar yükselmesi şeklinde tanımlanır. Ek olarak,

(I) yeni patolojik Q dalgaları veya yeni SoDB, ya da

(II)yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığının anjiyografik olarak belgelenmesi, ya da

(III)yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı ³⁸.

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANI YÖNTEMLERİ

AKS demografisi temelde ateroskleroz risk faktörlerini yansıtır. Hastaların çoğu 50-70 yaş arasındadır ve kararsız anjinası olanlar genellikle daha yaşlıdır. 12.142 akut koroner sendrom hastasının bilgilerinin toplandığı GUSTO IIb ³⁹. (the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) çalışmasında STEMİ için ortalama yaş 63 iken NSTEMİ için 66 dır. NSTEMİ için kadın erkek oranı 2:1 iken STEMİ de 3:1 dir. Koroner arter risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperkolestorelemi ve tütün kullanımı AKS hastalarının %30-40'ında varken, diyabet hastaların %15-20'sinde görülmüştür. Diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemisi bulunan hastalarda NSTEMİ daha sık olduğu izlenmiştir.

Klinik Bulgular

En önemli semptom iskemik göğüs ağrısıdır. Miyokard infarktüsün teşhisi genellikle 20 dakika veya daha uzun süren, nitrogliserine cevap vermeyen ciddi göğüs ağrısına dayanır. Ağrı göğüsün merkezinde veya sternumun sol tarafında lokalizedir. Alt çene, omuz, boyun ve kola yayılabilir. Ağrının karakteristiği çok değişkenlik gösterir. Hastalar karşımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu hastalar genel olarak genç (25–40 yaş) veya 75 yaş üzerinde, diyabetik ve bayan hastalardır⁵⁰. Ayrıca hastalar semptom tarif etmeden EKG kayıtlarından tespit edilebilir. Framingham çalışmasında, insanların %30 oranında sessiz Mİ geçirdiği gösterilmiştir.

Elektrokardiyografi

Kullanımı kolay ve maliyetinin düşük olması sebebi ile EKG akut miyokard infarktüsü tanısında önemli bir yöntemdir. Bu nedenle akut göğüs ağrısı ile başvuran her hastanın hemen EKG'si çekilmeli ve 10 dakika içinde bir uzman tarafından değerlendirilmelidir. 12 lead EKG tanı, tedavi ve takipte kullanılan en önemli tetkik aracıdır. Tipik olarak, akut STEMI'de, iki ilişkili derivasyonda J noktasında ölçülen ST-segment yükselmesi, 40 yaş altı erkeklerde ≥ 0.25 mV, 40 yaş üstü erkeklerde ≥ 0.2 mV veya kadınlarda V2-V3 derivasyonlarında ≥ 0.15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda ≥ 0.1 mV [sol ventrikül (SoV) hipertrofisi veya sol dal bloğu (SoDB) yokken] bulunması veya yeni gelişen SoDB varlığıdır. İnferiyor miyokard infarktüsü hastalarında, eşlik eden sağ ventrikül infarktüsünü tespit etmek için sağ göğüs derivasyonların (V3R ve V4R) kaydedilmesi önerilir. Benzer şekilde, V1-V3 derivasyonlarında ST-segment çökmesi, özellikle de terminal T dalga pozitifliği mevcutsa (ST-yükselmesi eşdeğeri) miyokard iskemisini akla getirir ve eşlik eden V7-V9 derivasyonlarındaki ≥ 0.1 mV ST yükselmesi ile doğrulanabilir. NSTEMİ de ise iki ilişkili derivasyonda yeni horizontal veya aşağı doğru $\geq 0,05$ mV ST çökmesi ve/veya R dalgası hakimiyeti veya R/S oranı >1 olan iki ilişkili derivasyonda $\geq 0,1$ mV T dalga tersleşmesi izlenebileceği gibi EKG değişikliğide olmayabilir⁴¹.

Laboratuvar Bulguları

Günümüzde AMİ tanısında laktat dehidrogenaz (LDH),myoglobin, kreatin kinaz (CK) gibi geleneksel ölçümlerin yerine, daha sensitif ve spesifik olan troponin T (TnT), troponin I (TnI), CK-MB ve son yıllarda kullanımı yaygınlaşan yüksek duyarlı kardiyak troponin (hs-cTnT, hs-cTnI)gibi enzimler kullanılmaktadır.

Kreatin kinaz ve CK-MB:

Kreatin kinaz da sitozolik bir enzimdir. 3 izoformu bulunur; CK-BB, CK-MB, CK-MM. Kalpte baskın formu CK-BB'dir; ancak spesifik olan izoformu CK-MB'dir. CKMB, miyokard infarktüsü sonrası 3.-12. saatte yükselir; 24 saatte pik yapar; 2.-3. günde normale döner. Erken reperfüzyon sağlanırsa (12.saatten önce) ve yüksek konsantrasyonda pike neden olur⁴²⁻⁴³. Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü CK-MB' de artışa neden olacaktır. Bu artışlar kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda açık bir şekilde gözlenmiştir. Yine iskelet kası hasarına neden olan herhangi bir durum ya da hastalık varsa CK-MB yüksek düzeylerde saptanabilir. Böbrek yetmezliği bulunan hastaların %20'sinde de CK-MB değerleri yüksek saptanır. Diğer bir yalancı pozitif sonuç yaratan durum CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizimdir⁴⁴.

Troponin T ve Troponin I:

Kalp kasında aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimi düzenleyen ana moleküller troponinlerdir. Troponinler, kalp kası hasarının sensitif ve spesifik belirteçleridirler. Üç farklı yapıda troponin molekülü vardır: kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin C (cTnC). Klinik sensitivitelevlerinin yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük konsantrasyonlarda olmasına bağlıdır⁴⁵⁻⁴⁶. Spesifitelevlerinin çok yüksek olması, kalbe spesifik olan cTnT ve cTnI izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak CK ve CKMB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır. cTnT ve cTnI, akut miyokard infarktüsünden sonra ortalama 3-12 saatte yükselmeye başlar; 24 saatte pik

yapar ve 7-14 günde normale döner⁴⁷. Kardiyak troponinler, CK-MB'nin aksine iskelet kası hastalıklarından ve travmasından etkilenmemektedirler.

Renal yetmezlik, miyokardit, pulmoner emboli, sepsis, şok, akut stroke, konjestif kalp yetmezliği ve daha birçok neden kardiyak troponinlerde ılımlı derecelerde yükselmelere neden olmaktadır⁴⁸. Son yıllarda klinik pratikte daha sık kullanılmaya başlanılan yüksek duyarlıklı troponin, standard kardiyak troponin ölçümlerine kıyasla akut miyokard infarktüsü için negatif öngördürücü değeri daha yüksek olup ,troponin-kör zaman aralığını kısaltarak akut Mİ tanısının daha erken konmasını sağlamak gibi avantajları mevcuttur⁴⁹.

ST-Segment Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü Risk belirlemesi ve Tedavi Yöntemi

ST-segment elevasyonsuz akut koroner sendromlarda (NSTE-AKS), hastalar kısa ve uzun dönem takiplerinde değişik ölüm ve tekrarlayan kardiyak olay riskine sahip heterojen bir popülasyonu oluştururlar. Bu hastalarda erken risk katmanlandırması daha agresif ve etkin tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kilit rol oynar. Hastanın demografik ve anamnez özellikleri, klinik bulguları, EKG verileri ve belirteçlerin yükselmesini temel alan değişik skorlama tabloları ile başvuru anında risk değerlendirilmesi yapılabilir. Hastanın risk düzeyine göre tedavi stratejisi farklılıklar gösterir⁵⁰⁻⁵¹.

NSTE-AKS 'de iskemi riskinin puanlama yoluyla nicel olarak değerlendirilmesi, tek başına klinik değerlendirmeden daha üstündür. TIMI (The thrombolysis In Myocardial Infarction) ,GRACE (The more recent Global Registry of Acute Coronary Events) risk skoru ile mortalite riski doğrudan hesaplanmaktadır. CRUSADE risk hesaplayıcısı ise major kanama olayı gerçekleşme olasılığını tahmin etmede kullanılmaktadır. Güncel olarak GRACE risk skoru hastane sonrası 6 ay içinde Mİ ve ölümü öngörmede kullanılmaktadır.

Tablo 4. GRACE Risk belirteçleri.

1.	Yaş
2.	Kalp hızı
3.	Sistolik kan basıncı
4.	Kreatinin düzeyi
5.	Killip sınıfı
6.	Başvuruda kardiyak arrest
7.	Artmış kardiyak belirteçler
8.	ST-segment değişimi

Tablo 5. TIMI Risk belirteçleri

1.	Yaş > 65
2.	≥3 tane KAH risk faktörü olması
3.	Son 7 günde ASA kullanımı
4.	Bilinen KAH (≥%50 darlık)
5.	Son 24 saatte >1 istirahat ağrısı olması
6.	ST segment değişimi ≥0.5mm
7.	Artmış kardiyak belirteçler

NSTE-AKS 'de tanı konulduktan sonra yapılması gereken risk değerlendirmesi en kısa sürede yapılmalı ve o doğrultuda nasıl bir invaziv strateji veya invaziv olmayan bir yol takip edileceği kararı bağlanmalıdır.

Çok Yüksek Risk Kriterleri

En az birine sahip hastalarda acil invaziv (<2 saat)strateji önerilir

- *Hemodinamik instabilite veya kardiyojenik şok
- *Medikal tedaviye yanıtız tekrarlayan veya süren göğüs ağrısı
- *Yaşamı tehdit edici aritmiler veya kardiyak arrest
- *Mekanik Mİ komplikasyonları
- *Tedaviye yanıt vermeyen anjina veya ST sapmasının eşlik ettiği akut kalp yetersizliği
- *Özellikle aralıklı ST yükselmesinin görüldüğü tekrarlayan dinamik ST segmenti veya T dalgası değişiklikleri

Yüksek Risk Kriterleri

En az birine sahip hastalarda erken invaziv(<24 saat) strateji önerilir.

- *Kardiyak troponin düzeylerinde Mİ ile uyumlu yükselme veya düşüş
- * Dinamik ST segmenti veya T dalgası değişiklikleri(semptomatik veya sessiz)
- *GRACE skoru >140

Orta Düzey Risk Kriterleri

En az birine sahip hastalarda invaziv strateji (<72 saat) önerilir.

- *Diyabet

- *Böbrek yetmezliği (eGFR<60 ml/dak/1,73 m²)
- *SoVEF<%40 veya konjestif kalp yetmezliği
- *Erken post-enfarktüs anjina
- *Yakın zamanlı PKG
- *KABG öyküsü
- *GRACE skoru >109 ve <140 veya
- *İnvaziv olmayan testler sırasında tekrarlayan belirti veya iskemisi olan hastalarda

Belirtilen risk kriterlerinden birini taşımayan ve tekrarlayan belirtileri olmayan hastalarda invaziv değerlendirmeden önce, invaziv olmayan iskemi tetkikleri önerilir.

NSTEMİ de tedavinin temelini antitrombositler, antikoagulan, anti-iskemik tedavi oluşturur. Anti-iskemik tedavide beta-bloker, sublingual veya intravenöz nitrat veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri önerilir.

Antitrombositler tedavide kontrendikasyon bulunmayan tüm hastalarda Asetilsalisilik asiti(ASA) tedavi stratejisinden bağımsız olarak 150-300 mg'lık oral yükleme dozu ile başlanması, uzun süreli idame dozu olarak 75-100 mg/gün kullanılması ve aşırı kanama riski gibi kontrendikasyonların bulunmaması durumunda ASA'ya ek olarak 12 ay süreyle bir P2Y₁₂ (tikagrelor, klopidoğrel,prasugrel) inhibitörü kullanılması önerilir.İlk tedavi stratejisinden bağımsız olarak ve daha önce klopidoğrel ile tedavi görenler de dahil olmak üzere iskemik olay riski orta ila yüksek olan tüm hastalarda 180 mg yükleme dozu sonrasında günde iki kez 90 mg tikagrelor önerilir.Koroner anjiyografi sonrası perkütan koroner girişim uygulanacak hastalarda 60 mg yükleme dozu sonrasında günlük 10 mg prasugrel kullanılması önerilir.Tikagrelor ya da prasugrel alamayan ya da oral antikoagulasyon uygulanması gereken hastalarda 300-600 mg yükleme dozu sonrası günlük 75 mg klopidoğrel idame tedavisi önerilir ⁵².

Antikoagulan tedavinin temelini de antitrombin ilaçlar ya da faktör Xa inhibitörleri oluşturur. Heparinler standart antikoagulan tedaviyi oluştururlar. Bu hasta grubunda kardiyak olayları daha fazla azalttığı görülen düşük molekül ağırlıklı heparinlerde kullanılabilir.

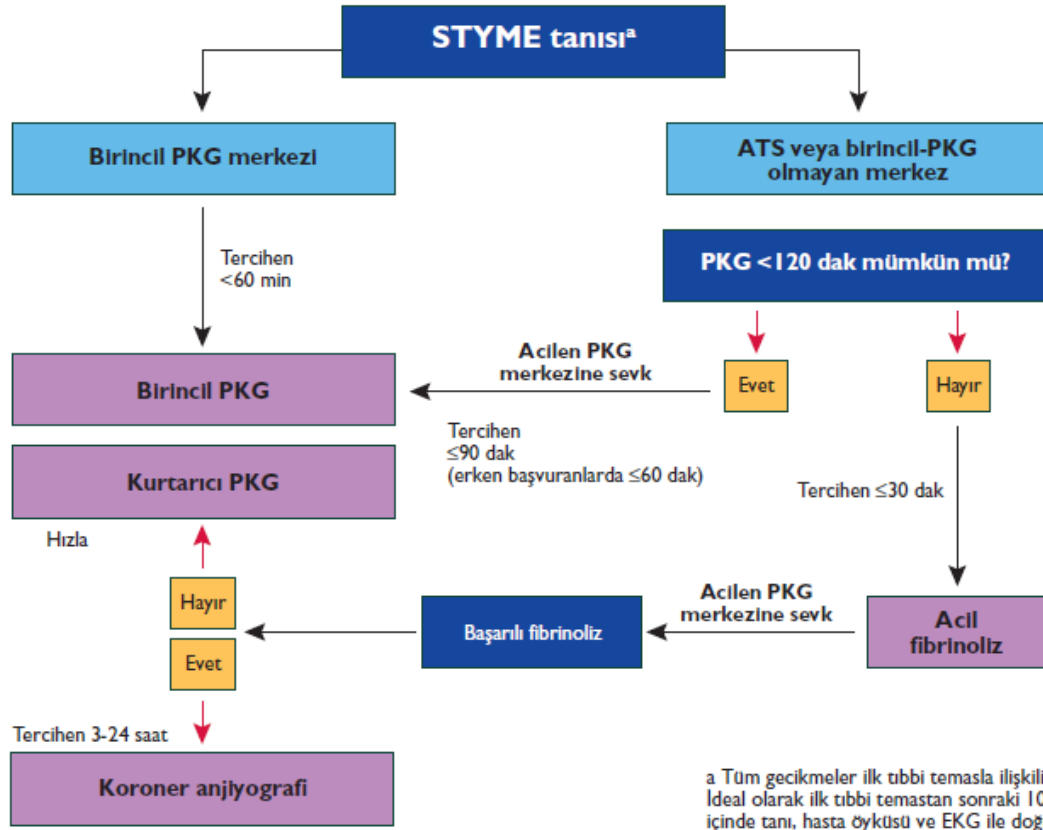
ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

Epikardiyal koroner arterde rüptüre plağın sebep olduğu tıkaçıcı tromboz ile endokarttan epikarda doğru miyokardiyal nekroz dalgası başlar ve reperfüzyon sağlanana kadar genişlemeye devam eder. Koroner arter açıklığının yeniden sağlanması sağkalımı ile koreledir. Kısa zamanda reperfüzyon sağlanması transmural miyokard nekrozunun önlenmesi ve sınırlanması açısından önemlidir⁵³. Semptom sonrası perkütan girişim için gecikilen her yarım saatte bir yıllık mortalitede %8 oranında rölatif risk artışı mevcuttur⁵⁴. Bu nedenle STEMİ tedavisinde esas amaç reperfüzyonun en kısa zamanda sağlanmasıdır. İnfarkt nedeni olan arterin tamamıyla açılması

fibrinolitik tedavi veya primer perkütan translüminal koroner anjioplasti ile sağlanır.

Tedavi Seçenekleri

Belirtilerin başlamasından sonra 12 saat içerisinde STEMI kliniği ve ısrarcı ST yükselmesi ya da yeni veya yeni olduğu düşünülen SoDB ile başvuran hastalarda, mümkün olan en kısa sürede erken mekanik veya farmakolojik reperfüzyon gerçekleştirilmelidir⁵⁵. Birincil PKG STEMI sırasında, öncesinde fibronolitik tedavi yapılmadan, acil perkütan koroner girişim olarak tanımlanır. STEMI hastalarında, hasta PKG yapabilen bir hastaneye başvursun veya başvurmasın, deneyimli bir ekip tarafından ve süratle (yani, kılavuzların zorunlu kıldığı süre içinde) uygulanması koşuluyla, tercih edilen reperfüzyon stratejisidir. Eğer ilk tıbbi temas(İTT), bir acil tıbbi sistem (ATS) veya PKG yapamayan bir hastanede ise, ATS ile PKG için kateterizasyon laboratuvarına nakil acil olarak yapılmalıdır. Birincil PKG, koroner arter açıklığının sağlanmasında ve sürdürülmesinde etkilidir ve fibrinolizin kanama risklerinden bazılarını engeller. Yüksek hacimli, deneyimli merkezlerde zamanında birincil PKG ile hastane içi fibrinolizi karşılaştıran randomize çalışmalar tekrarlayıcı şekilde birincil PKG'nin hastane içi fibrinolyze üstün olduğunu göstermiştir⁵⁶⁻⁵⁹. Deneyimli bir ekip tarafından, İTT sonrası 120 dk. içinde birincil PKG uygulanamayacaksa, fibrinolitik tedavi, özellikle de hastane öncesi (örn. ambulanda) ve belirtilerin başlamasından sonra ilk 120 dk. içinde verilebiliyorsa, düşünülmelidir. Bunu, kurtarıcı PKG ya da rutin anjiyografi için değerlendirme takip etmelidir⁶⁰⁻⁶¹.



ATS: Acil tıbbi sistem; İTT: İlk tıbbi temas; PKG: Perkütan koroner girişim; STYME: ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü.

Şekil 4 İlk tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi (Wijns ve ark.'dan uyarlanmıştır)

Birincil perkütan koroner girişim

STEMİ hastalarının yaklaşık %50'sinde anlamlı çok damar hastalığı vardır. İlk girişim sırasında yalnızca infarktla ilişkili artere tedavi uygulanmalıdır. İnfarktla ilişkili olmayan lezyonlara acil girişimi destekleyen güncel kanıt yoktur⁶²⁻⁶³. Akut STEMİ sırasında çok damar PKG'nin yerinde olduğu tek istisnalar, kardiyojenik şoktaki hastalarda birden fazla, gerçekten ciddi (çapın \geq % 90) darlıkların bulunması veya yüksek düzeyde kararsız lezyonların (olası trombus veya lezyon düzensizliğinin anjiyografi bulguları) varlığı ve sorumlu lezyona PKG sonrası devam eden ısrarcı iskemi olmasıdır. Ancak çok damar hastalığı olan kardiyojenik şoktaki hastalarda, kritik olmayan darlıktaki sorumlu olmayan lezyonlara rutin olarak stent takılmamalıdır⁶⁴.

Güçlü antitrombotik ve antitrombositer ajanların gerekliliğinden dolayı, AKS (ve özel olarak STYME) sırasında yapılan PKG'de kanama elektif işlemlerde gerçekleşen kanama ile karşılaştırıldığında daha sıktır. Kanama

riskinde artış, çoğunlukla da arteriyel giriş yeri ilişkili kanamalarda artış, eşlik eder. Radyal yaklaşımın, özellikle AKS'da, akut kanama olaylarının insidansını azalttığı gösterilmiştir; koroner girişim için radyal ve femoral girişim [Radial vs. femoral (RIVAL) access for coronary intervention] çalışmasında, femoral yerine radyal girişimin kullanılması STEMI hastalarının alt grubunda mortaliteyi azaltmıştır. Ancak RIVAL çalışmasında, radyal girişimin femoral girişime göre faydasının operatörlerin radyal girişimdeki ustalığına bağlı olduğunu düşündürecek şekilde, radyal girişimin yararı ile operator deneyimi arasında bir ilişki saptanmıştır⁶⁵. Birincil PKG'de, çıplak metal stentlerle (ÇMS) karşılaştırıldığında, ilaç salımlı stentler (İSS) tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu riskini azaltmaktadırlar. ÇMS ile karşılaştırıldığında İSS ile çok geç stent trombozu ve reenfarktüs riski artışı ile ilgili kaygılar bulunmaktadır⁶⁶. Ancak, İSS kullanımı uzun dönem takipte ölüm, miyokard infarktüsü ya da stent trombozu riskinde artışla ilişkili bulunmamıştır⁶⁷. Rutin İSS kullanımı ile ilgili bir sorun, hastanın uzatılmış ikili antitrombotik tedaviye (İATT) uyum sağlayıp sağlayamayacağını ya da tolere edip edemeyeceğini güvenli bir şekilde belirlemenin sıklıkla güç oluşudur.

Birincil PKG yapılacak hastalar, anjiyografiden önce mümkün olan en erken zamanda aspirin ve ADP blokeri kombinasyonundan oluşan İATT ve bir parenteral pıhtı önler almalıdır. STEMI sırasında İATT kullanımı yaygın bir uygulamadır ve oral antitrombotik ajanların erken etkinlik düzeyine ulaşmaları için, olabildikçe erken verilmelerinin daha uygun olduğunu düşündüren farmakokinetik özellikleri ile tutarlılık içindedir⁵⁵. Aspirin, tromboksan A2 (TXA2) bağımlı trombosit agregasyonunun tam inhibisyonunu sağlamak için, tercihen oral ve çiğneme yoluyla (tercihen 150-300 mg) verilmelidir, ancak yutamayan hastalara intravenöz(i.v) yolla verilebilir. Optimal i.v. doz için klinik veri kısıtlıdır, ancak farmakolojik veri intravenöz aspirinin orale göre daha düşük doz aralığında prostasiklin inhibisyonunu engelleyebileceğini göstermektedir ve bu yüzden i.v. aspirin için 80-150 mg doz aralığı tercih edilmelidir. Tercih edilen ADP reseptör blokerleri prasugrel [60 mg ağız yoluyla (p.o.) yükleme dozu, 10 mg idame dozu] veya tikagrelordur [180 mg p.o. yükleme dozu, 90 mg idame dozu günde iki kez]; bu ilaçların etkileri daha hızlı başlar ve daha güçlüdürler ve büyük ölçekli çalışmalarda klopidogrele üstünlükleri kanıtlanmıştır⁶⁸⁻⁶⁹. Prasugrel

geçirilmiş inme/ geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Genel olarak, ≥ 75 yaş veya düşük vücut ağırlıklı (<60 kg) hastalarda, net klinik yararı olmadığından, kullanımı önerilmemektedir. Prasugrel veya tikagrelor hiç biri geçirilmiş hemorajik inme veya orta-ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu ajanların hiçbiri bulunamıyorsa (veya kontrendike ise), yerine klopidogrel 600 mg p.o. verilmelidir⁷⁰. Birincil PKG için pıhtıöner seçenekleri fraksiyonlanmamış heparin (UFH), enoksaparin ve bivalirudindir. Birincil PKG'de fondaparinux kullanımı, OASIS 6 çalışmasında, olası bir zarar ile ilişkili bulunmuştur ve bu nedenle önerilmemektedir⁷¹.

Trombolitik Tedavi

Fibrinoliz, özellikle önerilen zaman çizelgelerinde birincil PKG yapılamayan STEMI hastaları için önemli bir reperfüzyon stratejisidir. Fibrinolitik ajanlar, direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürür, plazmin ise fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. STEMI hastalarında fibrinolitik tedavinin faydaları iyi bilinmektedir⁷². Plasebo ile karşılaştırıldığında, belirtiler başladıktan sonra 6 saat içinde tedavi edilen her 1000 hastada yaklaşık 30 erken ölüm önlenmektedir. Genel olarak, en büyük mutlak yarar, oransal yarar benzer olmakla birlikte, en yüksek risk altındaki hastalarda görülür. Yararlı etkiler yaşlılarda da görülmektedir. Belirtilerin başlamasından itibaren 12 saat içinde, ST yükselmesi veya dal bloğu ile başvuran 75 yaş üstü 3300 hastadan oluşan alt grupta fibrinolitik tedavi ile mortalite oranları belirgin olarak azalmıştır⁷³. Yirmi iki çalışmalık bir meta-analizde⁷⁴, ilk 2 saat içinde tedavi edilen hastalarda daha geç tedavi edilenlere göre çok daha fazla oranda bir mortalite azalması bulunmuştur. Bu veriler, reperfüzyon stratejisi olarak endike olması durumunda, fibrinolitik tedavinin hastane öncesinde başlatılmasını desteklemektedir.

Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) çalışmasında⁷⁵ aktive parsiyel tromboplastin zamanına (aPTT) göre ayarlanmış i.v. UFH'nin eşlik ettiği doku plazminojen aktivatörü (tPA; alteplaz), streptokinaz ile karşılaştırıldığında tedavi edilen her 1000 hastada, yalnızca birinin kalıcı nörolojik bozuklukla

sonuçlandırıldığı 3 ek inme pahasına, 10 daha az ölüm ile sonuçlanmıştır. tPA'nın çeşitli türevleri çalışılmıştır. Çift bolus r-PA (reteplaz) hızlandırılmış tPA'ya göre uygulama kolaylığı dışında herhangi bir avantaj sağlamamaktadır⁷⁶. Tek bolus, vücut ağırlığına göre ayarlanmış TNK-tPA (tenekteplaz) 30 günlük mortalitede tPA'ya eş değerdir, serebral olmayan kanama oranı belirgin olarak daha düşüktür ve daha az kan transfüzyonu ihtiyacı gerektirir⁷⁷.

EKG'yi analiz edebilen veya danışmak için hastaneye iletebilen tıbbi veya paramedik personel ile birlikte uygun donanımların varlığında, fibrinolitik tedavi hastane öncesi başlatılmalıdır. Amaç fibrinolitik tedavinin İTT sonrası 30 dk. içinde başlatılmasıdır. Hastaneye ulaşmış hastalar için, gerçekçi bir amaç fibrinolizin 30 dk. içinde başlatılmasıdır (kapı-iğne zamanı)⁵⁵.

Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

Tablo 6. Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

Kesin
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen kafa içi kanama veya inme.
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme.
Merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazileri veya arteriyovenöz oluşum bozuklukları.
Yakın zamanda geçirilmiş önemli travma/cerrahi/kafa travması (son 3 hafta içinde).
Son bir ay içinde gastrointestinal kanama.
Bilinen kanama bozukluğu (menstrüasyon kanamaları dışında).
Aort diseksiyonu.
Son 24 saat içinde gerçekleştirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon).
Göreceli
Son 6 ay içinde geçici iskemik atak.
Oral pıhtıöner tedavi.
Gebelik veya doğum sonrası ilk haftada.
Dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg).
İlerlemiş karaciğer hastalığı.
Enfektif endokardit.
Aktif peptik ülser.
Uzamış veya travmatik resüsitasyon.

Fibrinolitik tedaviye eklenen aspirinin etkinliği, streptokinaz ve aspirinin yararlarının aditif olduğu, İkinci Uluslararası Enfarkt Sağkalım [Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)] çalışmasında inandırıcı olarak verilmiştir⁷⁸. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI 28) çalışmasında, fibrinoliz ile tedavi

edilen ≤ 75 yaş hastalarda aspirine eklenen klopidogrel kardiyovasküler olayları azaltmıştır ve Miyokart Enfarktüsünde Klopidogrel ve Metoprolol [Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT)], çalışmasında da klopidogrel bu hastalarda toplam mortaliteyi azaltmıştır⁷⁹⁻⁸⁰. Dolayısıyla, litik tedaviye tamamlayıcı olarak aspirinle birlikte rutin klopidogrel kullanımı iyi bir görüştür. Prasugrel ve tikagrelor fibrinolize tamamlayıcı olarak çalışılmamıştır ve kullanılmamalıdır.

Kurtarıcı Perkütan Girişim

Kurtarıcı perkütan girişim, fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda perkütan girişimle koroner akımın sağlanmasını amaçlar. Başarısız fibrinoliz olgularında veya ST-segmentinde tekrar yükselme ile birlikte re-infarktüs ya da re-oklüzyon kanıtı olması durumunda, hasta acil anjiyografi ve kurtarıcı PKG'ye alınmalıdır⁸¹. Fibrinolizin yeniden uygulanması faydalı bulunmamıştır. Fibrinolizin başarılı olduğu düşünülse de (60-90 dk.'da ST-segment yüksekliğinde $> \%50$ azalma; tipik reperfüzyon aritmisi; göğüs ağrısının kaybolması), kontrendikasyon yoksa rutin erken anjiyografi stratejisi önerilmektedir. Çeşitli randomize çalışmalar ve üç güncel meta-analiz⁸²⁻⁸³ tromboliz sonrası erken rutin anjiyografi ve sonrasında PKG'nin (eğer gerekirse), anjiyografi ve revaskülarizasyonun yalnızca spontan veya tetiklenen ciddi iskemi ya da SoV işlev bozukluğu olan hastalara yapılması anlamındaki 'tetikte bekleme' stratejisine göre, re-infarktüs ve tekrar eden iskemi oranlarını azalttığını göstermiştir. Tromboliz sonrası erken rutin PKG'nin faydaları artmış advers olay riski (inme veya major kanama) yokluğunda görülmektedir. Bu nedenle, anjiyografi ve sonrasında PKG (eğer endike ise) tromboliz sonrası bakım standartı olmalıdır: bu yaklaşım 'farmakoinvaziv tedavi' olarak adlandırılır. En güncel ve tamamında lizisin başlaması ile anjiyografi arasında medyan 2-3 saat süre olan üç çalışmaya dayanarak, başarılı lizis sonrası 3-24 saat'lik bir zaman aralığı önerilmektedir⁸⁴⁻⁸⁵.

Miyokardiyal Reperfüzyon

Koroner akımın yeniden sağlanarak miyokardiyal hücre ölümünü önlenmesinde en önemli parametreler iskeminin süresi ve şiddetidir. Klinik çalışmalarda koroner akımın erken sağlanması ile sistolik ve diyastolik

fonksiyonların daha iyi korunduğu, mortalitede önemli azalma olduğu görülmüştür⁸⁶. Sol ventrikül fonksiyonunun korunmasında önemli olan diğer bir etken mevcut olan kollateral akımdır. Özellikle semptomların başlangıcından iki saati geçmiş hastalarda miyokard hücre ölümünü azaltarak önemli bir görev üstlenmektedir⁸⁷. Başarılı reperfüzyon sonrası, kalıcı hücre hasarı olmadığı durumlarda da miyokardiyal kasılma kusuru gözlenebilir. İskemi sonrası görülen bu fenomene 'miyokardiyal stunning' denir⁸⁸.

Reperfüzyon tedavileri risk altındaki miyokardın kurtarılması amacıyla uygulansa da bazen işlem sırasında canlı olan hücrelerin ölümüyle sonuçlanır. Bu duruma reperfüzyon hasarı (miyokardiyal hasar) denir. Reperfüzyon hasarından korunmak için mikrovasküler bütünlüğü koruyacak tedaviler denenebilir. Bunlar antitrombositler ilaçlar ve antitrombin tedaviler olup ateroembolik artıkların embolizasyonunu önlemek için kullanılırlar⁸⁹⁻⁹⁰.

Yaşam süresinin uzaması ve ventrikül fonksiyonunun korunması, yalnız infarkt alanının başarılı erken reperfüzyonu ile kısıtlanmasına bağlı değildir. Deneysel ve klinik çalışmalarda koroner arter açıklığının sağlanması ile ventrikülün yeniden şekillenmesi (remodeling), kollateral akımın artırılması, sistolik ve diyastolik fonksiyonun iyileşmesi, elektriksel aktivitenin stabilitesinin sağlanması ve uzun dönem mortalitede azalma gibi birçok yararı gösterilmiştir. Ayrıca geç reperfüzyon ile vasküler çatı oluşumu sağlanır ve böylelikle infarkt alanının artması ve ventriküler anevrizmaya gidiş engellenir⁹¹.

NO-REFLOW FENOMENİ

Reperfüzyon rejimlerindeki gelişmeler ve normal epikardiyal akım sağlanmasına rağmen AMİ 'da esas amaç miyokardiyal perfüzyonun yeniden sağlanmasıdır. Miyokard perfüzyonu için oklüde arterde akımın yeniden restore edilmesi gereklidir. Bununla beraber TIMI III koroner akım sağlanan birçok hastada yeterli mikrovasküler perfüzyon sağlanamamaktadır. Patofizyolojik olarak, koroner arterde ileri doğru akım sağlanmasına rağmen miyokard dokusunda yeterli perfüzyonun sağlanamaması durumu no-reflow olarak tanımlanmaktadır⁹². Anjiyografik olarak disseksiyon, trombüs, spazm veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden

kesilmesi (TIMI 0-1) “no-reflow” olarak kabul edilirken akımda daha az bozulma (TIMI 2) genellikle yavaş akım olarak tanımlanır³.

Epikardiyal koroner oklüzyonun giderilmesine rağmen bazı hastalarda kan akımı yavaşlayabilir veya hiç olmayabilir. Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım sınıflaması yöntemi ile miyokard perfüzyonundan ziyade epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir. Bu sınıflamaya göre:

TIMI 0: Distal akım, perfüzyon yoktur.

TIMI 1: Distal akım var ancak distal koroner yatak tam dolmuyor: penetrasyon var, perfüzyon yoktur.

TIMI 2: Kontrast madde distal koroner yatağı tam olarak dolduruyor, ancak opak maddenin doluş ve yıkanması normal koroner artere göre daha yavaştır.

TIMI 3: Kontrast maddenin distal koroner akımı doldurma ve yıkanma hızı normal koroner arter ile aynıdır.

TIMI akım sınıflamasının değerlendirilmesinde filmi okuyanlar arasında belirgin uyum sorunu olduğu için TIMI kare (frame) sayısı (TKS) yönteminin kullanılmasının daha doğru olacağı ileri sürülmektedir. Bu yöntemde opak maddenin koroner artere girişinden belirli distal alanlara ulaşmasına kadar geçen kare sayısı hesaplanmaktadır.

Diğer bir anjiyografik yöntem miyokardiyal “blush grade” (MBG) ile anjiyografide tek tek görüntülenemeyen küçük damarların opak madde ile kontrast yoğunluğuna göre görüntülenmesi değerlendirilir.

MBG 0: kontrast tüllemesi yok

MBG 1: kontrast tüllemesi minimal

MBG 2: kontrast tüllemesi orta derecede

MBG 3: kontrast tüllemesi normal bölge ile aynı

Miyokard perfüzyonunu değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntem de TIMI miyokardiyal perfüzyon (TMP) derecelendirme yöntemidir.

TMP 0: Opak madde mikrosirkülasyona girmiyor: miyokard kontrast tutmuyor veya çok az tutuyor.

TMP 1: Opak madde mikrosirkülasyona yavaş giriyor ancak mikrosirkülasyondan çıkmıyor: Miyokardda kontrast tutuyor ve bir sonraki enjeksiyona kadar (30sn kadar) kontrast kaybolmuyor

TMP 2: Opak maddenin mikrosirkülasyona girişi ve çıkışı gecikmiştir: Miyokarddaki kontrast tutulumu yıkanma fazının sonrasında da devam ediyor opak madde üç siklus sonrasında da azalmıyor.

TMP 3: Opak maddenin mikrosirkülasyona girişi ve çıkışı normal bölge ile aynıdır: Miyokarddaki kontrast tutulumu yıkanma fazının sonunda kayboluyor ya da çok azalıyor.

Koroner arterlerin açık olması ve TIMI 3 akım saptanması doku seviyesinde perfüzyonun sağlandığı anlamına gelmemektedir. Kontrast ekokardiyografi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan çalışmalarda TIMI 3 koroner akım sağlanan hastaların üçte birinden fazlasında doku perfüzyonunun yeterli olmadığı gösterilmiştir⁹³⁻⁹⁵. TIMI 3 akım görülen hastaların sadece üçte birinde TMP 3 olduğu bildirilmektedir. Ayrıca TIMI 3 akım olmasa bile miyokardiyal perfüzyon iyi olabilmektedir⁹⁶. Normal miyokardiyal perfüzyonun sağlanmasına iki önemli neden engel teşkil etmektedir. Bunlardan birincisi no-reflow fenomenidir. İkinci neden ise reperfüzyon hasarıdır⁹⁷. Reperfüzyon hasarı hücrelerde ödem, serbest oksijen radikallerinin oluşması ve hücre içi kalsiyum birikimi ile sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak miyosit düzeyinde yeterli reperfüzyon olmaması, miyosit hasarının geri dönüşümsüz hale gelmesi ile sonuçlanmaktadır.

No-reflow gelişen bölgelerin mikrovasküler yapısı elektron mikroskopuyla incelendiğinde; endotelde şişme, endotel hücrelerinde pinositik veziküllerin kaybolması, lümen içine doğru endotelyal uzantılar, membrana bağlı lümen içi cisimcikler, fibrin kümeleri ve trombositler gözlenmiştir. Hayvan deneylerinde iskemi süresi uzatıldıkça no-reflow gelişme olasılığı artmaktadır⁹⁸.

No-reflow'un patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu olay karmaşık ve nedenleri birçok faktöre bağlıdır. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte; mikrovasküler yapının bozulması, endotelde ödem ve lümene doğru uzantılar, nötrofilin lümeni tıkaması (endotel, trombosit ve miyositler ile reaksiyon), serbest oksijen radikalleri, hızlı miyosit ödemi sonucu damarın

kompresyonu sorumlu tutulmaktadır⁹⁸. Tehdit altındaki dokuda mikrovasküler direnç artışı, trombosit kümelenmesi, fibrin embolileri, mikroembolik olaylar, endotel hasarı ve vazospazm diğer olası nedenlerdir.

Hayvan deneylerinde no-reflow alanlarında mikrovasküler yatakta lökosit sayısında belirgin artış olduğu gözlenmiştir⁹⁸. Ancak lökositlerin no-reflow oluşumunda mutlaka gerekli olmadığı fakat no-reflow'u şiddetlendirebileceği anlaşılmaktadır. Mikrovasküler yatağın lökositler tarafından mekanik olarak tıkanması yanısıra endotel hücreleri, trombositler ve miyositler ile etkileşimler söz konusudur. Nötrofiller, reaktif oksijen radikalleri, proteolitik enzimler ve lökotrien gibi trombosit ve endotel fonksiyonlarını etkileyen maddeler salgılamaktadırlar. İntersellüler adezyon molekülü-1 ve P-selektin gibi adezyon molekülleri, nitrik oksit, prostasiklin, endotelin, trombosit aktiveleştirici faktör gibi maddeler ile endotel hücreleri de lökosit fonksiyonlarına etki edebilirler. Benzer şekilde TXA₂, trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, lipooksijenaz ürünleri, proteazlar ve adenosin salınımıyla trombositler de lökositlere etki edebilirler.

Mikrovasküler akımın düzeltilmesinde vazodilatörlerin etkinliği ile ilgili çalışmalar, mikrovasküler konstrüksiyonun AMİ'de bozulmuş reperfüzyona önemli derecede katkıda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır⁹⁹. Bu tür konstriktif cevap için trombosit aktivasyonu sonucu ortaya çıkan serotonin salınımı, plak rüptürü süresince plaktan veya reperfüze olan iskemik miyokard dokusundan endotelin-1 salınımı gibi mekanizmalar sayılabilir¹⁰⁰.

Trombositler arteryel hasar bölgesine yapışıp agregatlar oluşturup bir takım trombosit kaynaklı mediyatörler salgılayarak no-reflow gelişiminde rol almaktadır. Trombosit büyüklüğünü gösteren ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit aktivitesini dolaylı olarak yansıtmaktadır. Büyük trombositler küçüklere göre daha aktif ve daha yoğun granüller içerirler¹⁰¹. Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak MPV'nin de yükseldiği gösterilmiştir.

İnflamasyon da aterotrombozun tüm basamaklarını etkilemekte, plak formasyonu ve akut rüptür arasında kritik patofizyolojik bağlantı kurarak oklüzyona ve infarktüse yol açmaktadır. Birden çok mekanizmanın sorumlu olduğu no-reflow gelişiminde inflamasyon da suçlanmaktadır. Serum yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) düzeyi koroner arter hastalığında aterom plağındaki inflamasyonun önemli bir göstergesidir. Direkt olarak vasküler incilebilirliği etkilemektedir. İnflamasyon koroner kan akımını yavaşlatmakta ve bu yavaşlama inflamasyon şiddetlendikçe daha fazla olmaktadır. Perkütan girişim öncesi inflamasyonun baskılanması, işlem sonrası no-reflow gelişimini baskılayabilir

No-reflow fenomeni, koroner anjiyografi dışında diğer yöntemlerle de gösterilebilir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi ile no-reflow'un değerlendirilmesi en hassas yöntemlerdendir. Miyokard kontrast ekokardiyografi(MKE) "no-reflow" saptanan hastalarda intrakoroner Doppler akım hızları, erken sistolik retrograd akım, yüksek diyastolik deselerasyon hızı ve daha düşük koroner akım rezervi gibi karakteristik özellikler sergilemektedir¹⁰². No-reflow; sintigrafi, nükleer manyetik görüntüleme, PET, intrakoroner basınç ölçümü ve koroner arter akım velositesi ile de saptanabilir¹⁰³⁻¹⁰⁴. İnvasküler ultrasonografi ile değerlendirmede büyük, heterojen, fibröz yağdan zengin, kireçtaşı görünümlü plakların anjiyografik no-reflow gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur¹⁰⁵.

No-reflow görülme sıklığı AMİ'li olgularda %11-40 gibi yüksek orandadır¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Elektif PKG'lerde %2-5, safen ven greftlerine yapılan girişimde %4 oranındadır¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. AMİ sonrası no-reflow gelişen hastaların yaklaşık % 50'inde no-reflow'un geriye dönebilir olduğu gösterilmiştir¹¹⁰. No-reflow'un devam ettiği hastalarda sol ventrikülün progresif olarak genişlediği gözlenmiştir. Semptomların başlaması ile reperfüzyon arasındaki sürenin uzaması, ileri yaş, geniş anterior Mİ, düşük kan basıncı ve pre infarktüs anjinasının olmaması MKE'de perfüzyon kusuru saptanması ile ilişkili bulunmuştur. Anjiyografik no-reflow gelişen hastalarda önemli kardiyak olay gelişmekte ve kardiyak mortalite artmaktadır¹¹¹⁻¹¹². Bu nedenle no-reflow fenomenin önlenmesi ve tedavisi önem kazanmaktadır

Kunichika ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bir glikoprotein reseptör inhibitörü olan tirofibanın non-trombotik koroner oklüzyon modelinde infarkt alanını ve “no-reflow“u azalttığı bildirilmiştir. Trombolitiklerle kombine edildiklerinde veya PKG ile birlikte kullanıldıklarında glikoprotein reseptör inhibitörlerinin koroner trombüsü azalttığı, TIMI akımı iyileştirdiği, ST-segment rezolüsyonunu hızlandırdığı, koroner arter akım rezervini ve MBG'yi arttırdığı gösterilmiştir ¹¹³⁻¹¹⁵.

Koroner stent implantasyonu ile açığa çıkan plak içeriğinin trombosit kümelenmesine ve distal embolizasyona yol açmasıyla distal akımda yavaşlama ve “no-reflow“ gerçekleşebilir. Dolayısıyla trombotik zeminde glikoprotein reseptör antagonistlerinin faydalı olması beklenir. Glikoprotein inhibitörlerinin non-trombotik zeminde “no-reflow“u azaltması ise trombositlerden vazoaaktif ve kemotaktik ajanların salınmasını önlenmelerine bağlı olabilir ¹¹⁶ Glikoprotein IIb/IIIa antagonistlerinin “no-reflow“u azalttığı nı belirten klinik çalışmalar olduğu gibi bazı çalışmalarda faydası gözlenmemiştir ¹¹⁶⁻¹¹⁷.

Hayvan deneylerinde ve bazı klinik çalışmalarda adenzin, papaverin, nitroprussid ve kalsiyum antagonistlerinin etkileri araştırılmıştır. Bazı hayvan modeli çalışmaları ile “Acute Myocardial Infarct Study of Adenosine Trial” (AMISTAD I-II) ve “Attenuation by Adenosine of Cardiac Complications” (ATTACC) gibi klinik çalışmalarda adenzinin ventrikül fonksiyonlarına ve “no-reflow“ üzerine olumlu etkide bulunduğu gösterilmiştir ¹¹⁸.

İleri sürülen mekanizmalar arasında bölgesel miyokardiyal kan akımını artması, endotel hücre bütünlüğünün korunması, lökosit aktivasyonunun önlenmesi yer almaktadır. Hayvan çalışmalarında yararlı bulunan nötrofil azaltılması (lökositlerin filtrelendiği kanla reperfüzyon) ve oksijen radikallerinin uzaklaştırılması gibi yöntemlerin klinik düzeyde etkili olmadıkları görülmüştür ¹¹⁹. Nisoldipin ve gallopamil ile yapılan hayvan çalışmalarında “no-reflow“ alanının küçüldüğü gösterilmiştir ¹¹⁹⁻¹²⁰. Elektif ve acil perkütan girişimlerde intrakoroner verapamil uygulaması ile TIMI akımını iyileştirdiği ve MKE'de kontrast tutulumunun arttırdığı gösterilmiştir ¹²¹. Akut anteryor miyokard infarktüsünde iv nikorandil uygulanan bir MKE çalışmasında nikorandil grubunda perfüzyon kusuru daha az gözlenmiştir. Küçük koroner arterlerde vazodilatasyon yapan nikorandil aynı zamanda nötrofilleri inhibe etmekte ve kemotaktik ajanların

salınımını baskılamaktadır. Dolayısıyla vazospazmı ve mikroembolizasyonu önleyerek fonksiyonel “no-reflow“u azaltabilir. İlave antiinflamatuvar etkilerinden dolayı nikorandilin, “no-reflow“u önlemede, primer PKG'de, verapamilden daha etkili olabileceği düşünülmektedir¹²².

Anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında stentleme sonrası koroner akımda yavaşlamanın daha fazla olduğu bildirilmektedir¹²³. Burada stent yerleştirilmesi ile koroner plağın daha fazla ezilmesi sonucunda plak içi materyalin distale embolize olması ve neticede kan akımında yavaşlamaya neden olduğu ileri sürülmektedir. Akut Mİ'de predilatasyon sonrası stentleme ile predilatasyon yapılmadan doğrudan stentlemenin karşılaştırıldığı bir çalışmada direk stent ile “no-reflow“ sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir¹²⁴. Direksiyonel ve rotasyonel aterektomi ile daha sık olmak üzere perkütan girişimlerde belli bir sıklıkta “no-reflow“la karşılaşmaktadır. Özellikle dejenere SVG'de trombus yükü fazla olduğu için distal embolizasyon riski daha yüksektir. Distal mikroembolizasyonu azaltan Fiter Wire-Ex, PercuSurge GuardWire device, Angiogard umbrella sistemi gibi distal koruma cihazlarının da miyokard reperfüzyonunu, TIMI kare sayısı, MBG, ST rezolüsyonu, CK düzeyleri ve sol ventrikül sistolik fonksiyonunu olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir¹²⁵⁻¹²⁶. Distal koruma cihazları nativ koroner arter lezyonlarında da “no-reflow“u önleyebilmektedir¹²⁷. Ancak rutin kullanımı önerilmemektedir.

Koroner girişim sonrası “no-reflow“un devam ettiği durumlarda (özellikle trombus yükü fazla ise) intrakoroner trombolitik ajan uygulanabilir, veya glikoprotein IIB/IIIA antagonistleri verilebilir. İntakoroner ürokinaz uygulanan bazı çalışmalarda ürokinazın “no-reflow“u çözmede tek başına faydalı olmadığı görülmüştür¹²⁸⁻¹²⁹.

İntraaortik balon pompa (İABP) sının koroner perfüzyonu arttırması, vazoaaktif maddelerin uzaklaştırılmasına katkıda bulunması ve infarkt sahasını sınırlamasına karşın “no-reflow“u giderdiği gösterilememiştir. İskeminin devam ettiği, hipotansiyonun giderilemediği hastalarda İABP kullanılması operasyona geçiş döneminde sistemik ve koroner dolaşıma olumlu katkıda bulunur¹³⁰.

Reperfüzyon sonrası doku perfüzyonunun gerçekleşmesine engel olan yapısal ve fonksiyonel mikrovasküler değişikliklerle karakterize olan “no-reflow“un mekanizması ve tedavisi hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. “No-reflow“u

önlemenin en etkili yolu miyokard iskemisini en kısa sürede gidermek ve etkin anti - iskemik, antitrombotik tedaviyi sağlamaktır.

AKUT KORONER SENDROMLAR ve ADP RESEPTÖR BLOKAJI

Miyokard infarktüsü, inme ve sıklıkla ani ölüm birçok vakada arteriyel trombozdan kaynaklanır. Vasküler hastalığı olan ve artmış arteriyel tromboz riski taşıyan hastalarda antitrombositer ilaçlar tromboz oluşumunu azaltabilirler. Aspirin, tienopridinler, (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel), siklopentil triazolopirimidin (tikagrelor) ve silostazol (selektif cAMP fosfodiesteraz inhibitörü) gibi oral antitrombositer ilaçlar iskemik olayların önlenmesi amacıyla birçok klinik olayda sıkça kullanılmaktadır.

KLOPIDOGREL

Bir tienopridin türevi olan klopidogrel ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden inaktif bir ön ilaçtır. Karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşmekte ve antitrombositer etkisini trombosit ADP reseptör alt tipi P2Y₁₂'yi yarışmasız olarak inhibe ederek göstermektedir¹³¹. Adenozin difosfat, aktive trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanması için fibrinojeni indüklediği için ADP' nin klopidogrel ile blokajı trombosit aktivasyonunda anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır¹³².

AKS patogenezi hakkındaki bilgilerin artması, tedavide yeni stratejilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bir tienopridin türevi olan klopidogrelin semptomatik aterosklerotik hastalıkta PKG uygulanan hastalarda, kararsız angina ve NSTMI'li hastalarda ölüm ve iskemik komplikasyonları önlediği gösterilmiştir¹³³⁻¹³⁵. Günde 75 mg tek doz klopidogrel kullanımının aspirine göre olumsuz kardiyovasküler olaylarda daha fazla azalma sağladığını gösteren CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) çalışmasından sonra FDA (Food and Drug Administration) tarafından günlük tek doz 75 mg klopidogrel kullanımı onaylanmıştır¹³³. Takip eden CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) çalışması sonrasında ise AKS'de 300 mg yükleme dozunun kullanımı onaylanmıştır¹³⁵.

CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) çalışmasına katılan ve PKG uygulanan hastalara ait bir alt grup analizi

olan PCI-CLARITY çalışmasında, stent uygulanan hastalara tanısal anjiyogramdan sonra en az 300 mg klopidogrel yükleme dozu verilmiş ve günde 75 mg dozunda devam edilmiştir. Perkütan koroner girişim öncesinde klopidogrel alanlarda, PKG sonrası 30 gün içindeki kardiovasküler ölüm, tekrarlayan MI ve inme için odds oranı %46 azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, STEMI'de klopidogrelin erken kullanımını ve PKG uygulananlarda işlem öncesi klopidogrel kullanımını desteklemektedir¹³⁶. CLARITY çalışmasında klopidogrel ile sonlanım noktalarının daha az oranda gerçekleşmesi, daha fazla TIMI akım derecesinin elde edilmiş olması ile açıklanmaktadır.

Klopidogrelin akut MI'de fibrinolizisi iyileştirmekten çok damarın tekrar tıkanmasını önleyerek veya trombosit aktivasyonunun mikrovasküler etkilerini sınırlayarak olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir.

CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events during Observation) ve PCI CURE çalışmalarında 300 mg klopidogrel yükleme dozunun etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) çalışmasında koroner stent uygulanan hastalarda 600 mg yükleme dozunun ADP ile indüklenen trombosit aktivasyonunu, önemli bir yan etki veya kanama olmadan 300 mg doza göre daha erken ve daha güçlü olarak inhibe ettiği gösterilmiştir¹³⁷. Bir araştırmacı grubu klopidogrelin 600mg yükleme dozu sonrası maksimum antitrombositler etkiye 2. saatte ulaşıldığını tespit etmiştir¹³⁸. Bu araştırmacılar daha sonra klinik pratiklerini değiştirerek 600 mg yükleme yapmaya başlamışlar (taburcu olana kadar günde iki kez 75 mg devam edilmiş) ve bu doz ile çok nadir yan etki olduğunu, herhangi bir ilaç etkileşiminin görülmediğini bildirmişlerdir¹³⁹. Çalışmaların ortak sonucu olarak PKG 'den 24 saatten daha önce klopidogrel başlanılacaksa 300 mg yeterli görülmüştür. ACC/AHA 2007 PKG kılavuz güncellemesinde ise 600 mg yükleme dozu daha hızlı ve fazla trombosit inhibisyonu sağlanabileceği belirtilerek sınıf I endikasyon almıştır.

TİKAGRELOR

Tikagrelor siklopentiltriazolopirimidinler olarak adlandırılan yeni bir sınıf P2Y₁₂ inhibitörlerinin bir kısmını oluşturan nontienopridindir¹⁴⁰. Tikagrelorun çok hızlı

başlangıç ile birlikte doğrudan bir etki mekanizması vardır ve P2Y₁₂ reseptörünü inhibe etmek için metabolize olmaya ihtiyaç duymaz¹⁴¹.

Tikagrelor oral yüklemekten sonra hızlı antiplatelet aktiviteye ulaşır, yüklendikten 30 dakika sonra terapötik etki başlar ve yaklaşık iki saatte tam etkisine ulaşır¹⁴². Tikagrelor reseptörün allosterik modülasyonu aracılığıyla P2Y₁₂ sinyalleşmesini geri dönüşümlü olarak inhibe eder¹⁵³. Geri dönüşümlü olmasına rağmen bu ilacın rezidüel antiplatelet etkisi kronik tedavi olan hastalarda 5 güne kadar uzayabilir¹⁴². Emilimi hızlı olan ilacın yarı ömrü 7-12 saat olup bu nedenle günde iki kez dozlama gerektirir. Klopidoğrelle kıyasla tikagrelor daha yüksek dereceli trombosit inhibisyonu gösterir, trombosit agresyonunun maksimum inhibisyonuna daha hızlı erişir ve trombosit agregasyonunu daha tutarlı inhibe eder²¹⁻²³.

Tikagrelor artı aspirin veya klopidoğrel artı aspirin ile bir yıllık tedavinin etkinliği ve güvenliği, faz3 Trombosit İnhibisyonu ve Sonlanımlar (PLATO) çalışmasında, AKS'li hastalarda yakın zamanda bildirilmiştir¹⁴³. Çalışmaya dahil edilen hastalar ya birincil PKG amaçlanan STEMİ ile (%38) yada girişimsel veya tıbbi yaklaşım amaçlanan NSTEMİ-Unstabil anjina pectoris ile(%62) alınmıştır. Hastalar kardiyovasküler olayların önlenmesi için ya 180 mg tikagrelor yükleme dozunu takiben günde iki kez 90 mg veya 300-600 mg klopidoğrel yükleme dozunu takiben günlük 75 mg ile tedaviye rastgele tayin edilmiştir. Birincil son nokta (kardiyovasküler ölüm , ölümcül olmayan Mİ veya ölümcül olmayan inme birleşimi) 12. ayda ,klopidoğrel alanlarda %11,7 ye kıyasla tikagrelor alan hastaların %9.8 'inde meydana gelmiştir(Göreceli risk azalması ,%16 ; P<0,001).Belirleyici bir analizde, tedavi etkisindeki farklılık tedavinin ilk 30 günü içerisinde belirgindir ve ilk 30 gün sırasında herhangi bir birincil olayı olan hastaları dışladıktan sonra 12 aya kadar devam etmektedir. Stentli hastalarda tikagrelor, klopidoğrelle kıyasla , mutlak/olası stent trombozunda %25 'lik bir görece risk azalması ile ilişkilidir. Kayda değer şekilde , klopidoğrelle kıyasla tikagrelor ile tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %22 daha düşüktür (P<0.001). Tikagrelor ve klopidoğrel grupları arasında ciddi kanama oranlarında herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamıştır ancak tikagrelor daha fazla ölümcül intrakranyal kanama durumunu içeren, KABG ile ilişkili olmayan daha yüksek ciddi kanama oranı ile ilişkilidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli ve retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2016/21 karar numarası ile 28/01/2016 tarihinde onay alınmıştır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01.09.2014-30.11.2015 tarihleri arasında başvuran akut miyokard infarktüsü tanılı hastalar saptandı. Saptanan hastalar içerisinde 18 yaş üstünde olan, acil servis başvurusunda trombolitik tedavi verilmeyen, koroner anjiyografi öncesi akut miyokard infarktüsü klavuzunda sınıf I olarak önerilen ADP reseptör antagonistlerinden klopidogrel veya tikagrelor verilen ve sonrasında yapılan koroner anjiyografide perkütan koroner girişim uygulanan 200 hastanın koroner anjiyografi video görüntü kayıtları, hasta dosyaları ve elektrokardiyografileri hastane bilgi işletim sistemi taranarak çalışmaya alındı. Bu hastalar tarih sırasına göre alındı, klopidogrel yüklemesi yapılmış 100 tanesi klopidogrel grubu, tikagrelor yüklemesi yapılmış diğer 100 tanesi ise tikagrelor grubu olarak tanımlandı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak,

1. 18 yaş üstünde olması,
2. Akut miyokard infarktüsü (NSTEMİ ve STEMI) tanısı olması,
3. Acil servis başvurusunda trombolitik tedavi verilmemiş olması,
4. Koroner anjiyografi öncesi platelet ADP reseptör antagonisti olarak klopidogrel veya tikagrelor verilen ve sonrasında yapılan koroner anjiyografide perkütan koroner girişim uygulanmış hasta olması.

Araştırmadan dışlanma kriteri olarak,

1. 18 yaş altında olması,
2. Gebelik, emzirme döneminde olan bayan olması,
3. Acil servis başvurusunda trombolitik tedavi verilmiş olması,
4. Koroner anjiyografi öncesi klopidogrel veya tikagrelor yüklenmesi yapılmamış olması,

5. Koroner anjiyografi sonrası perkütan koroner girişim yapılmayıp medikal tedavi veya koroner arter baypas greft (KABG) ameliyatı kararı alınması olarak belirlenmiştir.

Hasta arşiv dosyalarından fizik muayaneleri ve ayrıntılı tıbbi hikayeleri alındı. Koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörleri kaydedildi. İşlem sonrası 4 saat içinde çekilen 12 derivasyonlu EKG kaydında ST rezolüsyonu incelendi. Hastane bilgi işletim sistemi üzerinden tam kan sayımı (CBC), kreatinin, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli (HDL) kolesterol, düşük dansiteli (LDL) kolesterol, peak CK-MB ve troponin düzeyleri kaydedildi. Troponin-T 0.1 ng/ml'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Hemogram değerlendirilmesi Beckman Coulter LH 780 cihazı, lipid paneli karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri Roche Cobas C501 cihazı, troponin değerlendirilmesi Roche Elecsys 2010 cihazı ile yapılmıştır.

Koroner anjiyografi işlemleri, femoral arter yoluyla standart Judkins yöntemiyle Philips Integris Allura marka anjiyografi cihazı ile ve opak madde olarak Iopromide (Ultravist-370) kullanılarak yapılmış olup, koroner anjiyografik görüntüler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve incelendi. No-reflow fenomeni; diseksiyon, mekanik engel veya anlamlı rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi, işlem sonrası TIMI akımı <3 veya TIMI akımı 3 ise, miyokardiyal boyanma (blush) indeksi 0 veya 1 veya işlem sonrası 4 saat içinde ST rezolüsyonu <%70 olarak tanımlandı¹⁴⁴. Akut Mİ ile başvuran tüm hastalara 100 veya 300 mg ASA, platelet ADP reseptör antagonisti olarak 180 mg tikagrelor veya 300- 600 mg klopidogrel yükleme dozu verilmiş olup bütün hastalara koroner stent uygulanmıştı. İşlem öncesi hiç bir hastaya glikoprotein IIb/IIIa antagonisti verilmemiş olup kiloya göre titre edilmiş dozda unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmıştı.

Akut miyokard infarktüsülü hastalarda klopidogrel ve tikagrelorun no-reflow gelişimi üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmada klopidogrel veya tikagrelor yüklenen hastalar olmak üzere iki grup mevcuttur. Gruplar arasında hesaplanacak parametrelerden biri olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) "%" değerleri arasında 3,6 birimlik¹⁴⁵ anlamlı bir farklılık, %80 güç ve %5

Tip I hata ile her grupta minimum 96 kişi, toplamda ise minimum 192 kişi ile çalışılması gerekmektedir.

İstatistik programı olarak “SPSS for windows, version 16.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA” kullanıldı. Nicel veriler $X \pm SD$ (ortalama \pm standart sapma) olarak tanımlandı. Gruplar arasında ortalama değerler veri dağılımına göre parametrik "independent-sample t test" veya non-parametrik Mann Whitney U testi (uygun ise) ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler 'ki-kare testi' ile karşılaştırıldı. Nitel verilerde dağılım yüzde olarak ifade edildi. No-reflow gelişimi için bağımsız prediktörleri belirlemek için binary logistic regresyon analizi kullanıldı. 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Tablo 7. Çalışmaya Alınan Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri.

Değişken	TİKAGRELOR GRUBU (n=100)	KLOPİDOGREL GRUBU (n=100)	p
Yaş (yıl)	58,25±11,581	61,58±12,750	0,055
Kadın cinsiyet (%)	25	25	1
Diyabetes mellitus (%)	19	21	0,860
Hipertansiyon öyküsü (%)	50	51	1
Geçirilmiş Mİ (%)	22	26	0,620
Sigara (%)	64	68	0,654
Hiperlipidemi (%)	23	23	1
STEMİ (%)	70	52	0,013
Non STEMİ (%)	30	48	0,013

*Mİ: Miyokard infarktüsü

*STEMİ: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

*NSTEMİ: Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

Çalışmaya yaş ortalamaları 59,91±12,16 yıl olan, 50'si kadın (%25) 150'si erkek (%75) toplam 200 hasta dahil edildi. Perkütan koroner girişim öncesi tikagrelor yüklenen hastalar tikagrelor grubu, klopidogrel yüklenen hastalar klopidogrel grubu olarak sınıflandırıldı. Çalışma grubundaki hastaların 101'inde (%50,5) hipertansiyon, 48 'inde (%24) daha önceden geçirilmiş miyokard infarktüsü, 40'ında (%20) DM, 132'sinde (%66) sigara kullanımı, 46'sında (%23) hiperlipidemi öyküsü vardı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, DM, hipertansiyon, geçirilmiş miyokard infarktüsü, sigara kullanımı, hiperlipidemi öyküsü açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (**Tablo 7**).

Miyokard infarktüsü tipi açısından hastaların 122'si STEMİ, 78'i NSTEMİ'di. Tikagrelor grubunda STEMİ'li hasta sayısı 70 (%57,37), NSTEMİ'li hasta sayısı 30 (%38,47) ($p=0,013$) iken klopidogrel grubunda STEMİ'li hasta sayısı 52 (%42,63) NSTEMİ'li hasta sayısı 48 (%61,53)'di ($p=0,013$). Tikagrelor grubunda STEMİ 'li hasta sayısı daha yüksekti (**Tablo 7**).

Tablo 8 . Çalışma Popülasyonunun Biyokimyasal Verilinin Karşılaştırmalı Özeti

Değişken	TİKAGRELOR GRUBU (n=100)	KLOPİDOGREL GRUBU (n=100)	p
Kreatinin (mg/dl)	0,831±0,212	0,873±0,335	0,299
ALT(U/L)	29,461±33,883	26,690±18,165	0,472
AST(U/L)	51,010±62,383	59,510±76,336	0,390
LDL(mg/dl)	108,190±37,991	103,380±37,220	0,367
HDL(mg/dl)	35,430±9,606	36,460±11,531	0,493
T. KOLEST(mg/dl)	192,310±41,846	188,230±41,554	0,490
Trigliserid (mg/dl)	152,060±56,549	188,230±41,554	0,390
WBC(x10 ³ /µl)	11,837±4,160	11,086±3,119	0,150
MPV(fl)	9,578±1,207	9,736±1,081	0,331
PLT(x10 ³ /µl)	273,630±182,103	245,420±68,565	0,149
HBG(g/dl)	14,155±1,885	13,954±1,849	0,447
CRP(mg/l)	8,800±17,160	20,648±48,446	0,220
kTn-T Peak(ng/ml)	14,781±15,972	15,720±17,999	0,702
CK-MB Peak(ng/ml)	90,170±86,372	70,724±76,883	0,094

*ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat amino transferaz, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli

lipoprotein ,T.Kolest:Total Kolesterol, WBC:Lökosit, Plt: Trombosit, HBG:Hemoglobin, CRP:C -reaktif protein,

MPV:Ortalama trombosit hacmi

kTn: Kardiyak Troponin CK-MB: Kreatin kinaz MB

Tikagrelor ve klopidogrel grupları arasında kreatinin, ALT, AST, LDL, HDL, totalkolesterol, trigliserid, WBC, MPV, PLT, HBG, CRP, peak troponin, peak CK-MB değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (**Tablo 8**).

Tablo 9. No-reflow gelişen ve gelişmeyen grupların bazal karakteristik özellikleri

Değişken	NO-REFLOW GRUBU (n=61)	NO-REFLOW OLMAYAN GRUP (n=139)	p
Yaş (Yıl)	63,07±13,13	58,53±11,64	0,016
Kadın(%)	31,1	22,3	0,215
Diyabetes mellitus (%)	32,8	14,4	0,004
Hipertansiyon (%)	45,9	52,5	0,240
Sigara %	60,7	68,3	0,332
Hiperlipidemi (%)	31,1	19,4	0,099
STEMİ (n,%)	49, (80,3)	73, (52,5)	<0,001
NSTEMİ(n ,%)	12, (19,7)	66, (47,5)	<0,001

*STEMİ: St Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

*NSTEMİ: Non St Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

200 hastanın 61'inde (%30,5) no-reflow fenomeni gözlenmiş, 139'unda (%69,5) normal akım sağlanmış, no-reflow gelişen (61 hasta) ve gelişmeyen (139 hasta) gruplar arasında cinsiyet, hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (**Tablo 9**).

No-reflow gelişen grubun yaş ortalaması no-reflow gelişmeyen grubun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; 63,07±13,13 ve 58,53±11,64, $p=0,016$). Çalışmada no-reflow gelişen 61 hastanın 20'sinde (%32,8), normal akım sağlanan 139 hastanın 20'sinde (%14,4) DM öyküsü olup, no-reflow grubunda diyabet oranı daha yüksekti ($p= 0,004$) (**Tablo 9**).

Miyokard infarktüsü tipi açısından no-reflow gelişen 61 hastanın 49'u (%80,3) STEMİ, 12'si (%19,7) NSTEMİ, normal akım sağlanan 139 hastanın 73'ü (%52,5) STEMİ, 66'sı (%47,5) NSTEMİ olup, no-reflow izlenen hastalarda STEMİ oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (**Tablo 9**).

Tablo 10. No-reflow gelişen hasta grubu ile gelişmeyen hasta grubu biyokimyasal ve klinik karakteristik özellikleri

Değişken	NO-REFLOW GRUBU (n=61)	NO-REFLOW OLMAYAN GRUP (n=139)	p
Kreatinin (mg/dl)	0,905±0,370	0,829±0,227	0,076
ALT(U/L)	29,267±24,380	27,552±28,351	0,682
AST(U/L)	75,803±98,388	46,244±50,211	0,005
LDL(mg/dl)	104,93±35,605	106,16±38,548	0,833
HDL(mg/dl)	36,606±11,299	35,654±10,305	0,560
T Kolest(mg/dl)	189,62±40,005	190,55±42,484	0,885
Trigliserid(mg/dl)	158,11±66,644	156,32±83,760	0,883
WBC(x10 ³ /µl)	12,051±3,707	11,203±3,661	0,135
MPV(fl)	9,785±0,992	9,601±1,206	0,297
PLT(x10 ³ /µl)	252,05±95,302	262,81±153,187	0,613
HBG(g/dl)	13,716±1,975	14,202±1,802	0,090
CRP(mg/l)	28,558±56,777	8,653±20,556	<0,001
kTn-T Peak (ng/ml)	17,615±17,232	14,199±16,823	0,191
CK-MB Peak(ng/ml)	99,315±90,038	72,167±77,320	0,031
Stent Çapı (mm)	2,885±0,448	2,892±0,372	0,911
Stent Uzunluğu (mm)	19,311±6,469	17,518±5,617	0,049
Stent Sayısı	1,360±0,484	1,187±0,391	0,008
EF (%)	42,918±8,177	45,690±7,602	0,021

*ALT: Alanin amino transferaz, AST:Aspartat amino transferaz, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli

lipoprotein ,T.Kolest:Total Kolesterol, WBC:Lökosit, Plt: Trombosit, HBG:Hemoglobin, CRP:C -reaktif protein,

MPV:Ortalama trombosit hacmi, kTn:Kardiyak Troponin, CK-MB:Kreatin kinaz MB ,EF:Ejeksiyon fraksiyonu,

Tabloda tanımlanan laboratuvar parametrelerinden; no-reflow gelişen ve normal akım sağlanan hasta grupları arasında kreatinin, ALT, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, WBC, MPV, PLT, HBG, peak troponin düzeyleri arası anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (**Tablo 10**).

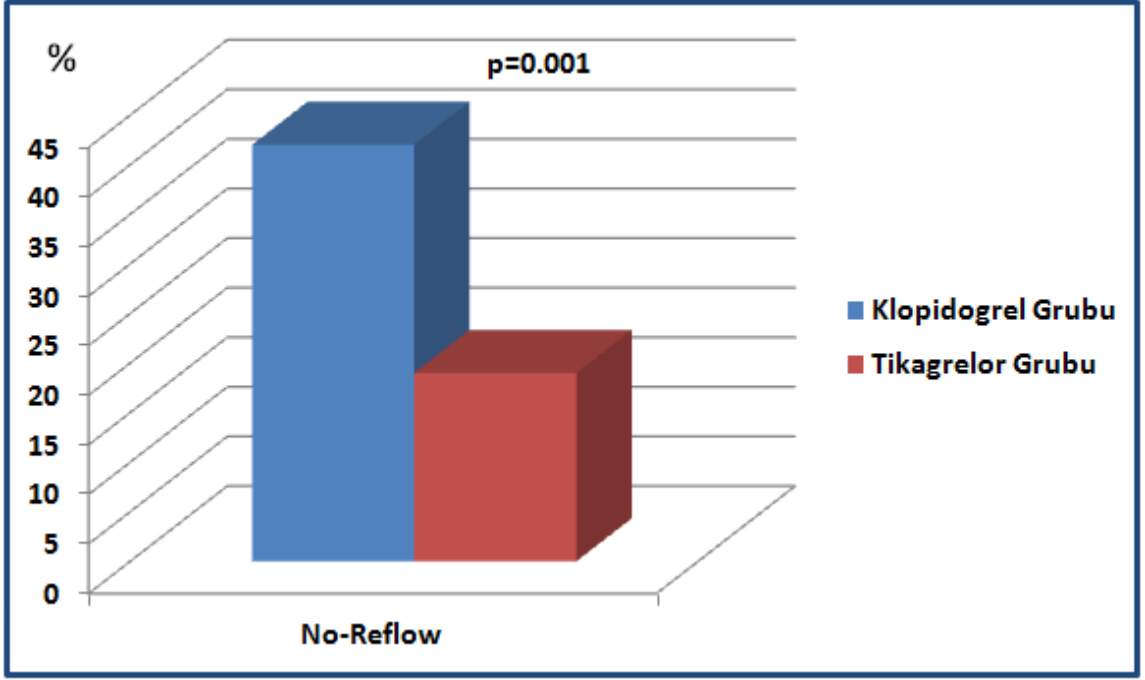
AST (Aspartat aminotransferaz) düzeyi ortalaması no-reflow gelişen grupta $75,803\pm98,388$, normal akım sağlanan grupta $46,244\pm50,211$ olup başvuru anında ölçülen AST düzeyi no-reflow gelişen grupta daha yüksekti ($p=0,005$) (**Tablo 10**).

CRP (C-reaktif protein) düzeyi ortalaması no-reflow gelişen grupta $28,558\pm56,777$, normal akım sağlanan grupta $8,653\pm20,556$ olup başvuru anında ölçülen CRP düzeyi no-reflow gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (**Tablo 10**).

CK-MB peak düzeyinin ortalaması no-reflow gelişen grupta $99,315\pm90,038$, normal akım sağlanan grupta $72,167\pm77,320$ olup hastaların hastanede kaldığı sürede bakılan CK-MB değerinin peak düzeyi no-reflow gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (**Tablo 10**).

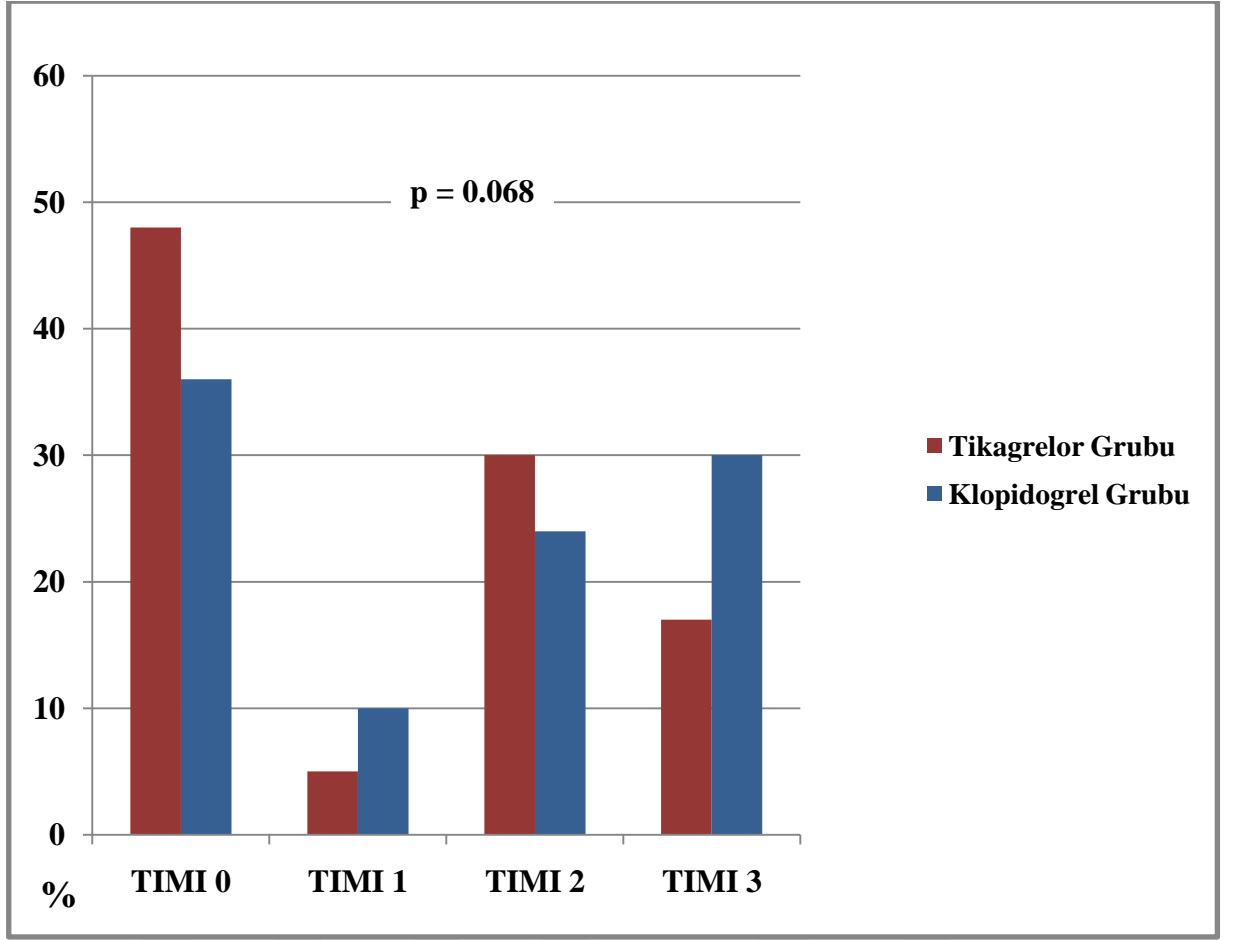
Koroner girişim sırasında kullanılan koroner stent sayısı no-reflow gelişen ve normal akım sağlananlarda sırasıyla ($1,360\pm0,484$; $1,187\pm0,391$) olup no-reflow gelişen grupta kullanılan stent sayısı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,008$). Kullanılan stentin uzunluğu no-reflow gelişen ve normal akım sağlananlarda sırasıyla ($19,311\pm6,469$; $17,518\pm5,617$) olup no-reflow gelişen grupta kullanılan stentin uzunluğu anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p = 0,049$) (**Tablo 10**).

No-reflow gelişen ve normal akım sağlananlarda kullanılan stentlerin çapları sırasıyla ($2,885\pm0,448$; $2,892\pm0,372$) olup stent çapları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$.) Perkütan girişim öncesi yapılan transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), no-reflow gelişen ve normal akım sağlananlarda sırasıyla ($42,918\pm8,177$; $45,690\pm7,602$) olup no-reflow gelişen grupta EF anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,021$). (**Tablo 10**).



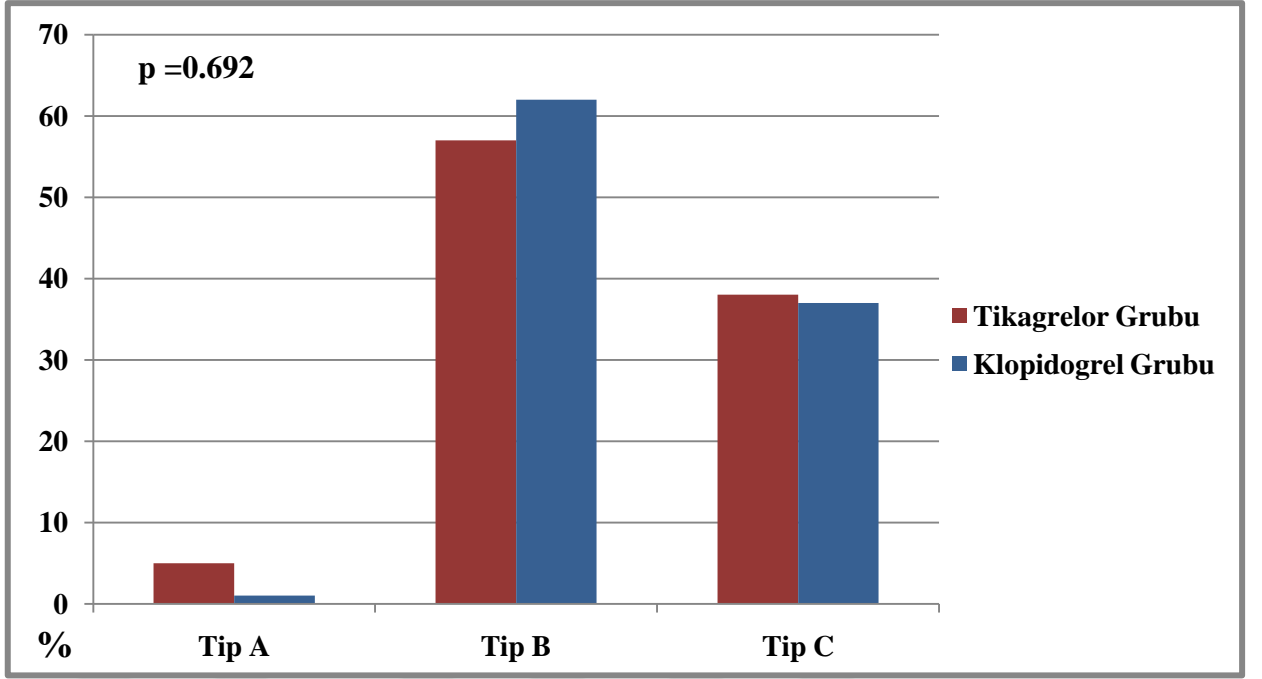
Şekil 5. No-reflow hastalarında yüklemesi yapılan ilaçlar arasındaki oranlar

Perkütan koroner girişim öncesi tikagrelor veya klopidogrel yüklenen hasta gruplarında no-reflow gelişim oranları sırasıyla %19 - %42 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.001$).



Şekil 6: Ticagrelor veya klopidogrel yüklenen gruplar arası TIMI akım oranları

Perkütan koroner girişim öncesi ticagrelor veya klopidogrel yüklenen hastalarda sırasıyla TIMI 0 akım (%48,%36) ,TIMI 1 akım(%5,%10) TIMI2 akım(%30,%24) TIMI3 akım(%17,%30) olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,068$) (**Şekil 6**).



Şekil 7: Gruplar arasında müdahale edilen koroner lezyonun karakteristik özellikleri.

Tikagrelor ve klopidoğrel grupları arasında koroner müdahale edilen lezyonların karakteristik özellikleri sırasıyla Tip A lezyon için (%5 , %1) ,Tip B lezyon için (%57,%62) Tip C lezyon için (%38,%37) olup gruplar arasında lezyon tipleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,692$) (**Şekil 7**).

Tablo 11. No-reflow gelişimini belirleyen bağımsız değişkenlerin binary logistik regresyon analizi

Değişken	p	β	%95 CI
Yaş	0,028	1,037	1,004-1,071
DM	0,026	2,869	1,133-7,260
AST	0,054	1,005	1,000-1,011
CRP	0,044	1,014	1,000-1,027
Stent sayısı	0,027	2,685	1,121-6,429
STEMİ	<0,001	6,454	2,642-15,766
TİKAGRELOR YÜKLEME	<0,001	0,228	0,102-0,512

DM: Diyabetes mellitus, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, STEMİ: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü.

No-reflow gelişimini belirleyen bağımsız prediktörler regresyon analizi ile incelendi ve Tablo 11 de özetlendi. İleri yaş no-reflow gelişimini 1.037 kat, DM varlığı 2,8 kat, stent sayısının artması 2,6 kat, Mİ tipinin (STEMİ olması) no-reflowu 6,4 kat artırırken, tikagrelor yüklemek klopidogrel yüklemeye göre no-reflow gelişimini %78 rölatif risk azalması ile azalttığı saptandı.

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı tüm ülkelerde sıklığı giderek artan mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle son yıllarda erken tanı ve tedavinin önemi daha ayrıntılı biçimde tartışılmaya başlanmıştır. Perkütan girişimlerin artması ve gelişmesiyle de anjiyografik no-reflow gelişmesi önemli bir sorun teşkil etmektedir. Anjiyografik olarak disseksiyon, trombus, spazm veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI 0-1) “no-reflow” olarak kabul edilirken akımda daha az bozulma (TIMI 2) genellikle yavaş akım olarak tanımlanır³. No-reflow fenomenine elektif perkütan girişimlerde %2 düzeyinde¹⁴⁶ rastlanırken, AMI’ın primer girişimsel revaskülarizasyonunda sıklığı %11-40 gibi yüksek orandadır¹⁰⁶⁻¹⁰⁷.

No-reflow patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamasına rağmen karmaşık ve nedenleri birçok faktöre bağlıdır. Akut miyokard infarktüsünde no-reflow oranının yüksek olmasının nedenleri, endotel hasarı, inflamasyon, nötrofil tıkaçı, vazospazm, trombus aglütinasyonu ve distale mikroembolizasyonun daha fazla olmasıdır. No-reflow fenomeni, koroner anjiyografi dışında diğer yöntemlerle de gösterilebilir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi ile no-reflow’un değerlendirmesi en hassas yöntemlerdendir. Miyokard kontrast ekokardiyografi (MKE) “no-reflow” saptanan hastalarda intrakoroner Doppler akım hızları, erken sistolik retrograd akım, yüksek diyastolik deselerasyon hızı ve daha düşük koroner akım rezervi gibi karakteristik özellikler sergilemektedir¹⁰². No-reflow; sintigrafi, nükleer manyetik görüntüleme, pozitron emisyon tomografi, intrakoroner basınç ölçümü ve koroner arter akım velositesi ile de saptanabilir¹⁰³⁻¹⁰⁴. İnvasküler ultrasonografi ile değerlendirmede büyük, heterojen, fibröz yağdan zengin, kireçtaşı görünümlü plakların anjiyografik no-reflow gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur¹⁰⁵. EKG 'de ST segment gerilemesi, epikardiyal koroner akımın restorasyonundan çok miyokardiyal perfüzyon başarısını yansıtmaması¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ ve bu yöntemin sonuçlarının miyokardiyal kontrast ekokardiyografi ile oldukça paralellik göstermesi sebebiyle no-reflow tanısını koymada oldukça yaygın kullanılmaktadır¹⁴⁹.

Akut miyokard infarktüsü sonrası no-reflow gelişimi artmış ölüm, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventrikül remodelling, malign aritmiler ve kardiyak rüptür gelişimi ile ilişkilidir¹⁵⁰. No-reflow bu parametrelerin tamamına katkıda bulunmaktadır ve no-reflow'un devam ettiği hastalarda ise sol ventrikülün progresif olarak genişlediği görülmüştür. Bu yüzden akut Mİ tedavisinde infarktüsteki sorumlu arterin tam olarak açılmasının yanı sıra mikrovasküler düzeyde perfüzyonu sağlamak temel amaç haline gelmiştir¹⁵¹⁻¹⁵².

No-reflow yaş, cinsiyet, Mİ lokalizasyonu, semptom reperfüzyon süresi, inflamasyon şiddeti, işlem öncesi ve sırasında kullanılan ilaç gibi birçok faktörden etkilenmektedir. 2012 ESC STEMİ klavuzunda oral ve çiğneme yoluyla (tercihen 150-300 mg) aspirine ek olarak ADP reseptör blokerleri olan prasugrel [60 mg ağız yoluyla (p.o.) yükleme dozu, 10 mg idame dozu] veya tikagrelor [180 mg p.o. yükleme dozu, 90 mg idame dozu günde iki kez] önerilmektedir. Bu ilaçların etkileri daha hızlı başlar ve daha güçlüdürler ve büyük ölçekli çalışmalarda klopidogrelle üstünlükleri kanıtlanmıştır⁶⁸⁻⁶⁹. Prasugrel geçirilmiş inme/geçici iskemik atak (GİA) öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Genel olarak, ≥75 yaş veya düşük vücut ağırlıklı (<60 kg) hastalarda, net klinik yararı olmadığından, kullanımı sınırlıdır. Prasugrel veya tikagrelor hiç biri geçirilmiş hemorajik inme veya orta-ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu ajanların hiçbiri bulunamıyorsa (veya kontrendike ise), yerine klopidogrel 600 mg p.o. verilmelidir⁷⁰.

2014 ESC Miyokardiyal revaskülarizasyon ve 2015 NSTEMİ klavuzunda aşırı kanama riski gibi kontrendikasyonların bulunmaması durumunda aspirine ek olarak 12 ay süreyle bir P2Y₁₂ (tikagrelor, klopidogrel, prasugrel) inhibitörü kullanılması önerilir. İlk tedavi stratejisinden bağımsız olarak ve daha önce klopidogrel ile tedavi görenler de dâhil olmak üzere iskemik olay riski orta ila yüksek olan tüm hastalarda 180 mg yükleme dozu sonrasında günde iki kez 90 mg tikagrelor önerilir. Koroner anjiyografi sonrası perkutan koroner girişim uygulanacak hastalarda 60 mg yükleme dozu sonrasında günlük 10 mg prasugrel kullanılması önerilir. Tikagrelor ya da prasugrel alamayan ya da oral

antikoagulasyon uygulanması gereken hastalarda 300-600 mg yükleme dozu sonrası günlük 75 mg klopidogrel idame tedavisi önerilir.

Bir tienopiridin türevi olan klopidogrel ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden inaktif bir ön ilaçtır. Karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşmekte ve antitrombositer etkisini trombosit ADP reseptör alt tipi P2Y₁₂'yi yarışmasız olarak inhibe ederek göstermektedir¹³¹. Adenozin difosfat, aktive trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanması için fibrinojeni indüklediği için ADP'nin klopidogrel ile blokajı trombosit aktivasyonunda anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır¹³².

Tikagrelor siklopentiltriazolopirimidinler olarak adlandırılan yeni sınıf bir P2Y₁₂ inhibitörüdür ve bir nontienopridindir¹⁴⁰. Tikagrelorun çok hızlı başlangıç ile birlikte doğrudan bir etki mekanizması vardır ve P2Y₁₂ reseptörünü inhibe etmek için metabolize olmaya ihtiyaç duymaz¹⁴¹. Tikagrelor oral yüklemeden sonra hızlı antiplatelet aktiviteye ulaşır, yüklendikten 30 dakika sonra terapötik etki başlar ve yaklaşık iki saatte tam etkisine ulaşır¹⁴². Tikagrelor reseptörün allosterik modülasyonu aracılığıyla P2Y₁₂ sinyalleşmesini geri dönüşümlü olarak inhibe eder¹⁵³. Geri dönüşümlü olmasına rağmen bu ilacın rezidüel antiplatelet etkisi kronik tedavi olan hastalarda 5 güne kadar uzayabilir¹⁴². Emilimi hızlı olan ilacın yarı ömrü 7-12 saat olup bu nedenle günde iki kez dozlama gerektirir. Klopidogrelle kıyasla tikagrelor daha yüksek dereceli trombosit inhibisyonu gösterir, trombosit agresyonunun maksimum inhibisyonuna daha hızlı erişir ve trombosit agregasyonunu daha tutarlı inhibe eder²¹⁻²³.

Tikagrelor + aspirin veya klopidogrel + aspirin ile bir yıllık tedavinin etkinliği ve güvenliği, faz3 Trombosit İnhibisyonu ve Sonlanımlar (PLATO) çalışmasına ya birincil PKG amaçlanan STEMİ (%38) ya da girişimsel veya tıbbi yaklaşım amaçlanan NSTEMİ-UAP (%62) hastaları alınmıştır. Hastalar kardiyovasküler olayların önlenmesi için ya 180 mg tikagrelor yükleme dozunu takiben günde iki kez 90 mg veya 300-600 mg klopdogrel yükleme dozunu takiben günlük 75 mg tedavi kollarına randomize edilmiştir. Birincil son nokta (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inme birleşimi) 12. ayda, klopdogrel alanlarda %11,7 tikagrelor alan hastalarda %9,8'inde meydana gelmiştir (Göreceli risk azalması, %16; p<0,001). Yapılan

bir analizde, tedavi etkisindeki farklılık tedavinin ilk 30 günü içerisinde belirgindir ve ilk 30 gün sırasında herhangi bir birincil olayı olan hastaları dışladıktan sonra 12 aya kadar devam etmektedir. Stentli hastalarda tikagrelor, klopidogrele kıyasla, mutlak/olası stent trombozunda %25'lik bir görece risk azalması ile ilişkilidir. Kayda değer şekilde, klopidogrele kıyasla tikagrelor ile tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %22 daha düşüktür ($p<0.001$)¹⁴³. Tikagrelor ve klopidogrel grupları arasında ciddi kanama oranlarında herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak tikagrelor daha fazla ölümcül intrakranyal kanama durumunu içeren, KABG ile ilişkili olmayan daha yüksek ciddi kanama oranı ile ilişkilidir. Klopidogrele kıyasla diğer istenmeyen olayların oranları tikagrelorda daha yüksektir. Bu olaylar dispne, senkop, tedavinin ilk haftası sırasında ventriküler duraklamalar ve 1. ay ve 1. yılda serum ürik asit ve serum kreatinin de artmıştır¹⁴³. İstenmeyen olaylara bağlı olarak ilacın bırakılması tikagrelorda klopidogrelden daha sık meydana gelmiştir.

STEMİ'de esas olay lümen içi trombus oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürüdür. PKG ile ilişkili veya PKG'den bağımsız muhtemel trombusun distal embolizasyonu ile STEMİ'li hastalarda no-reflow oranı daha yüksek izlendi. Gruplar arasında tikagrelor grubunda daha fazla STEMİ hastası olmasına rağmen tikagrelor grubunda anlamlı olarak daha az no-reflow fenomeni izlendi.

Çalışmamızda klopidogrele kıyasla daha yüksek dereceli trombosit inhibisyonu yapan trombosit agregasyonunun maksimum inhibisyonuna daha hızlı erişen ve trombosit agregasyonunu daha tutarlı inhibe eden²¹⁻²³ ve bölgesel miyokardiyal kan akımını arttırdığı, endotel hücre bütünlüğünün koruduğu, lökosit aktivasyonunu önleme özelliği olduğu bilinen adenozinin, plazma konsantrasyonunu daha fazla arttıran¹⁵⁴ tikagrelorun no-reflow gelişimini önlemede klopidogrele üstün olduğu gösterildi. Akut miyokard infarktüsü sonrası no-reflow gelişimi artmış ölüm, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventrikül remodelling, malign aritmiler ve kardiyak rüptür gelişimi ile ilişkili olup¹⁵⁰ anjiyografik no-reflow gelişen hastalarda önemli kardiyak olay gelişmekte ve kardiyak mortalite artmaktadır¹¹¹⁻¹¹². PLATO çalışmasında birinci sonlanım (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inme birleşimi) 12. ayda, klopidogrel alanlarda %11,7'ye kıyasla tikagrelor alan

hastaların %9.8'inde meydana gelmişti (Göreceli risk azalması ,%16; p<0,001) Belki de bu çalışmada klopidoğrele üstün olmasında etkili esas faktör no-reflow gelişimini engellemesinden kaynaklanmaktadır.

İleri yaştaki AMİ hastalarında yapılan geniş ölçekli prospektif çalışmalarda, ileri yaştaki hastalarda gençlere göre hastane içi ve uzun dönemde mortalite oranı daha yüksek, primer PKG başarısının daha düşük olduğu gösterilmiştir¹⁵⁵⁻¹⁵⁶. Fark temel olarak yaşlılarda hastaneye başvuru zamanında gecikmeden ve artmış ko-morbid hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda ileri yaştan no-reflow gelişim riskini arttırdığını saptadık. Muhtemelen diffüz koroner ateroskleroz, ciddi vasküler kalsifikasyon gibi yaşlılarda daha sık görülen kompleks koroner anatomi distal mikroembolizasyona ve mikrosirkulasyonda bozulmaya zemin hazırlar. Bu patolojik değişiklikler ileri yaşla ilişkilidir ve PKG sırasında distal embolizasyona neden olarak no-reflow gelişimine neden olurlar. Ayrıca deneysel çalışmalarda yaşlı kalplerde iskemi sırasında daha fazla kalsiyum akümüülasyonu olduğu ve iskemi-perfüzyon hasarına daha meğilli oldukları gösterilmiştir¹⁵⁷. Literatürde de no-reflow gelişiminin ileri yaş hastalarda arttığını destekleyen birçok çalışma vardır. Oduncu ve ark. tarafından 1617 hastanın tarandığı geniş ölçekli bir çalışmada no-reflow gelişiminin 65 yaş üstünde arttığı saptanmıştır¹⁵⁸. Çalışmamızda no-reflow gelişen grubun yaş ortalaması no-reflow gelişmeyen grubun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek (sırasıyla; 63,07±13,13 ve 58,53±11,64, p=0,016) olup ileri yaştan no-reflow için bir risk faktörü olduğu ve bunun mevcut literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Hiperglisemi, hastanın DM öyküsü,MI sonrası mortalite artışı ile ilişkilidir ve diyabetik hastalarda HbA1c düzeyinden bağımsız olarak no-reflow gelişme riski daha yüksektir¹⁵⁹. Çalışmamızda DM öyküsünün no-reflow gelişme riskini arttırdığı bulunmuştur (p=0,004). Koroner perfüzyon sonrası lökositlerin koroner kapiller yatakta birikiminin diyabetik deney hayvan kalbinde diyabetik olmayanlardan çok daha fazla olduğu gözlenmiştir¹⁶⁰. Kapiller yataktaki lökosit tıkaçları no-reflow fenomi gelişiminde rol alan faktörlerdendir. Hiperglisemi ayrıca trombüs oluşumunu artırır. Kapiller yatakta mikrotrombüs oluşumu da no-reflow fenomeni nedenlerindedir. Son olarak hipergliseminin reperfüzyon hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fare kalbinde kan şekeri yüksekliği

sebest oksijen radikalleri oluşumu ve lökositlerin kapiller yatağa adezyonunu arttırarak miyokardiyal reperfüzyon hasarını arttırır¹⁶¹. Mevcut bilgilerimizle uyumlu olarak, çalışmamızın sonucuna göre Mİ seyrinde diyabetli hastalarda no reflow gelişme riski daha yüksektir.

İnflamasyonun basit bir belirteçi olan ve bir akut faz reaktanı olan CRP yüksekliği kalp ve damar hastalıkları risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı birçok epidemiyolojik çalışmada CRP'nin yüksek duyarlılık olarak ölçüldüğü takdirde (hs-CRP) sağlıklı bireylerde bile Mİ, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm riski için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, hs-CRP; sağlıklı bireylerde, stabil ve stabil olmayan koroner arter hastalarında ve akut Mİ'de kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkilidir¹⁶²⁻¹⁶⁴. Birden fazla mekanizmanın sorumlu olduğu no-reflow gelişiminde inflamasyon da suçlanmaktadır. Bununla birlikte, reperfüzyon sonrası no-reflow ile bazal hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır. Akut ST-segment yükselmeli Mİ ile başvuran 34 hastada, bazal hsCRP düzeyleri ile talyum sintigrafisine göre infarkt alanı arasında ilişki bulunamamıştır¹⁶⁵. Yapılan başka bir çalışmada, göğüs ağrısı sonrası ilk altı saat içinde PKG yapılan AMİ' lü hastalarda başvuru anındaki CRP düzeyi ile no-reflow arasında bir ilişki gösterilememiştir¹⁶⁶. Jesel L. ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada ise manyetik rezonans görüntüleme ile AMİ hastalarında no-reflow değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde mikrovasküler tıkanıklık skoru ile geliş CRP arasında anlamlı ilişki bulunmuştur¹⁶⁷. Çalışmamızda da, başvuru anındaki CRP düzeyleri anjiyografik no-reflow gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Çalışmamızda no-reflow gelişen grupta enfarkt büyüklüğü için AST, peak CK-MB düzeyi, kurtarılan miyokard miktarı için işlem sonrası LVEF'u değerlendirildi. No-reflow gelişen grupta peak CK-MB düzeyi daha yüksek saptandı. Kurtarılan miyokard dokusundaki azalma sonucu daha geniş miyokard nekrozu oluşması no-reflow'da sol ventrikül fonksiyonunu ve sonrasında mortaliteyi etkileyen temel mekanizma olduğu düşünülmektedir¹⁶⁸⁻¹⁶⁹. Bizim çalışmamızda perkütan koroner girişim ile kurtarılan risk altındaki miyokard miktarının no-reflow gelişen grupta normal akım sağlananlara göre çok azaldığı gösterilmiştir. No-reflow gelişen hasta grubunda LVEF'u daha

düşük saptanmıştır. No-reflow gelişen grupta myokardiyal nekrozun daha az durdurulabilmesinin nedenleri devam eden mikrovasküler obstrüksiyon ile doku perfüzyonu engellenmesi, doku iskemisi devamı ve reperfüzyon hasarıdır. Başlangıçtaki risk altındaki myokard alanın no-reflow'la korale olduğunun gösterilmesi, enfarkt alanı ile anatomik no-reflow alanı arasındaki yakın korelasyonun gösterildiği daha önceki çalışmaları desteklemektedir¹⁷⁰.

Koroner stent implantasyonu ile açığa çıkan plak içeriği trombosit kümelenmesine ve distal embolizasyona yol açarak distal akımda yavaşlamaya ve "no-reflow" gelişmesine neden olabilir. Çalışmamızda işlem sırasında kullanılan stent sayısı ve stentin uzunluğunun no-reflow gelişimini arttırdığı gözlemlendi. Stent çapı ile no-reflow arasında ilişki gözlemlenmedi.

SONUÇLAR

Çalışmamızda no-reflow fenomeni prediktörleri ileri yaş, DM öyküsü, AST yüksekliği, peak CK-MB yüksekliği, CRP yüksekliği, MI tipi, EF(%) düşüklüğü, kullanılan stentin uzunluğu ve stent sayısı olduğu saptandı. Tikagrelor yüklene hasta grubumuzda no-reflow fenomeni daha az gözlemlendi ve tikagrelorun no-reflow gelişimini önlemede klopidogrelle üstün olduğu gösterildi. No-reflow gelişimini belirleyen bağımsız prediktörler regresyon analizi ile incelendi ve Tablo 11 de özetlendi. İleri yaş no-reflow gelişimini 1.037 kat, DM varlığı 2,8 kat, stent sayısının artması 2,6 kat, Mİ tipinin (STEMİ olması) no-reflowu 6,4 kat artırırken, tikagrelor yüklemek klopidogrel yüklemeye göre no-reflow gelişimini %78 rölatif risk azalması ile azalttığı saptandı.

Çalışma Kısıtlılıkları: Çalışmanın tek merkezli, randomize olmayan, retrospektif özellikte olması, reperfüzyonu değerlendirmede TIMI akım derecelendirilmesi hala en çok kullanılan yöntem olmasına rağmen, daha anlamlı sonuçların sağlandığı miyokard kontrast ekokardiyografi yönteminin kullanılmaması ve plazma adenozin konsantrasyonunun ölçülememesi sebebiyle no-reflow gelişimini engellemede tikagrelorun klopidogrelle üstün gelmesinde adenozinin rolünün tespit edilememesidir.

KAYNAKLAR

1. TC. Sağlık Bakanlığı. Türkiye kalp ve damar hastalıklarını önleme ve kontrol programı(2010-2014).
2. Morishima I, Sone T, Mokuno S, et al. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995; 130: 239-43.
3. Safian RD. No-reflow. In: Safian RD, Freed M., editors. *The Manual of Interventional Cardiology*. 3rd ed. Royal Oak, Mich. : Physicians' Press; 2001. p.413-9.
4. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of “microvascular no-reflow phenomenon” using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 898-903.
5. Roe MT, Ohman EM, Mass AC, et al. Shifting the open artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 9–18.
6. Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *Am J Cardiol* 2000; 85: 50b–60b
7. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The ‘no-reflow’ phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496–508.
8. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980;62:945–52.
9. David J. Schneider Abnormalities of coagulation, platelet function, and fibrinolysis associated with syndromes of insulin resistance. *Coron Artery Dis* 2005; 16:473–476c
10. Thorsten Reffelmann and Robert A Kloner The “no-reflow” phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87:162-168. 57
11. Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse longterm outcome in patients

- treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1202-9.
12. Marzilli M, Gliozheni E, Marraccini P, Fedele S. Primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction: clinical correlates of the 'no reflow' phenomenon. *Int J Cardiol* 1998; 65 (Suppl 1): S23-8.
 13. L Galiuto. Optimal therapeutic strategies in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathogenic classification. *Heart* 2004; 90: 123-5.
 14. Steinhuble S, Berger P. What is the role for improved long-term antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention? *Am Heart J* 2003;145:971-8
 15. Culpit DE, Baim DS, Ho KKL, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967-71
 16. Orford JL, Lennon R, Melby S, et al. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1567-72
 17. Levine GN, Kern MJ, Berger PB, et al. Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Ann Intern Med* 2003;139:123-36
 18. Metha Sr, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
 19. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;228:2411-20.
 20. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32
 21. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-

- segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1844-51
22. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006 May;27(9):1038-47
 23. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1852-6
 24. Ross R, Glomset J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 1976 295;369–377.7
 25. Hansson G.K: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 2005 352;1685–1695
 26. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281–295
 27. Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48–78
 28. R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke, A. Farb and S.M. Schwartz, Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000);1262–1275
 29. F.D. Kolodgie, A.P. Burke and A. Farb et al., The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes, *Curr Opin Cardiol* 16 (2001); 285–292
 30. R. Virmani, A.P. Burke, F.D. Kolodgie and A. Farb, Vulnerable plaque the pathology of unstable coronary lesions, *J Interv Cardiol* 15 (2002);439–446.
 31. H.C. Stary, A.B. Chandler and R.E. Dinsmore et al., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histologic classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of

- the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Circulation* 92 (1995);1355–1374
32. H.C. Stary, Natural history and histologic classification of atherosclerotic lesions an update, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000);1177–1178
 33. White HD. Unmet therapeutic needs in the management of acute ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:2B-10B.
 34. Fuster V, Chesebro JH. Mechanisms of unstable angina. *N Engl J Med* 1986;315:1023–1024
 35. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410–414.
 36. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513.
 37. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970–1062
 38. European Society of Cardiology (ESC) 2012 Miyokart Enfarktüsü Evrensel Tanımı Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman ve Harvey D. White: Birleşik ESC/ACCF/AHA/WHF
 39. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:775–782.
 40. Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, et al, for the MITI Project Group. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 657- 662.
 41. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-2538

42. Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger CR, Henry TD. Cardiac troponin, CKMB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta*. 1995 Jun 15;237(1-2):59-66.
43. Apple FS. Biochemical markers of thrombolytic success. IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:606
44. Jaffe AS. Biochemical detection of acute myocardial infarction. In: Gersh & pesifitelerininRahimtoola, eds. *Acute myocardial infarction*, 2nd ed. New York:Chapman & Hall; 1996:136-62
45. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001;23:52-65
46. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med*. 2001 Jun;27(6):959-61
47. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem*. 2001 Sep;38(Pt 5):423-49
48. Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Reichlin T, Stelzig C, Freese M, Haaf P, Hochholzer W, Steuer S, Bassetti S, Zellweger C, Freidank H, Peter F, Campodarve I, Meune C, Mueller C. Determinants of high-sensitivity troponin T among patients with a noncardiac cause of chest pain. *Am J Med* 2012;125: 491–498, e491
49. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;35:552–556.
50. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887
51. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002;23:223–229.

52. Israrcı ST-Segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda akut koroner sendrom tedavisine ilişkin Avrupa Kardiyoloji Derneği(ESC) kılavuzu. Marco Roffi , Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet , et al .2015
53. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56:786–794
54. De Luca G et al. Time-delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute counts. *Circulation* 109: 1223, 2004.
55. ST-segment Yükselmeli Akut Miyokart Enfarktüsü ile Başvuran Hastaların Tedavisine İlişkin Avrupa Kardiyoloji Derneği(ESC) Kılavuzu. Ph. Gabriel Steg, Stefan K. James, Dan Atar, Luigi P. Badano, Carina Blömqvist , Michael A. Borger ,Carl Di Mario et al 2012
56. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413-1419.
57. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
58. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
59. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
60. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-2856.
61. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-2521.

- 62.** Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J* 2011;32:396-403.
- 63.** Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:507-513
- 64.** Kornowski R, Mehran R, Dangas G, et al. Prognostic impact of staged vs. "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:704-711.
- 65.** Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-1420.
- 66.** Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2706-2713
- 67.** Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193-2204
- 68.** Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
- 69.** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057
- 70.** Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute

coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010;376:1233-1243

71. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006;295:1519-1530.
72. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists'(FTT) Collaborative Group. Lancet 1994;343:311-322.
73. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. Lancet 2000;356(9247): 2028-2030
74. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996;348:771-775
75. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. N Engl J Med 1993; 329:673-682
76. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. N Engl J Med 1997;337:1118-1123
77. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 doubleblind randomised trial. Lancet 1999;354:716-722
78. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988;2:349-360
79. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607-1621
80. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179-1189

81. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-2768
82. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:2156-2169
83. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32:972-982.
84. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-2718.
85. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102-110.
86. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 343:311, 2003.
87. Fujita M, Nakae I et al: Determinants of collateral development in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 22: 595, 1999.
88. Bolli R, Marban E: Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 79: 609, 1999.
89. de Lemos JA, Gibson GM et al: Abciximab and early adjunctive percutaneous coronary intervention are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis: Observations from the TIMI 14 Trial. *Am Heart J* 141: 592, 2001.
90. Antman EM, Cooper HA et al: Insights from TIMI 14 and In TIME-II. *Eur Heart J* 141: 592, 2001

91. Sadanandan S, Buller CE et al: The late open artery hypothesis-A decade later. *Am Heart J* 142: 411, 2001
92. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508
93. Reffelmann, Kloner RA. The “no-reflow” phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87: 162-8.
94. L Galiuto. Optimal therapeutic strategies in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathogenic classification. *Heart* 2004; 90: 123-5
95. Kloner RA, Dai W. Definition and biology of no-reflow. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 284-6.
96. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125-30
97. Gibson CM: Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion? *Circulation* 108: 504, 2003
98. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;87:162-68.
99. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, et al. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2154– 59.
100. Taylor AJ, Bobik A, M. Berndt MC, et al. Serotonin blockade protects against early microvascular constriction following atherosclerotic plaque rupture. *European Journal of Pharmacology* 2004;486:85–9
101. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404
102. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated by direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:932–37.
103. Schofer J, Montz R, Mathey D. Scintigraphic evidence of the no-reflow phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:593–98

104. Iwakura K, Hiroshi I, Shin T et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269–75
105. Nakamura T, Kubo N, Ako J, et al. Angiographic No-Reflow Phenomenon And Plaque Characteristics By Virtual Histology Intravascular Ultrasound In Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Interven Cardiol* 2007;20:335-39.
106. Marzilli M, Gliozheni E, Marraccini P, Fedele S. Primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction: clinical correlates of the 'no reflow' phenomenon. *Int J Cardiol* 1998; 65 (Suppl 1): S23-8.
107. Vallejo E, Pena-Duque MA, Norono O, et al. The no-reflow phenomenon: its incidence and clinical characteristics in a series of cases. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998; 68: 247-52.
108. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. For the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949–56
109. Maillard L, Hamon M, Khalife K, et al. for the STENTIM-2 Investigators. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1729–36.
110. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, et al. Temporal evolution and functional outcome of no-reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization. *Heart* 2003;89:731-7.
111. Resnic FS, Wainstein M, Lee MKY, et al. No reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:42- 6.38
112. Brosh D, Assali RA, Mager A, et al. Effect of No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction on Six- Month Mortality. *Am J Cardiol* 2007;99:442-5.
113. Zhao X-Q, Theroux P, Snappinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in

unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: angiographic results from the PRISM-PLUS trial (platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms) . *Circulation* 1999; 100: 1609-15.

114. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observation from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-43.
115. Gibson CM, Cohen DJ, Cohen EA, Lui HK, Murphy SA, Marble SJ, et al. Effect of eptifibatid on coronary flow reserve following coronary stent implantation (an ESPRIT substudy). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1293-5.
116. Grantham JA, Hasdai D, Holmes DR. Antiplatelet therapy with abciximab in percutaneous intervention of thrombus containing bypass grafts. *Circulation* 1998; 98 (suppl I): I-572.
117. Mak KH, Challapalli R, Eisenberg MJ, Anderson KM, Califf RM, Topol EJ. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on distal embolization during percutaneous revascularization of aortocoronary saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 1997; 80: 985-8.
118. Quintana M, Kahan T, Hjemdahl P. Pharmacological prevention of reperfusion injury in acute myocardial infarction. A potential role for adenosine as a therapeutic agent. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 159-67.
119. Rezkalla SH; Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002; 105: 656-62.
120. Pislaru SV, Barrios L, Stassen T, Jun L, Pislaru C, Van de Werf F. Infarct size, myocardial hemorrhage, and recovery of function after mechanical versus pharmacological reperfusion. Effects of lytic state and occlusion time. *Circulation*. 1997; 96: 659-66.
121. Tanjiyama Y, Ito H, Iwakura K, et al. Beneficial effects of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1193-9.
122. Ito H, Tanjiyama Y, Iwakura K, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with

- reperfused anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 654-60.
- 123.** Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al, on behalf of the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Improved short-term outcomes of primary coronary stenting compared to primary balloon angioplasty in acute myocardial infarction at experienced centers: the PAMI study group experience. *J Intervent Cardiol* 1999; 12: 101-8.
- 124.** Antonucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Direct artery stenting without predilatation and no-reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142: 684-90.
- 125.** Limburno U, Michelli A, De Carlo M, et al. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty. Safety, feasibility, and impact on myocardial perfusion. *Circulation* 2003; 108: 171-6.
- 126.** Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Transradial application of PercuSurge GuardWire device during primary percutaneous intervention of infarct-related artery with high-burden thrombus formation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 503-11.
- 127.** Karadag B; Eberli FR, Roffi M. Distal emboli protection intervention in native coronary artery occlusion. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3; 279-82.
- 128.** Kloner RA, Alker K, Campbell C, Figures G, Eisenhauer A, Hale S. Does tissue-type plasminogen activator have direct beneficial effects on the myocardium independent of its ability to lyse intracoronary thrombi? *Circulation* 1989; 79: 1125-36
- 129.** Kloner RA, Alker KJ. The effect of streptokinase on intramyocardial hemorrhage, infarct size, and the "no-reflow" phenomenon during coronary reperfusion. *Circulation* 1984; 70: 513-21
- 130.** Safian RD. No-reflow. In: Safian RD, Freed M., editors. *The Manual of Interventional Cardiology*. 3rd ed. Royal Oak, Mich. : Physicians' Press; 2001. p.413-9.
- 131.** Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-7.

- 132.** Pollack CV Jr. Utility of platelet ADP receptor antagonism in the emergency department: a review. *J Emerg Med* 2003;24:45-54.
- 133.** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 134.** Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. *JAMA* 2002;288:2411-20.
- 135.** Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes with-out ST-segment elevation. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 136.** Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. *JAMA* 2005;294:1224-32.
- 137.** Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099- 106
- 138.** Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: Value of a high-loading-dose regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:436-41
- 139.** Müller I, Seyfarth M, Rudiger S, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85(9):2-93.
- 140.** Capodanno D, Dharmashankar K, Angiolillo DJ. Mechanism of action and clinical development of ticagrelor, a novel platelet ADP P2Y₁₂ receptor antagonist. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Feb;8(2):151-8

141. Capranzano P1, Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Prasugrel in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009 Apr;7(4):361-9
142. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009 Dec 22;120(25):2577-85
143. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
144. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667-674.
145. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667-674
146. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
147. Muller JE, Maroko PR, Braunwald E. Precordial electrocardiographic mapping: a technique to assess the efficacy of interventions designed to limit infarct size. *Circulation* 1978; 57: 1-18.
148. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, et al. Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol* 1995; 76: 861-868.
149. Santoro M, Valenti R, Buonamici P, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 932-937

150. Prasad S. Current Approach to Slow Flow and No Reflow. *Cardiac Interventions Today* 2008: 43-50
151. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705
152. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, et al. Shifting the openartery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:9-18.
153. VAN Giezen JJ1, Nilsson L, Berntsson P, Wissing BM, et al. Ticagrelor binds to human P2Y(12) independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost.* 2009 Sep;7(9):1556-65
154. Wittfeldt A1, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 19;61(7):723-7
155. Singh M, Mathew V, Garratt KN, et al. Effect of age on the outcome of angioplasty for acute myocardial infarction among patients treated at the Mayo Clinic. *Am J Med* 2000; 108: 187 – 192
156. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, et al. How should age affect management of acute myocardial infarction? *Lancet* 1999; 353: 955 – 959.
157. Ataka K, Chen D, Levitsky S, et al Effect aging on intracellular Ca²⁺, pHi, and contractility during ischemia and reperfusion. *Circulation* 1992;86(Supp I):II 371.
158. Oduncu V, Tanalp A, Erkol A, et al. Impact of Chronic Pre-Treatment of Statins on the Level of Systemic Inflammation and Myocardial Perfusion in Patients Undergoing Primary Angioplasty. *Am J Cardiol* 2011;107: 179–185
159. Stranders I, Diamant M, Van Gelder R, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2004;164:982–8

160. Engler RL, Dahlgren MD, Morris DD, et al. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am J Physiol* 1986;251:H314–23
161. McDonagh PH, Hokama JY, Copeland JG, Reynolds JM. The blood contribution to early myocardial perfusion injury in amplified in diabetes. *Diabetes* 1997;46:1859–67.
162. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
163. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
164. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, et al. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:839-46
165. De Sutter J, De Buyzere M, Gheeraert P, et al. Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;157:189-96.
166. Niccoli G, Lanza GA, Spaziani C, et al. Baseline systemic inflammatory status and no-reflow phenomenon after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Inter J Card* 2007;117:306-11.
167. Jesel L, Morel O, Ohlmann P, et al.. Role of pre-infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in myocardial infarction patients treated by PCI. *Inter J Card* 2007;121:139-47
168. Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, get al. Prognostic value of myocardial salvage achieved by reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med*. 2004;45:725–729.
169. Ndrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, et al. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:149 –156

170.Reffemann T, Hale SL, Li G, Kloner RA. Relationship between no-reflow and infarct size as influenced by the duration of ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H766–H772.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	:Adenozin difosfat
AKS	:Akut koroner sendrom
AMİ	:Akut miyokard infarktüsü
ASA	:Asetilsalisilik asit
ATS	:Acil tıbbi sistem
CRP	:C-reaktif protein
ÇMS	:Çıplak metal stent
EKG	:Elektrokardiyografi
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
İABP	:İntra aortik balon pompası
İATT	:İkili antitrombositer tedavi
İTT	:İlk tıbbi temas
İSS	:İlaç salınımlı stent
KABG	:Koroner arter baypas greft
KAH	:Koroner arter hastalığı
k TN	:Kardiyak troponin
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LVEF	:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MKE	:Miyokard kontrast ekokardiyografi
MPV	:Ortalama trombosit hacmi
NSTEMİ	:Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
PET	:Pozitron emisyon tomografisi
PKG	:Perkütan koroner girişim
STEMİ	:ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
SoDB	:Sol dal bloğu
SoVH	:Sol ventrikül hipertrofisi
TXA ₂	:Tromboksan A ₂

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. Ateroskleroz Gelişimi	13
Şekil 2. Akut koroner sendrom sınıflandırılması	16
Şekil 3. Risk değerlendirmesine göre ST-segment yükselmesiz AKS tedavi stratejisinin belirlenmesi ve zamanlanması	27
Şekil 4. İlk tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi	30
Şekil 5. No-reflow hastalarında yüklemesi yapılan ilaçlar arasındaki oranlar	53
Şekil 6. Tikagrelor veya klopidogrel yüklenen gruplar arası TIMI akım oranları	54
Şekil 7. Gruplar arasında müdahale edilen koroner lezyonun karakteristik özellikleri	55

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo1. Ateroskleroz risk faktörleri	12
Tablo 2. Aterosklerotik Plak Tipleri	15
Tablo 3. Braunwald Kararsız Angina Sınıflaması	17
Tablo 4.GRACE Risk belirteçleri	25
Tablo 5.TIMI Risk belirteçleri	25
Tablo 6.Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları	33
Tablo 7.Çalışmaya Alınan Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri	48
Tablo 8.Çalışma Popülasyonunun Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırmalı Özeti	49
Tablo 9.No-reflow gelişen ve gelişmeyen grupların bazal karakteristik özellikleri	50
Tablo 10.No-reflow gelişen hasta grubu ile gelişmeyen hasta grubu biyokimyasal ve klinik karakteristik özellikleri	51
Tablo11. No-reflow gelişimini belirleyen bağımsız değişkenlerin binary logistik regresyon analizi	56