



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM YAPILAN AKUT
MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA SEROTONİN
DÜZEYİNİN NO-REFLOW GELİŞİMİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ekrem KARAKAYA

KAYSERİ-2008



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM YAPILAN AKUT
MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA SEROTONİN
DÜZEYİNİN NO-REFLOW GELİŞİMİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ekrem KARAKAYA

Danışman
Doç. Dr. Ramazan TOPSAKAL

KAYSERİ-2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	ii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HASTALAR VE YÖNTEM	17
BULGULAR	21
TARTIŞMA	27
SONUÇLAR	36
KAYNAKLAR	37
TEZ ONAY SAYFASI.....	48

KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AD	Anlamlı değil (istatistikte)
ADP	Adenozindifosfat
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
AS	Ateroskleroz
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CK	Kreatin Kinaz
CK-MB	Kreatin Kinaz MB izoformu
Crea	Kreatinin
CRP	C-Reaktif Protein
cTn	İng. Kardiyak Troponin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
Glu	Kan Şekeri
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAG	Koroner Anjiyografi

KB	Kan Basıncı
Kol	Kolesterol
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
NSTEMİ	ST Segment Yüksekliği Olmayan Miyokard İnfarktüsü
NQMI	ing. Non Q Myocardial Infarction
NO	Nitrik Oksit
PAF	Trombosit Aktive Edici Faktör
PGI₂	Prostasiklin I ₂
PKG	Perkütan Koroner Girişim
STEMİ	ST Segment Yüksekliği Olan Akut Miyokard İnfarktüsü
TxA₂	TromboksanA ₂
K	Potasyum
Na	Sodyum
mg	Miligram
mm	Milimetre
mmHg	Milimetre Civa
mV	Milivolt
ml	Mililitre
fl	Femtolitre
ng	Nanogram

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1:	12
Tablo 2:	22
Tablo 3:	23
Tablo 4:	24
Tablo 5:	26
Tablo 6:	26
Şekil 1:	3
Şekil 2:	7
Şekil 3:	9
Şekil 4:	10
Şekil 5:	14
Şekil 6:	25

ÖZET

Amaç: ST segment yükselmeli akut miyokard infarktüsli hastalarda primer perkütan koroner girişim sırasında gelişebilen no-reflow miyokard reperfüzyonunu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. No-reflow gelişiminde vazokonstriksiyonla birlikte birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada amacımız, güçlü vazokonstriksiyon etkisi olan serotoninin no-reflow gelişimine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya; kliniğimize göğüs ağrısı şikayetiyle ilk 12 saat içinde başvurup, akut miyokard infarktüsü tanısıyla, primer perkütan koroner girişim uygulanan 40 hasta alındı. Başlangıç akımı TIMI 0 olup işlem sonrası normal akım sağlanan grup I'i, anjiyografik olarak TIMI ≤ 2 akım sağlanan (no-reflow) grup II'yi oluşturdu. Serotonin ölçümü için işlem öncesi koroner ostiumdan kan numunesi alındı. Trombosit içi ve serum serotonin seviyesi ELİSA yöntemiyle ölçüldü. No-reflow gelişiminde sorumlu olabilen geliş CRP düzeyi ölçüldü. Reperfüzyon kriterlerinden ST segment rezolüsyonu, göğüs ağrısının geçmesi değerlendirildi.

Bulgular: Grup I' de 25 hasta (20 erkek, 5 kadın), yaş ortalaması 55 ± 12.2 , grup II' de 15 hasta (13 erkek, 2 kadın) grup II yaş ortalaması 62 ± 8.5 idi. Gruplar arasında klinik özellikler ve koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından fark yoktu. Grup I' de trombosit içi serotonin seviyesi ortalama değeri 476.4 ± 208.9 ng/ 10^9 trombosit, grup II'de 542.7 ± 273.4 ng/ 10^9 trombosit idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.39$). Serum serotonin düzeyleri karşılaştırıldığında grup I'de

41.4±40.8ng/ml idi, grup II'de 66.7±45.7 ng/ml idi. Grup II'de serum serotonin düzeyi daha yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.07). Reperfüzyonun göstergesi olarak EKG de ST rezolüsyonu değerlendirildiğinde grup I'de 20 hastada, grup II'de 4 hastada ST rezolüsyonu vardı (p=0.001). Grup I'de işlem sonrası ağrı daha erken sonlanmıştı (p=0.035). Başvuru anındaki CRP seviyesi no-reflow grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0.014).

Sonuç: No-reflow gelişen hasta grubumuzda serotonin düzeyi daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi. Primer perkütan koroner girişim yapılan hastalarda serotonin düzeyinin no-reflow gelişimine etkisi saptanmadı

Anahtar Kelimeler: crp, no-reflow, serotonin, vazokonstriksiyon.

THE EFFECT OF SEROTONIN FOR THE DEVELOPMENT OF NO-REFLOW IN ACUTE MYOCARDIAL INFRACTION PATIENTS TO WHOM PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION WAS APPLIED

ABSTRACT

Aim: In patients with acute ST segment elevation myocardial infarction, one of the most important factors affecting myocardial reperfusion is no-reflow that may occur during primary percutaneous coronary intervention. Vasoconstriction and many other factors are responsible for the occurrence of no-reflow. In this study, our aim is to investigate the effects of serotonin which is a severe vasoconstrictor agent, on the occurrence of no-reflow.

Patients and methods: In these study 40 patients, who have admitted to our clinic with chest pain in the first 12 hours and also to whom primary percutaneous coronary intervention was applied because of acute myocardial infarction were enrolled. When the basal flow was TIMI 0 and post-procedure flow was normal, the patients were enrolled in group I; on the other hand when the flow was angiographically TIMI ≤ 2 , the patients (no-reflow) were enrolled in group II. To measure the serotonin levels, blood samples were collected from the coronary ostium before the procedure. ELISA technique was used to measure serotonin levels in platelet and serum. CRP levels, which may be responsible for the occurrence of no-reflow were measured in admission. The reperfusion criteria like ST segment resolution and relief of chest pain were evaluated.

Results : In group I there were 25 patients (20 males, 5 females) and the mean age was 55 ± 12.2 ; in group II there were 15 patients (13 males, 2 females) and the mean age was 62 ± 8.5 . There was no difference between groups about the risk factors of coronary artery disease and the clinical characteristics. In group I the mean serotonin level in platelet was 476.4 ± 208.9 ng/ 10^9 platelet and for group II it was measured as 542.7 ± 273.4 ng/ 10^9 platelet. The difference was not statistically significant ($p=0.39$). When we compared the serum serotonin levels it was 41.4 ± 40.8 ng/ml for group I on the other hand it was measured as 66.7 ± 45.7 ng/ml for group II. Although the serum

serotonin levels were higher in group II, the difference was not statistically significant ($p=0.07$). When we evaluated the ST resolution in ECG as a sign of reperfusion, the resolution was observed in 20 patients in group I and in 4 patients in group II ($p=0.001$). In group I, the post-procedure cessation of chest pain was earlier ($p=0.035$). In no-reflow group, the baseline CRP levels were significantly higher ($p=0.014$).

Conclusion: In no-reflow group although the serotonin levels were higher, the difference was not statistically significant. There was no effect of serotonin level in the development of no-reflow, in patients to whom primary coronary percutaneous intervention was applied

Key words:CRP, no-reflow, serotonin, vasoconstriction.

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut miyokard infarktüsülü hastalarda, primer perkütan koroner girişimle TIMI 3 akımın sağlanması en önemli tedavi yöntemidir (1). Son yıllarda perkütan girişimlerin artmasıyla anjiyografik no-reflow gözlenmesi önemli bir sorun teşkil etmektedir. No-reflow, infarktla ilişkili arterde girişim sonrasında anlamlı darlık, diseksiyon ya da görünen trombus olmamasına rağmen TIMI 3'den az akım olmasıdır (2,3). No-reflow gelişmesinde; mikrovasküler direnç artışı, trombosit kümelenmesi, fibrin embolileri, endotel hasarı ve vazospazm sorumlu tutulmaktadır (4,5). Serotonin (5-hidroksitriptamin) esansiyel bir amino asit olan L-triptofandan sentezlenen bir indol amindir. Serotonin güçlü bir düz kas uyarıcı ve vazokonstriktördür (6). Serotonin gibi lokal vazokonstriktör maddelerin salınması ile prostasiklin ve prostaglandin E2 benzeri vazodilatör ajanların salınımı azalmaktadır (6). Mekanik olarak koroner oklüzyon oluşturulan hayvan deneyinde yapılan çalışmada histolojik incelemede mikrovasküler yatakta trombosit kümelenmesinin görülmemesi trombositlerden salınan vazoaktif maddelerin no-reflow olayına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (7). Yine hayvan modeli çalışmalarında miyokard kontrast ekokardiyografi ile incelemede, endotelin antagonistlerinin reperfüzyonu artırmaları ve intrakoroner epinefrin ile refrakter no-reflow'un çözülmesi, no-reflow mekanizmasında vazokonstriksiyonun rolünü göstermektedir (8,9). No-reflow akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda kardiyak prognozu etkilemektedir. Anjiyografik no-reflow gelişen hastalarda önemli kardiyak olay gelişmesi ve kardiyak mortalite artmaktadır (10,11).

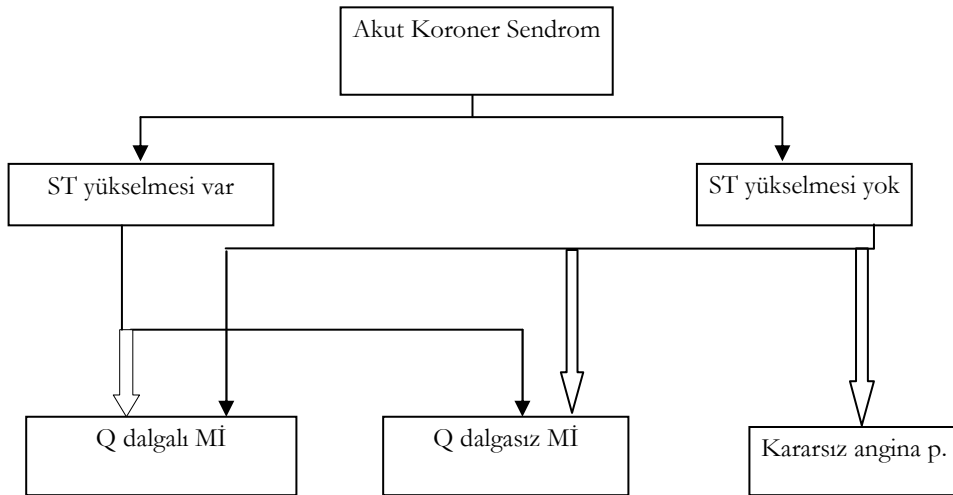
Çalışmamızın amacı; ST yükselmeli akut miyokard infarktüsli hastalarda primer perkütan koroner girişim sonrasında no-reflow gelişimine serotonin düzeyinin etkisini araştırmaktır. İnfarktüsle ilgili damarın açıklığının sağlanmasında vazokonstriksiyondan sorumlu serotoninin rolünün araştırılması, no-reflow gelişimine etkisi saptanabilirse, konvansiyonel tedaviye ilaveten serotonin reseptör antagonistlerinin kullanılması akut miyokard infarktüsünde efektif reperfüzyonun sağlanmasına katkıda bulunabilir.

GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen; günümüzde, ateroskleroza bağlı ölümler gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite, morbidite nedenlerindedir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda, hastaneye yatışlar en sık akut koroner sendrom (AKS) tanısıyla olmaktadır (12).

Akut koroner sendrom tanım olarak, koroner arter kan akımının azalması sonucu miyokardiyal iskemiye yol açan tüm klinik durumları ifade eder.

Akut koroner sendrom, kararsız angina pektoristen, ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve ST segment yüksekliği olan akut miyokard infarktüsünü (STEMİ) içine alan klinik sendromlar yelpazesini içermektedir (13) (Şekil 1).



Şekil 1: Akut koroner sendrom sınıflandırılması

Koroner iskemik yakınmalar ile başvuran hastaların elektrokardiyografi (EKG)'lerinde ST segment yüksekliği olabilir veya olmayabilir. ST segment yüksekliği olan hastalarda genellikle Q dalgalı miyokard infarktüsü gelişirken, daha az sıklıkla Q dalgasız miyokard infarktüsü izlenir. ST segment yüksekliği olmayan hastalarda ise kararsız angina pectoris veya NSTEMİ gelişebilir. Kreatin kinaz(CK), kreatin kinaz MB izoformu (CK-MB), ve troponin gibi kardiyak belirteçlerde yükselme oluyorsa NSTEMİ, yükselme olmuyorsa kararsız angina pectoris olarak tanımlanır. ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü olan hastalarda genellikle Q dalgası gelişmez ve Q'suz miyokard infarktüsü (Mİ) olarak takip edilirler. Ancak bu hastaların bir kısmında Q dalgalı miyokard infarktüsü gelişebilir. Akut ST segment yüksekliği olan miyokard infarktüsü, akut koroner sendromlar içinde en önemli klinik tabloyu oluşturur.

Akut koroner sendrom kapsamındaki klinik durumların patofizyolojisi heterojen ve dinamiktir. Klinik görünüm bakımından benzer özelliklere sahip olup, iskemi derecesi, tedavi ve prognoz bakımından farklılık gösterir. Ortak özellikleri, tedavilerin hızlı karar verilerek başlanmasıdır.

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, hem batı toplumunda hem de bizim ülkemizde en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (14). Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 1 000 000'dan fazla kişi AMİ'ü geçirmekte ve her yıl 500 000'den fazla kişi koroner kalp hastalığına bağlı olarak ölmektedir (15). Ülkemizde TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre yaklaşık 2,8 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu ve yılda 170 bin insanın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir (16). Koroner kalp hastalığının ülkemizde yıllık mortalitesi, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyelerde olup ve koroner morbidite ve mortalitenin her yıl % 5 oranında yükseldiği tahmin edilmektedir. Yine bu çalışmada 45-74 yaş grubunda koroner mortalite erkeklerde binde 8.12 iken kadınlarda binde 3.96 düzeyindedir (16).

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların yaklaşık % 45'i hastaneye ulaşmadan önce ölmektedirler (17-18). Ölümler göğüs ağrısı sonrası ilk saat içinde gelişmekte ve özellikle ventriküler fibrilasyon olmak üzere aritmilere bağlı olmaktadır. Hastaneye ulaştıktan sonra ölüm oranı belirgin şekilde azalmaktadır.

ST segment yüksekliği olan akut miyokard infarktüsü tanısı; kardiyak belirteçlerde yükselme ile birlikte en az iki ardışık derivasyonda olmak üzere, J noktasına göre V2 veya V3'te erkeklerde ≥ 0.2 mV, kadınlarda $\geq 0,15$ mV ve diğer derivasyonlarda \geq

0.1 mV yeni ST yükselmesinin görülmesi ile tanı konulmaktadır (19). Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık veya sıkışma hissi şeklindedir. İnfarktüs ağrısı uzun sürer ve genelde sabit kalsa da artma, azalma gösterebilir. Bazen hastalar tipik olmayan ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle gelebilir. Yaşlı, Diabetes Mellitusu (DM) olan hastalarda Mİ sessiz olabilir (20).

ST yüksekliği olan akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda hastane içi ölümler 1960'lı yıllarda %30 oranında iken, özellikle son 30-40 yıl içinde bu oranda koroner yoğun bakım ünitesindeki gelişmeler, fibrinolitik tedavi ve perkütan koroner girişim nedeni ile belirgin azalma olmuştur. Fibrinolitik tedavi mortalitede belirgin bir azalmayı sağlamasına rağmen AMİ'li hastaların önemli bir kısmı bu tedaviden faydalanamamaktadır. Bir çok hasta da, 24 saat perkütan koroner girişim yapan hastanelere ulaşamamaktadır (21, 22). Çok merkezli randomize çalışmalarda; bu tedavilere ek olarak antitrombotik, beta-bloker ve angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin de kullanımı ile, hastane içi mortalitenin % 5-7'lere gerilediği gösterilmiştir (23,24).

Gelecekte yaşlı nüfus artışı, DM ve obezite olgularının artmasına ve yaşam şekli beslenme alışkanlığına bağlı olarak, koroner arter hastalığı daha önemli bir sorun olarak karşımıza çıkacaktır.

Akut Miyokard İnfarktüsü Patogenezi

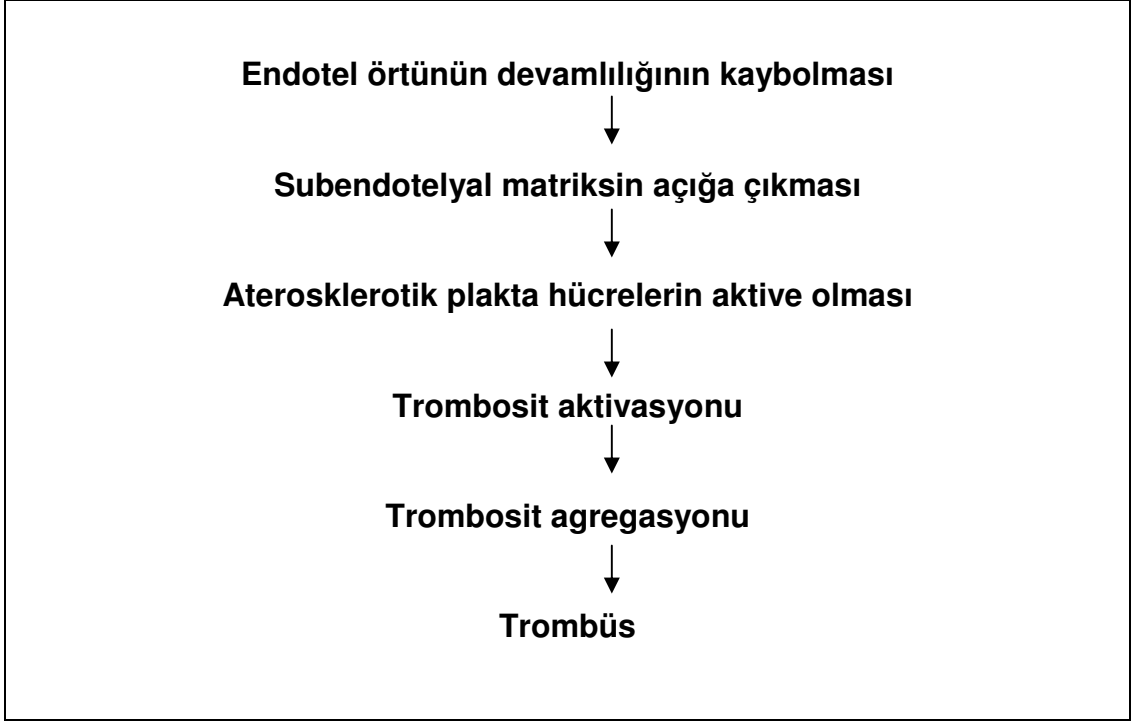
Akut miyokard infarktüsü, uzun süreli iskemi sonucu oluşan geri dönüşümsüz kalp kası nekrozudur. En önemli nedeni epikardiyal koroner arterlerin aterosklerotik hastalığıdır. Ateroskleroz (AS), arter intimasında kandan giren aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan karmaşık, inflamatuvar ve fibroproliferatif bir yanıttır (25).

Ateroskleroz gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlar, erken dönemde damar duvarını tam tıkamadığı için bulgu vermez. Klinik bulgular, plak iyice geliştikten sonra; erkeklerde dördüncü, kadınlarda beşinci dekatten sonra başlar.

Akut miyokard infarktüsü gelişiminde en önemli faktör koroner plağın rüptürü sonucu plak üzerinde gelişen intrakoroner trombozudur. Bu olay aterotromboz olarak adlandırılır.

Endotel disfonksiyonu, plak lipit içeriği, koroner vazokonstriksiyon, lokal yırtılma stresi kuvvetleri, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon kaskadının durumu gibi plak rüptürüne katkısı olan faktörler sonucu yırtılmış plağın üzerinde trombositlerden zengin bir trombüs oluşumu meydana gelir (26). Trombositlerin yırtık ve ona komşu hasarlı endotelial yüzeye yapışması, trombotik sürecin ilk aşamasıdır. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, adenzindifosfat (ADP), epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir (27). Trombositlerdeki granüllerden salınan proagregatuar faktörlerin tromboksan A₂ (TxA₂), ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi sentez ve salınımlarının uyarılışı, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır. Daha sonraki aşamada koagülasyon sisteminin diğer basamakları aktive olmakta fibrin, eritrosit, trombosit içeren pıhtı oluşmaktadır (şekil 2).

Miyokardın oksijen gereksinimi ve sunum arasındaki denge, trombüsün koroner kan akımını azaltmasıyla bozulur. Sunum ve gereksinim arasındaki dengenin bozulması ile iskemi gelişir, bu durumun daha uzun devam etmesi halinde ise miyokard nekrozu gelişir. Bu hastalarda trombüsün lümeni tıkamadaki derecesine göre klinik bulgular, kararsız anginadan STEMI'ye kadar ilerleyebilir. Hastada gelişen trombüsün damarı tıkama derecesi, yırtılan plağın içeriği, o esnadaki lokal hemodinami, koagülasyon durumu ve verilen tedaviler gibi birçok parametre, kliniğin ciddiyetini ve kararsız anginadan infarktüse kadar uzanan akut koroner olay yelpazesinde hastanın nerede olacağını ve ne yöne gideceğini belirler. Belirgin kollateral damarların yokluğunda tıkayıcı trombüs, çoğunlukla STEMI ile sonuçlanır. ST yüksekliğinin tanınması acil reperfüzyon tedavisinin gerekliliği nedeni ile önemlidir. Hastane içi morbidite ve mortalite oranları miyokardiyal nekrozun genişliğine bağlı olarak değişir. Uzun süreli prognozun belirleyicisi infarkt büyüklüğüdür.



Şekil 2: Akut koronersendrom patogenezi

Koroner kan akımı, ateroskleroz dışında, konjenital anomaliler, tromboz, ve vazokonstriksiyon gibi efektif perfüzyon basıncını azaltan bazı faktörlerle azalabilir. Koroner arter hastalığı gelişimi için cinsiyet, yaş, DM, hipertansiyon, sigara, lipoprotein a, hiperlipidemi, obesite gibi klasik risk faktörleri ve genç hastalarda genetik farklılıklar önemli rol oynamaktadır.

Endotel ve fonksiyonu

Endotel, insan vücudunda tüm kan damarların yüzeyini kaplayan tek sıralı epitel hücrelerinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. Vasküler hemostazın belirleyicisidir. Vasküler tonusu, hücre çoğalmasını, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen bir yapıya sahiptir.

Endotel tabakasının tromboregulator moleküller ile tromboz ve fibrinolizis arasındaki dengenin idamesi ve büyüme faktörlerini sentezleyebilme özelliklerine ilaveten, fiziksel ve kimyasal uyarılara dinamik olarak yanıt verebilme kapasitesi, bu tek sıralı yassı epitelten oluşan dokuya hayati önem kazandırmaktadır (28).

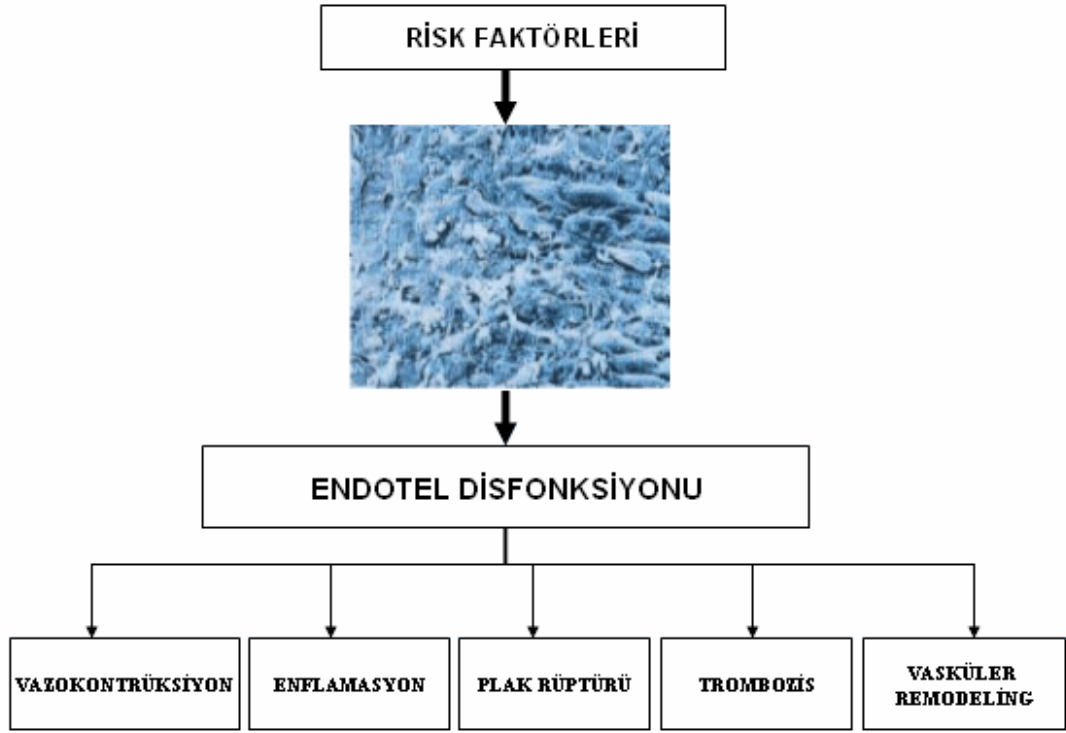
Vasküler yatakta; vazomotor tonusun lokal olarak düzenlenmesi, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör nitrik oksit (NO)'tir. Nitrik oksit trombositlerin adezyonunu, aktivasyonunu, sekresyon ve agregasyonunu inhibe eder. Endotel başlıca vazodilatör olarak NO ile birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PGI_2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) salgılamaktadır.

Endotel disfonksiyonunda ilk görülen olay, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Nitrik oksit üretimi veya aktivitesindeki azalma endotel disfonksiyonun ana mekanizmasıdır ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (29). Deneysel ve klinik çalışmalar endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gelişiminde ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermiştir (şekil 3).

Endotel vazodilatatör olarak; NO, EKHF, PGI_2 dışında vazokonstriktör olarak anjiotensinojen, vazokonstriktör prostoglandinler, PAF salgılar (30,31). Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece bir çok vazoaaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır (30).

Endotel disfonksiyonu asetilkolinin selektif intrakoroner infüzyonuyla saptanabilir. Asetilkolin vasküler tonus üzerine endotel bağımlı vazodilatör olarak iki yönlü etkiye sahiptir. Normal endotelde asetilkolin, NO salınımını uyararak vazodilatasyon ve kan akımı artışına neden olurken endotel disfonksiyonu varlığında vazokonstriksiyona yol açar (32).

Endotel disfonksiyonunda, NO salınımındaki bozulma koroner spazma neden olabilir (33). Spazm bölgesinde düz kas hücreleri; serotonin, katekolaminler, TxA_2 , histamin, endotelin, arginin ve vazopressin gibi vazokonstriktör maddelere hiperaktif yanıt vermektedir (34). Endotel fonksiyon bozukluğunun; vazodilatör faktörlerle (NO, EKHF, PI_2 gibi), vazokonstriktör faktörlerin (serotonin, endotelin, anjiyotensin II gibi) dengesizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



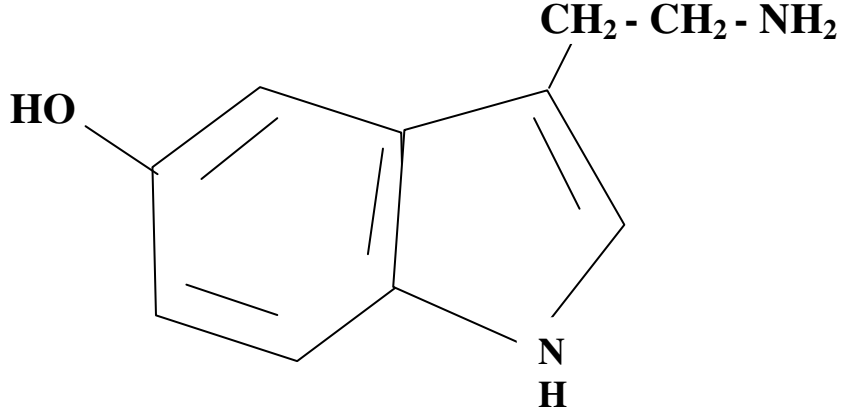
Şekil 3: Endotelyal Disfonksiyon

Endotel disfonksiyonunda Endotelin-1 gibi kuvvetli vazokonstriktörlere yanıt artar ve yaygın ateroskleroza sahip hastalarda bunların düzeyleri ciddi bir şekilde artmıştır (35-36). Damar içindeki endotel sıyrılmışsa veya uygun şekilde çalışmıyorsa, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisi vazokonstriksiyon olacaktır (30).

Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin), esansiyel bir amino asit olan L-triptofandan sentezlenen bir indol amindir (şekil 4). Serotonin ilk defa 1948 yılında kandan izole edilmiştir (37). Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde birçok fonksiyondan sorumlu olan nörotransmitterdir.

İnsan vücudunda %95'den fazlası bağırsaklardaki enterokromaffin hücrelerden, diğer kısmı beyindeki raphe nükleusu ve nöroendotelyal hücrelerden sentezlenmektedir (38).



şekil 4: Serotonin molekülü

Trombositler, serotoninin bağırsak ve akciğerden alınmasını sağlayan serotonin taşıyıcısına sahiptir. Bu taşıyıcı protein; kalp, kan damarları, trombosit, beyin, adrenal bez ve böbrekte yer almaktadır. Serotonin taşıyıcısının dokulardaki fonksiyonunun; kardiyak ve düz kas kontraktilesi, trombosit kümelenmesi, hücre mitogenez ve nöronal aktivitenin düzenlenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (39). Trombositler, serotonin sentezleyememekte sadece depolamaktadır ve endotel hasarı sonucu oluşan trombotik olayda ortama serotonin salgılanmaktadır. Serotoninde trombosit üzerindeki reseptörleri etkileyerek trombosit agregasyonunu artırmaktadır (40). Trombosit dens granülleri ADP, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Serotonin taşıyıcıların inhibisyonu; trombosit içi 5-hidroksitriptamin miktarını ve trombüs oluşumunu azaltır, kanamaya eğilimi artırır (41). Kalp dokusunda da kardiyomiyositler serotonin için lokal kaynak oluşturur. 5-hidroksitriptamin, reseptörleri aracılığıyla kardiyomiyositler üzerinde pozitif kronotropik, pozitif inotropik etki ve miyositler için mitojen etki yapar (39). Serotoninin kan damarları üzerine etkisi, endotel hücre tabakasının durumuna göre vazodilatör veya vazokonstriktör olabilir. Diğer vazokonstriktörlerin etkisini artırmaktadır. 5-hidroksitriptamin, kan damarları üzerine vazokonstriksiyon etkisi yanında damar düz kas hücresi ve endotel hücresi için mitojendir (42). Serotonin, hücre içi enzim olan monoaminoksidaz yoluyla 5-hidroksiindolasetik asite metabolize olur.

Primer Perkütan Koroner Girişim:

ST segment yükselmeli akut miyokard infarktüsli hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla acil reperfüzyon tedavisi gereklidir. İnfarktle ilişkili arterde akımın sağlanması ve tekrar tıkanmanın önlenmesinde primer girişim ve trombolitik tedavi uygulanmaktadır. Revaskülarizasyonun zamanlaması erken ve geç sonuçları etkilemektedir. Semptomların başlamasından sonraki 12 saat içinde oluşan erken reperfüzyon ile daha çok miyokard kurtarılmış, sol ventrikül fonksiyonları daha çok korunmuş ve yaşam süresi uzamıştır. Hastalara reperfüzyon ilk saatlerde başladığında fayda daha fazla olmaktadır. Bu nedenle bu hastaları hızlı bir şekilde reperfüzyon yapılabilecek bir merkeze ulaştırılması gerekmektedir.

Kılavuzlar (43) tarafından primer perkütan koroner girişim (PKG), AMİ'lu hastalarda ST yükselmesi semptom başlangıcının ilk 12 saati içinde veya semptom devam ediyorsa 12 saatten sonra hastaneye başvurudan 90 dakika içinde deneyimli merkezler tarafından uygulanması önerilmektedir. STEMİ nedeniyle 75 yaşından genç, kardiyojenik şok gelişen hastalar miyokard infarktüsün ilk 36 saatinde ise, şok başlamasından ilk 18 saat içinde revaskülarizasyon sınıf I endikasyondur.

Trombolitik tedavinin tercih edildiği durumlar;

- Semptomların başlamasından sonra erken gelen ≤ 3 saat içinde ve invaziv tedavide gecikilecekse
- Kateterizasyon laboratuvarı meşgul, damar girişiminden kaynaklanan güçlükler, perkütan koroner girişim ekibi ve laboratuvarın deneyim eksikliği durumunda
- İğne-balon süresi 30 dakikadan uzun ve kapı-balon süresi 90 dakikanın üzerinde ise trombolitik tedavi tercih edilmelidir.

Primer perkütan girişimin tercih edildiği durumlar;

- Kapı-balon süresi 90 dakikanın altında, iğne-balon süresi 30 dakikanın altında olan cerrahi destekli, tecrübeli ekipman varlığında
- Kardiyojenik şok
- Killip sınıfı 3 ve üzeri olan hastalarda
- Kanama ve intrakraniyal kanama riski yüksek olan ve trombolitik tedavi kontraendike olan hastalarda
- Semptom başlangıcı 3 saatten fazla olan hastalarda
- ST yükselmeli Mİ tanısı şüpheliyse primer PKG tercih edilmelidir.

Akut miyokard infarktüs hastalarında hastane içi trombolitik tedavi ile Primer PKG' i karşılaştıran bir meta-analiz de kısa dönem mortalite, ölümcül olmayan Mİ, inmede PKG trombolitik tedaviye karşı daha üstün bulunmuştur (44).

Semptom başlangıcı 3 saat olan hastaların dahil edildiği PRAGUE-2 çalışmasında streptokinaz uygulananlar ve primer PKG için transfer edilenler arasında mortalite bakımından fark görülmemiştir (45). Hastane içi trombolitik tedavi uygulanan ve primer PKG için sevk edilen hastaların randomize edildiği DANAMI-2 çalışmasında; bir aylık izlemde, ölüm, tekrarlayan Mİ ve inmede PKG yapılan grubta belirgin azalma görülmüştür. Ancak toplam mortalitede fark bulunmamıştır (46). Hastane öncesi doku plazminojen aktivatörü uygulananlar ile PKG için transfer edilen hastaların incelendiği CAPTIM çalışmasında; ölüm, tekrarlayan Mİ ve inme yönünden fark bulunmamıştır (47).

Primer perkütan koroner girişim, tecrübeli ekipmanla ve zamanında yapılma imkanı bulunuyorsa ilk tercih olmalıdır. Perkütan koroner girişim, koroner damar açıklığını sağlamakta ve korumakta etkilidir. Trombolitiğin yol açtığı beyin kanaması riskini azaltır. Acil kateterizasyon sonucunda lezyonun anatomik yeri ve koroner patoloji tespit edilerek risk sınıflaması yapılır ve acil cerrahi gerektiren lezyonlar tespit edilir.

Primer perkütan koroner girişim işlem öncesi ve işlem sonrası epikardiyal koroner arterlerdeki akım değerlendirilmesi TIMI derecelendirmesine göre yapılmaktadır (48,49)(Tablo 1).

Tablo1: TIMI Derecelendirme Sistemi

TIMI DERECESESİ	TANIM
0	Tıkalı damarda akımın olmaması
1	Kontrast maddenin tıkalı segmentin distaline az miktarda geçişi
2	Distal akımın tam olarak fakat gecikmiş bir biçimde elde edilmesi
3	Distal akımın tam olarak elde edilmesi

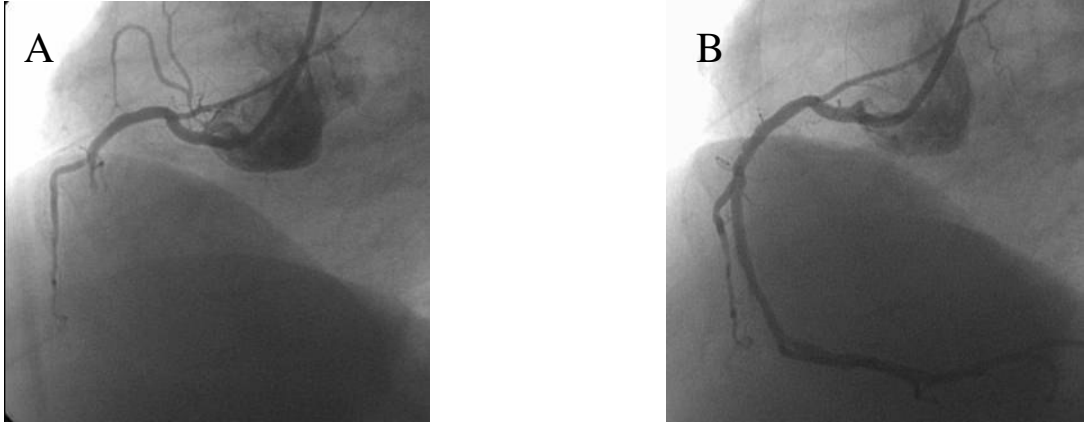
No-reflow fenomeni

İlk defa beyinde gösterilen no-reflow olayının miyokardda da olabileceği 1966 yılında deneysel modeller üzerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir (50). Patofizyolojik olarak, koroner arterde ileri doğru akım sağlanmasına rağmen miyokard dokusunda yeterli perfüzyonun sağlanamaması durumu no-reflow olarak tanımlanmaktadır (51). *Anjiyografik olarak disseksiyon, mekanik engel veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI \leq 2) no-reflow olarak tanımlanır (2,3,11)*. Bazı durumlarda ise koroner akım zamanında sağlanmış olsa bile, miyosit düzeyinde yeterli reperfüzyon olmaması, miyosit hasarının geri dönüşümsüz hale gelmesi ile sonuçlanmaktadır. Anjiyografide TIMI 3 akım sağlanmasına rağmen, görüntüleme yöntemleri ile canlı doku gösterilememiştir. Anjiyografide yavaş akımın bile olmadığı durumlarda da mikrovasküler düzeyde no-reflow gözlenebilir (52).

No-reflow, yapısal ve fonksiyonel olarak iki gruba ayrılabilir. Yapısal no-reflow'da nekrotik miyokardı besleyen mikrovasküler yatak hücresel elemanlarında geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler; fonksiyonel no-reflow'da ise vazospazm ve/veya mikroembolizasyon söz konusudur (53).

No-reflow gelişen bölgelerin mikrovasküler yapısı elektron mikroskopuyla incelendiğinde; endotelde şişme, endotel hücrelerinde pinositik veziküllerin kaybolması, lümen içine doğru endotelial uzantılar, membrana bağlı lümen içi cisimcikler, fibrin kümeleri ve trombositler gözlenmiştir. Hayvan deneylerinde iskemi süresi uzatıldıkça no-reflow gelişme olasılığı artmaktadır (4).

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 lümeneye doğru uzantılar, nötrofilin lümeni tıkanması(endotel, trombosit ve miyositler ile reaksiyon), serbest oksijen radikalleri, hızlı miyosit ödemi sonucu damarın kompresyonu sorumlu tutulmaktadır (4). Tehdit altındaki dokuda mikrovasküler direnç artışı, trombosit kümelenmesi, fibrin embolileri, mikroembolik olaylar, endotel hasarı ve vazospazm diğer olası nedenlerdir.



Şekil 5: A: TIMI 0 akım görüntüsü, B: Normal akım TIMI 3, işlem sonrası

Hayvan deneylerinde no-reflow alanlarında mikrovasküler yatakta lökosit sayısında belirgin artış olduğu gözlenmiştir (4). 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 aktifleştirici faktör gibi maddeler ile endotel hücreleri de lökosit fonksiyonlarına etki edebilirler. Benzer şekilde tromboksan A2, 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 konstriksiyonun AMİ'de bozulmuş reperfüzyona önemli derecede katkıda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır (54). 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 sayılabilir (55).

İskemik kardiyak dokunun reperfüzyonu sadece makrovasküler açıklığa değil mikrovasküler akıma da bağlıdır. Plak rüptürü sonrası trombozisin yol açtığı lokal obstrüksiyona ilaveten serotonin salınımı yolu ile mikrovasküler obstrüksiyon da ortaya çıkmaktadır (55). Hiperkolesterolemik tavşanlar üzerinde yapılan deneysel bir

çalışmada aterosklerotik plak rüptürünü takiben ortaya çıkan erken mikrovasküler konstriksiyonda serotonin salınımının rolü olduğunu ortaya koymuştur (56).

İnfarktüstten sorumlu damar açıklığının sağlanmasına yönelik konvansiyonel tedaviye ilaveten vazokonstriksiyondan sorumlu serotonin reseptör antogonistlerinin kullanılabilmesi AMİ'de reperfüzyonun daha da iyileştirilmesine katkıda bulunabilir. 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 içerirler (57). Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımında genç trombositlerin artmasına bağlı olarak MPV'nin de yükseldiği gösterilmiştir.

İnflamasyonda, 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 inflamasyonda suçlanmaktadır. Serum yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (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 değerlendirmesi en hassas yöntemlerdendir (58,59). No-reflow; sintigrafi, nükleer manyetik görüntüleme, pozitron emisyon tomografi, intrakoroner basınç ölçümü ve koroner arter akım velositesi ile saptanabilir (60-64). İnvasküler ultrasonografi ile değerlendirmede büyük, heterojen, fibröz yağdan zengin, kireçtaşı görünümlü plakların anjiyografik no-reflow gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (65). Görülme sıklığı AMİ'lü olgularda % 10-20, elektif PKG'lerde % 2-5, safen ven greftlerine yapılan girişimde % 4 oranındadır (2,66,67). Akut miyokard infarktüsü sonrası no-reflow gelişen hastaların yaklaşık % 50'inde no-reflow'un geriye dönebilir olduğu gösterilmiştir (68). Bu hastalarda bölgesel duvar hareketlerinde iyileşme olmamasına karşın sol ventrikül hacimlerinin artmadığı gözlenmiştir. No-reflow'un devam ettiği hastalarda ise sol ventrikülün progresif olarak genişlediği gözlenmiştir. No-reflow AMİ'ü

geçiren hastalarda kardiyak prognozu etkilemektedir. Anjiyografik no-reflow gelişen hastalarda önemli kardiyak olay gelişmesi ve kardiyak mortalite artmaktadır (10,11).

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar ve Kan örnekleri

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'na 2007 Şubat ve 2007 Kasım tarihleri arasında göğüs ağrısı şikâyeti olan ve akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü tanısı konan, ≤ 12 saat içinde hastaneye başvuran primer PKG uygulanan 40 hasta alındı. Grup I, işlem sonrası normal akım sağlanan yaş ortalaması 55 ± 12.2 olan 25 hasta ve grup II, yaş ortalaması 62 ± 8.5 olan no-reflow gelişen 15 hastadan oluşmakta idi.

Hastaların hastaneye yatışta sistemik olarak semptom sorgulaması yapıldı, fizik muayaneleri ve ayrıntılı tıbbi hikayeleri alındı. Koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörleri kaydedildi. İşlem sonrası 60. dakikada 12 derivasyonlu EKG kaydı yapıldı. 0, 6, 12 ve 24. saatlerde CK, CKMB ve troponin ölçümü yapıldı. Geliş CRP değerleri ölçüldü. Tüm hastalardan yatışının ilk 24 saati geçtikten sonra 12 saat açlığı takiben lipit profili için kan örnekleri alındı. Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara asetilsalisilik asit, ACE inhibitörü, beta bloker, statin, heparin tedavisi başlandı.

Çalışmaya; kardiyojenik şoktaki hastalar, stent trombozu olan hastalar, trombolitik tedavi alan hastalar, sistemik hastalığı olan hastalar, bilinen kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar, bilinen hematolojik hastalığı olanlar, malignitesi

olan ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanan hastalar alınmadı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm hastalardan çalışmaya alınmadan önce gerekli bilgilendirmeler yapılarak izinleri alındı.

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüs tanısı

ST segment yükselmeli miyokard infarktüs tanısı; 30 dakikadan fazla süren tipik göğüs ağrısı, en az iki ardışık derivasyonda olmak üzere, J noktasına göre V2 veya V3'te erkeklerde ≥ 0.2 mV, kadınlarda ≥ 0.15 mV ve diğer derivasyonlarda ≥ 0.1 mV yeni ya da yeni varsayılan ST yükselmesinin görülmesi ile birlikte miyokard enzimlerinde ve troponinde yükselme olmasıyla konuldu. ST segmentte %50 den fazla gerileme ST segment rezolüsyonu olarak alındı (69,70).

Taburculuk öncesi hastaların ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) simpson metoduyla değerlendirildi. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler Vivid 7 Dimension (GE Vingmed Ultrasound AS N-190 Horten, Norway) ekokardiyografik cihazı ile 2.5 MHz'lik transducer kullanılarak yapıldı.

Koroner Anjiyografi ve Değerlendirmesi

Koroner anjiyografi işlemleri, femoral arter yoluyla standart Judkins yöntemiyle yapıldı. Sineanjiyografi ekipmanı olarak Philips Integris H 3000 kullanıldı. Koroner anjiyografiler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve incelendi. Opak madde olarak Iopromide (Ultravist-370) veya Iohexol (Omnipaque 350mg/ml) kullanıldı. Anjiyografik olarak no-reflow fenomeni; diseksiyon, mekanik engel veya anlamlı rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI ≤ 2) olarak tanımlandı (2-3,11). Akut Mİ ile başvuran tüm hastalara 300 mg asetisalisilik asit ve 600 mg klopidogrel yükleme dozu verildi. İşlem öncesi 10.000 ünite heparin uygulandı. İşlem öncesi TIMI 0 akım olan hastalar çalışmaya alındı. Bütün hastalara anjiyoplasti ve stent uygulandı. Glikoprotein IIb/IIIa antagonisti verilmedi.

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Hastalardan tam kan sayımı, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, Na, K, total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli kolesterol (HDL kolesterol), düşük dansiteli kolesterol (LDL kolesterol) için kan örnekleri alındı.

Kan lipitleri, Total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterole özgü Thermo kitleriyle Konelab 60I® cihazıyla (Thermo Clinical Labssystem®) çalışıldı. Normal değerler Trigliserid 35–160 mg/dl, total kolesterol 120-200 mg/dl, HDL kolesterol 30–70 mg/dl, LDL kolesterol 60–170 mg/dl olarak alındı. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi Friedewald formülü ($LDL=TK-[HDL+TG/5]$) kullanılarak hesaplandı. Hastalardan böbrek fonksiyonları (BUN,Crea) Beckman Coulter Synchron Lx20 Clinical System cihazı ve kitleri kullanıldı. Normal değerler BUN için 6-20 mg/dl, kreatinin için 0.6–1.3 mg/dl, Na için 135-153 mmol/L, K için 3.6–5.1 mmol/L olarak alındı. Tam kan sayımı ölçümleri CBC XT 2000i® cihazıyla yapıldı. Troponin-T ‘Cardiac Reader (Roche)’ cihazıyla ‘cardiac T quantitive’ kiti kullanılarak ölçüldü. 0.1 ng/ml’ nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Yüksek duyarlıklı C–Reaktif Protein Hs-CRP BN2 model nefelometre ile (Dade-Behring) ölçüldü. 0-6 mg/lt arasındaki değerler normal referans aralığı olarak kabul edildi.

Serotonin

Serotonin için kan örnekleri işlem öncesi koroner ostiumdan yan deliksiz kateter ile alındı. Trombosit içi ve serum serotonin değerleri ölçüldü. Trombosit içi serotonin ölçümü için kan numunesi 5,4 mg Etilen amintetroasetik asit (EDTA) içeren tüplere alınan örnekler santrifüj işlemi yapıldıktan sonra serum ve plazma örnekleri alındı. Trombosit içi serotonin için, tam kan numunesi 1100 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı 200µl alınarak 800µl serum fizyolojik ile sulandırıldı. Elde edilen numune 5200 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Trombosit kümesi elde edildi. 200µl distile su konularak zenginleştirilmiş trombosit örneği elde edildi. Serum ve zenginleştirilmiş trombosit örneği -70 derecede saklandı. Trombosit içi serotonin ölçümü için örnek çözüldükten sonra 10.000 devirde 2 dk santrifüj edildi. Numuneden 10 µL alınarak testte kullanıldı BİOSOURCE® elisa kitiyle serum ve trombosit içi serotonin çalışıldı. Ölçümden çıkan serotonin değeri, trombosit sayısına oranlanarak trombosit için serotonin değeri ng/10⁹ cinsinden hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 11.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± standart sapma (Ort. ± SS) şeklinde ifade edildi. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılıma uyan

verilerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Yüzdeler verileri karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi uygulandı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, STEMI tanısı olan, primer PKG uygulanan 40 hasta alındı. Dahil edilme kriterlerine uygun olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Temel klinik özellikler

İşlem öncesi akımı TIMI 0 olan, primer PKG sonrası normal akım sağlanan 25 hasta (20 erkek, 5 kadın) ile no-reflow TIMI ≤ 2 akım olan 15 hasta (13 erkek, 2 kadın) üzerinde yapıldı.

Normal akım sağlanan hastalar grup I ve no-reflow olan hastalar grup II'yi oluşturdu. Hastaların yaşları 32 ile 80 arasında değişmekteydi. Grup I yaş ortalaması 55 ± 12.2 , grup II yaş ortalaması 62 ± 8.5 idi. Grup I'in %80'i, grup II'nin %86.7 si erkekti. İki grup arasında cinsiyet, yaş, sigara içiciliği, DM ve hipertansiyon (HT) sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların %60'ı (24 hasta) sigara içiyordu. Hastaların kan lipit profilleri incelendiğinde total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol değerleri iki grupta da benzerdi. Vücut kitle indeksi(VKI) arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hastaların temel klinik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Geliş sistolik ve diyastolik kan basıncı, grup I'de $124.6 \pm 20.3/76.8 \pm 16.7$ mmHg, grup II'de $129.6 \pm 21.8/80.7 \pm 15.4$ mmHg idi. Geliş sistolik ve diyastolik kan basınçları nabız sayısı yönünden iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 2: Hastaların temel klinik özellikleri

	Grup I (n:25)	Grup II (n:15)	p
Yaş (yıl)	58±11.3	62± 8.5	0.70
Cins (erkek/kadın) n	20/5	13/2	0.59
Diabetes Mellitus (%)	8.0	20.0	0.26
Hipertansiyon (%)	44.0	40.0	0.80
Sigara (%)	68.0	46.7	0.18
Total Kol. (mg/dl)	196.2±56.9	175.2±55.2	0.26
LDL Kol. (mg/dl)	138.6±48.1	126.6±34.7	0.40
HDL Kol. (mg/dl)	37.0±8.0	33.0±6.9	0.11
VKİ (kg/m²)	27.7±3.8	26.9±2.6	0.47

p> 0,05: İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Ağrı başlamasından işlem yapılmasına kadar geçen süre; grup I' de 4.22±2.5 saat iken grup II' 6.3±2.9 saat idi. Normal akım sağlanan grupta daha erken girişim yapılmıştı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.021). EKG' de ST gerilemesi açısından değerlendirildiğinde normal akım sağlanan grupta 20 hastada, no-reflow grubunda 4 hastada ST rezolüsyonu vardı. Normal akım sağlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda ST rezolüsyonu vardı (p=0.001). Perkütan koroner girişim sonrası ağrı yönünden değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.035). Grup I' de % 72.4 sinde ağrı geçmişti, grup II' de ise % 63.6 hastada ağrı devam ediyordu. Normal akım sağlanan grupta işlem sonrası ağrı daha erken sonlanmıştı (tablo 3).

Kreatin kinaz, CK-MB pik değeri, pik zamanı arasında ve troponin değerleri gruplar arasında farklılık yoktu (p>0.05).

Ejeksiyon fraksiyonu grup I' de ortalama değeri % 49.8±8.5, grup II' de ortalama değeri % 44.4±7.3 idi. Ejeksiyon fraksiyonu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.049). Sonuçlar tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 3: Enzim, göğüs ağrısı ve süresi, ST segment rezolüsyonu, EF'nin karşılaştırması

	Grup I (n:25)	Grup II (n:15)	p
Ağrı-balon zamanı süre(s)	4.22±2.5	6.3±2.9	0.021
EF (%)	49.8±8.5	44.4±7.3	0.049
ST rezolusyonu olan (%)	83.3	16.7	0.001
İşlem sonrası ağrı olan(%)	36.4	63.6	0.035
CK pik değeri (u/l)	3006.1±2124.9	3720.6±1787.5	0.41
CKMB pik değeri (u/l)	168.5±102.7	214.3±99.6	0.17
CK pik zamanı (s)	11.9±5.1	15.1±6.2	0.09

Anjiyografik Bulgular

Anjiyografik bulgular yönünden değerlendirmede infarktüsle ilişkili koroner arter; normal akım sağlanan grupta 11'inde sağ koroner arter (RCA), 10'unda sol ön inen arter (LAD), 4'ünde sirkumfleks (Cx) arterdi. No-reflow olan grupta da 6'sında RCA, 7'sinde LAD, 2'sinde Cx arterdi. Sorumlu damara göre no-reflow gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p>0.05$).

Damar sayısı yönünden incelendiğinde grup I' deki hastaların % 64'ü tek damar, % 12'si iki damar, % 24'ünde üç damar hastalığı bulunmakta idi. Grup II'deki hastaların % 26,7'si tek damar, % 60'ı iki damar, % 13,3'ünde üç damar hastalığı bulunmakta idi. İki damar hastası olanlarda no-reflow gelişimi daha fazlaydı ($p<0.05$).

Kullanılan stent boy ve çapı, normal akım sağlanan grupta $19.2\pm 3.2 \times 3.4\pm 0.3$ mm, no-reflow grubunda ise $18.8\pm 2.9 \times 3.3\pm 0.3$ mm boyutlarında idi. Kullanılan stent boyu ve çapı, yerleştirme basıncı arasında iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Koroner anjiyografik özellikler yönünden karşılaştırılması

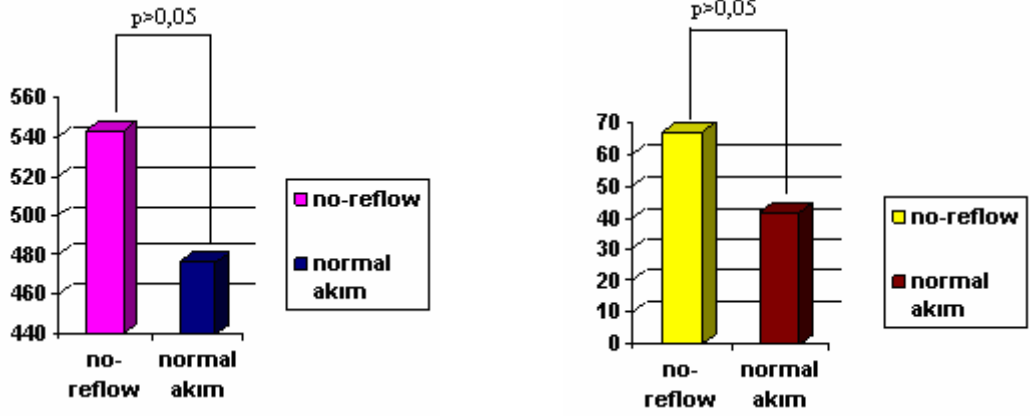
	Grup I (n:25)	Grup II (n:15)	p
Sorumlu damar (n)			
LAD	10	7	
Cx	4	2	AD
RCA	11	6	
Damar sayısı (%)			
Tek	64	26.7	AD
İki	12	60	0.006
Üç	24	13.3	AD
Stent boy ve çapı (mm)	19.2±3.2x3.4±0.3	18.8±2.9x3.3±0.3	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Serotonin seviyesi yönünden değerlendirme

Normal akım sağlanan grupta trombosit içi serotonin seviyesi ortalama değeri 476.4±208.9 ng/10⁹ trombosit iken no-reflow grubunda 542.7±273.4 ng/10⁹ trombosit idi. No-reflow grubunda trombosit içi serotonin seviyesi daha yüksek bulundu. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.39).

Serum serotonin seviyesi yönünden incelendiğinde grup I'de serum serotonin seviyesi ortalama değeri 41.4±40.8 ng/ml idi. Grup II'de serum serotonin seviyesi ortalama değeri 66.7±45.7 ng/ml idi. No-reflow grubunda serum serotonin seviyesi daha yüksek bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.07) (şekil 6).



Şekil 6: Gruplarda trombosit içi ve serum serotonin seviyesinin karşılaştırması

Hemoglobin değeri grup I'de 15.0 ± 1.4 g/dl, grup II'de 14.4 ± 1.9 g/dl idi. Gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Total lökosit ve nötrofil sayısı yönünden bakıldığında iki grup arasında farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Trombosit sayısı; grup I'de $268 \times 10^3 \pm 96 \times 10^3$ /L, grup II'de $299 \times 10^3 \pm 143 \times 10^3$ /L idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Ortalama trombosit hacmi; grup I'de 10.0 ± 0.7 fl, grup II'de 10.6 ± 0.8 fl olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.036$).

Ortalama trombosit hacmi ile trombosit içi serotonin seviyesi karşılaştırıldığında, trombosit volümü yüksek olanlarda serotonin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Hematolojik parametrelerle ilgili sonuçlar tablo 5'de gösterilmiştir.

CRP açısından değerlendirildiğinde başvuru anındaki CRP seviyesi no-reflow grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p = 0.014$). Göğüs ağrısı başlangıcıyla işlem yapılma zamanı arasındaki süre ile CRP yüksekliği arasında anlamlı ilişkili vardı.

Hastaneye geliş anında kan şekeri değerlendirmesinde grup II'de anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Grup I'de kan şekeri ortanca 124 mg/dl (min:91-max:435), grup II'de ortanca 149 mg/dl (min:123-max:472) bulundu. İstatistiksel olarak fark anlamlı idi ($p = 0.011$) (Tablo 6).

Tablo 5: Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi

	Grup I (n:25)	Grup II (n:15)	p
Hb(g/dl)	15.0±1.4	14.4±1.9	0.28
Lökosit (hücre/µL)	12110.4±3789.2	12764.4±4521.5	0.62
Nötrofil (µL)	8535.6±4025.2	10060.6±4535.8	0.27
Trombosit(10³/µL)	268±96	299±143	0.41
MPV (fl)	10.0±0.7	10.6±0.8	0.036

Tablo 6: Kan şekeri ve CRP nin gruplara göre karşılaştırılması

	Grup I (n:25) Ortanca(min-max)	Grup II (n:15) Ortanca(min-max)	p
Başyuru kanşekeri (mg/dl)	124(91-435)	149(123-472)	0.011
Başyuru CRP (mg/dl)	3.1(3.1-15.4)	5.4(3.1-31.0)	0.014

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. Perkütan koroner girişim ile akut STEMI olgularında TIMI 3 akımın sağlanması en önemli tedavi yöntemidir.

Anjiyografik no-reflow gelişmesiyle AMI'nde kısa ve uzun dönem morbidite, mortalite arasında sıkı ilişki olduğu bilinmektedir (10,11,71). Akut miyokard infarktüsü sonrası klinik belirleyiciler yaş, killip sınıfı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi parametrelerdir. Akut miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve no-reflow arasında da bağlantı vardır. Yeniden şekillenme oluşumunu etkileyen faktörler, infarkt genişliği, infarkt arterindeki akım, asinerji, duvar stresinin artışıdır (71). No-reflow bu parametrelerin tamamına katkıda bulunmaktadır. No-reflow'un devam ettiği hastalarda ise sol ventrikülün progresif olarak genişlediği görülmüştür.

Patofizyolojik olarak no-reflow, infarktüsle ilişkili arterin açık olmasına rağmen miyokard dokusunda yeterli perfüzyonun sağlanamaması durumudur (51). No-reflow patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen karmaşık ve nedenleri birçok faktöre bağlıdır.

No-reflow sıklığı; elektif perkütan girişimlerde daha az rastlanırken, AMİ'nde primer perkütan girişimde sıklığı daha yüksek oranda görülmektedir. Akut miyokard infarktüsünde no-reflow oranının yüksek olmasının nedenleri, endotel hasarı, inflamasyon, nötrofil tıkaçı ve distale mikroembolizasyonun daha fazla olmasıdır.

No-reflow invaziv ve invaziv olmayan çeşitli yöntemlerle gösterilebilir. Anjiyografik olarak TIMI derecelendirmesi, no-reflow'u tayin edebilecek basit bir alternatif yöntem olarak kabul edilmektedir (3). Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi, doku perfüzyon derecesini çok iyi gösterdiğinden dolayı no-reflow sıklığında ortaya koyabilmektedir (58,59). Ancak kontrast ekokardiyografi uygulaması zordur. No-reflow; sintigrafi, nükleer manyetik görüntüleme, pozitron emisyon tomografi, intrakoronar basınç ölçümü ve koroner arter akım hızı gibi yöntemlerle de saptanabilir (60-64).

Bu çalışmada; reperfüzyon kriterleri yönünden ST segmentinde % 50 ve üzerinde rezolüsyonun olması kriter alınarak yapılan değerlendirmede, normal akım sağlananlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde ST segment rezolüsyonu gözlemlendi. Epikardiyal damarın başarılı rekanalizasyonu tedavi için şart olmakla birlikte, mikrovasküler düzeydeki akım da hastanın prognozunu belirlemede önemlidir. ST-segment değişiklikleri epikardiyal akımdan çok miyokardiyal beslenmeyi göstermekte ve koroner anjiyografideki epikardiyal açıklık yanında miyokardiyal perfüzyonu göstermede de prognostik bilgi vermektedir (58). ST-segment yükselmesinin gerileme derecesi ile mortalite arasındaki ilişkisi açık bir şekilde ortaya konmuştur (72). Çalışmalarda; ST segment rezolüsyonu, hem fibrinolitik tedavi hem de primer PKG sonrasında, infarktüs büyüklüğü, sol ventrikül boyutları, epikardiyal damar açıklığı ve mortaliteyi öngörmeye değeri gösterilmiştir (72,73). De Lemos ve arkadaşlarının AMİ'li hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada, trombolitik tedavi sonrası EKG' de % 70 veya daha fazla ST segment rezolüsyonu TIMI 3 akım göstermede ve mortalite azalmasında anlamlı bir parametre olarak bulundu. Sadece bu EKG kriteri kullanılarak hastaların yaklaşık % 50'sinin infarkt ile ilişkili arter açıklığına sahip olduğunu ve bu açıklığı göstermede anjiyografik değerlendirmenin gerekli olmayabileceğini öne sürmüşlerdir (74). Ophius ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da, primer anjiyoplasti yapılan AMİ'li hastalarda primer anjiyoplasti sonrası ST segmentinde % 50 ve üzerinde gerileme

olması reperfüzyon göstergesi olarak bulunmuştur (75). Çalışmamızın sonucunda, ST segment rezolüsyonu TIMI 3 akımı göstermede anlamlı bulundu.

Bu çalışmada, iki grup arasında karşılaştırıldığında normal akım sağlanan grupta göğüs ağrısının geçmesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde bulundu. Göğüs ağrısı miyokard infarktüsünde subjektif bir bulgudur. Göğüs ağrısının geçmesi, reperfüzyonun klinik bir işareti olarak görülmesine rağmen bu durumun klinik çalışmalarda kantitatif hale getirilmesi oldukça güçtür (76). Ophius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, göğüs ağrısının geçmesi ve ST segment rezolüsyonu ile birlikte değerlendirilmiştir (75). Yapılan diğer bir çalışmada, sadece göğüs ağrısının tamamen geçmesi başarılı reperfüzyonun işareti olarak görülmekle birlikte bu durum hedef damar açıklığı olan hastaların çok az bir kısmında gözlenmiştir (77). Analjeziklerin klinik pratikte sık kullanılması, antiiskemik ajanların kullanılması göğüs ağrısının maskelenmesine yol açabilmektedir. Göğüs ağrısının analjezikle baskılanması, bazı hastalarda tanıda başarısızlığa veya tedavide gecikmeye yol açabilir. Reperfüzyonun bir işareti olarak görülen göğüs ağrısının varlığı ve yokluğu daha somut diğer göstergelerle birlikte değerlendirilmelidir. Çalışmamızda göğüs ağrısının geçmesi, infarktüsle ilgili damar açıklığını göstermede diğer çalışma sonuçları ile benzer bulundu.

Bu çalışmada; başvuru anındaki kan şekeri, no-reflow grubunda daha yüksek bulundu ($p=0.011$). Hiperglisemi ile başvuran AMİ'li hastalarda reperfüzyon tedavisi ile no-reflow fenomeni daha sık görülmektedir. Kan şekeri seviyesindeki artış akut miyokard infarktüsünün ortaya çıkmasından sonraki ilk saatlerde diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda da sıklıkla gözlenen bir durumdur (78). Yapılan deneysel çalışmalarda hipergliseminin tek başına AMİ'nde miyokardiyal hasarı daha da kötüleştirdiği gösterilmiştir. Hiperglisemi intertisyel fibrozisi ve miyosit apoptozisini artırarak sol ventriküler remodelingini abartılı hale getirmektedir (79). Ayrıca hiperglisemi, K_{ATP} kanallarını kapatarak iskemik önkoşullanmanın kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırmaktadır (80,81). Başka bir klinik çalışmada akut hipergliseminin, AMİ'li hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (82).

Akut hiperglisemi ile kötü prognoz arasındaki ilişki için diğer potansiyel mekanizma mikrovasküler disfonksiyondur. Deneysel çalışmalar hipergliseminin trombosit bağımlı trombozisi ve dolaşımdaki adezyon moleküllerini artırarak kapiller lökosit tıkaçı oluşumunu artırdığını, nitrik oksidin kullanılabilirliğini bozarak endotel bağımlı vazodilatasyonu azalttığını ve kolleteral kan akımını bozduğunu ortaya koymuştur (82). Iwakura ve arkadaşları tarafından; miyokard kontrast ekokardiyografik değerlendirme ile yapılan bir klinik çalışmada, başvuru anındaki kan şekeri yüksekliğinin no-reflow fenomeni için bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (83). Ishihara ve arkadaşları tarafından 1253 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada AMİ'li hastalarda primer PKG sırasında, diyabetten bağımsız olarak akut hiperglisemili hastalarda normoglisemik hastalara göre anlamlı derecede mortalitenin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (82). No-reflow'u göstermede; başvuru anındaki kan şekeri, diğer çalışmaların sonuçları gibi anlamlı şekilde yüksek bulundu.

CRP, ortama olaydan altı saat sonra salgılanan, yarılanma ömrü 19 saat olan inflamasyonun bir göstergesidir. Stabil olmayan plakların histopatolojik olarak incelenmeleri neticesinde, AKS patogeneğinde de inflamasyonun kilit rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek duyarlılıklı CRP'nin akut koroner sendromlarda artmış düzeylerinin gösterilmesi ve bunun gelecekte oluşabilecek majör kardiyak olaylarla ilişkili olduğunun bulunması, inflamasyon ile AKS bağlantısını doğrulamaktadır. İnflamasyon, aterotrombozun bütün evrelerinde etkin olan bir süreçtir. 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 duyarlılıklı olarak ölçüldüğü takdirde (hsCRP) sağlıklı bireylerde bile Mİ, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm riski için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, hsCRP düzeylerini düşürmenin kalp ve damar olaylarını azalttığını göstermiştir.

hsCRP; sağlıklı bireylerde, stabil ve stabil olmayan koroner arter hastalarında ve akut Mİ'de kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkilidir (84-86). Birden fazla mekanizmanın sorumlu olduğu no-reflow gelişiminde inflamasyonda suçlanmaktadır. Bununla birlikte, reperfüzyon sonrası no-reflow ile bazal hsCRP

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 bulunamamıştır (87). Yapılan bir çalışmada, göğüs ağrısı sonrası ilk altı saat içinde primer PKG yapılan AMİ'li hastalarda başvuru anındaki CRP düzeyi ile no-reflow arasında bir ilişki gösterilememiştir (88). Manyetik rezonans görüntüleme ile no-reflow'un değerlendirildiği AMİ'li hastalarda, tek değişkenli analizde mikrovasküler tıkanıklık skoru ile geliş CRP arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (89). Bu çalışmada, başvuru anındaki CRP düzeyleri anjiyografik no-reflow gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Göğüs ağrısı başlangıcı 12 saat içinde olanlar çalışmaya dahil edildi. CRP, inflamatuvar bir belirteç olduğundan göğüs ağrı başlangıcı sonrası geç başvuranlarda daha yüksek bulundu. Bu sonuç no-reflow gelişiminde inflamasyonda rolü olabileceğini göstermektedir.

Trombositler, lökositler, endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajlarda oluşan hücresel olaylar aterotromboz oluşumunun önemli bileşenleridir. Endotel devamlılığının bozulması ile doku faktörü ve trombosit arasında ilişki sağlanır ve trombosit aktivasyonu başlar. Dolaşımdaki trombositler boyut, yoğunluk ve aktiflik açısından heterojendir. Trombositlerdeki aktivite artışı, kanama zamanının kısalmasına ve trombosit hacminin artmasına neden olmaktadır. Trombosit aktivasyon derecesi trombosit sayısı, MPV'le değerlendirilebilir (90-91). Trombosit boyut değişikliği, trombosit yıkım hızı arttığında, trombosit üretiminin artışı ile birlikte olan megakaryosit hacim artışıyla olmaktadır (92). Büyük trombositler daha yoğun granül içermektedir ve daha fazla tromboksan A2 üretirler. Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve trombotik potansiyel artışı içerir (57,93). Ortalama trombosit hacmi artışı, in vitro ADP ve kollojene bağımlı agregasyonla ilişkili bulunmuştur (94). Bu trombositler yüksek düzeyde P-selektin ve glikoprotein IIbIIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinleri salgılar (57,95).

Yapılan çalışmalarda; akut miyokard infarktüsü, kararsız anjina pektoris, kararlı anjina pektoris gibi klinik durumlarda MPV'nin arttığı gösterilmiştir (57,90,96). Koroner kalp hastalığına sahip hastalarda ortalama trombosit hacminin yüksek olması miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür (57). Pizzuli ve arkadaşları ile Senaran ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda iskemik kalp

hastalığında MPV' nin artmış olduğu gösterildi (90,93). Huczek ve arkadaşlarının, primer PKG yapılan akut STEMI' lü hastalarda yaptığı çalışmada anjiyografik no-reflow gelişenlerde MPV'yi daha yüksek (MPV> 10.3 fl) olduğu bulundu. Altı aylık mortalitede güçlü bir belirleyici olduğu gösterildi (97).

Çalışmamızda trombosit sayısı yönünde iki grup arasında farklılık gözlenmemiştir. MPV no-reflow grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (MPV= 10,6±0,8 fl). Çalışmalarda sigara içenlerde ve hipertansiyonu olanlarda trombosit boyutu yüksek bulunmasına rağmen bu çalışmada sigara içenler ve hipertansiyonu olanlarda MPV açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (98,99). Bu sonuç hastaların AMİ tanısı olmasına bağlanabilir. No-reflow görülmesinde artış, trombosit hacmindeki artış sonucu daha trombojenik ve yoğun granül içermesine bağlı olabilir. Büyük trombositler ortama daha fazla serotonin salınmasına neden olabilir. Ancak MPV ile trombosit içi serotonin seviyesi karşılaştırıldığında, trombosit hacmi artmış olanlarda serotonin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu da trombosit içindeki serotoninden farklı olarak trombojenik faktörleri ön plana çıkarmaktadır.

Bu çalışmada lökosit ve nötrofil sayısı bakımından no-reflow grubu ve normal akım sağlanan grupta farklılık gözlenmedi. Lökosit sayısı da no-reflow fenomeninde rol oynamaktadır. Ott ve arkadaşları, akut koroner sendromlu hastalarda lökosit-trombosit adezyonunun arttığını göstermişlerdir (100). Trombositlerin dolaşımdaki miyeloid lökositlere adezyonu in vivo ve in vitro trombosit aktivasyonu ile ilişkilidir (101). İkincil olarak lökosit ve trombositlerin farklı sitümülan ajanlara karşı cevaplarını aktive eden veya azaltan solübl faktörler ile birbirlerini etkileme kapasitesine sahip oldukları bilinmektedir (102). Lökosit sayısındaki artışın, doku faktörü düzeyi artışına neden olarak koagülasyona eğilimi artırabileceği öne sürülmüştür (103,104). Orhan ve arkadaşları; AMİ' lü hastalarda işlem öncesi infarkt ile ilişkili arterin açıklığını değerlendirmede, TIMI <3 akımı olanlarda başvuru anındaki lökosit sayısı yüksek bulunmuştur (105). Kojima ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada; yine AMİ' lü hastalarda, lökosit sayısında artışın no-reflow ve mortalite için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (106). Sonucumuzun anlamlı olarak çıkmaması infarktüsle ilişkili arterde başlangıç akımı TIMI 0 olanlar alınması ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda no-reflow gelişenlerde EF normal akım sağlanan gruba göre azalmış olarak bulundu. Pik CK düzeyi açısından gruplar arası istatistiksel farklılık gözlenmedi. Brosh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, no-reflow gelişen hastalarda EF’de azalma ve pik CK düzeyi daha yüksek bulunmuştur (11). Çalışmanın sonucunda, no-reflow gelişmesi uzun dönem mortalitede bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda gerek hasta sayısının az olması gereksede CK’nın intramusküler enjeksiyon, travma gibi durumlardan etkilenmesi sonuçları etkilemiş olabilir.

Ko ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 18 AMİ’lü hastada primer PKG sırasında femoral arter kan örneği ile sorumlu koroner arterden aspire edilen kan örneğinde serum serotonin, CRP, solubl CD 40 ligand, IL-6, doku faktörü ve faktör VIIa düzeyleri ölçülmüş CRP dışında, serotonin ve diğer faktörlerin seviyesini sorumlu damarda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (107). Samer ve arkadaşları; 23 akut koroner sendromlu hastada yaptıkları bir çalışmada, aorta ve koroner ostiumdan alınan kan örneklerinde trombosit reaktivitesini P-selektin salınımı ile değerlendirmişlerdir. Koroner ostiumda trombosit reaktivitesini, aortaya göre istatistiksel olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir (108). Çalışmamızda bu nedenle koroner ostiumdan örnekleme yapıldı.

Bu çalışmada; girişim sonrası normal akım sağlananlarda ve no-reflow gelişenlerde işlem öncesi bakılan trombosit içi ve serum serotonin düzeyleri arasında farklılık bulunmadı. Literatürde STEMI hastalarda primer PKG sonrasında anjiyografik no-reflow gelişmesiyle serotonin rolünün değerlendirildiği çalışma yoktur. Bizim çalışmamız bu konuda bir ilk olma özelliğini taşımaktadır. No-reflow gelişiminde distal vazokonstriksiyon olası sebeplerdendir. İşlem yapılan segmentin distalinde vazokonstriksiyon gelişmesi daha çok lokal vazokonstriktörlerin etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (109). Bu tür konstriktif cevap için aktive plateletlerden serotonin salınımı, plak rüptürü süresince plaktan veya reperfüze olan iskemik miyokard dokusundan endotelin-1 salınımı gibi mekanizmalar sayılabilir (55). Hiperkolesterolemik tavşanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada aterosklerotik plak rüptürünü takiben ortaya çıkan erken mikrovasküler konstriksiyonda serotonin salınımının rolü olduğunu ortaya koymuştur (55,56). Çalışma sonucunda, 5-hidroksitriptamin-2 reseptör antagonisti ritanserinin uygulamasının distal

mikrovasküler direnci belirgin bir şekilde azaltarak mikrovasküler obstrüksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Yine hayvan modeli çalışmalarında, miyokard infarktüsü oluşturulmadan önce verilen 5 hidroksitriptamin 2A reseptör antagonisti sarpogrelat ile infarkt alanının azaldığı ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Sonuçta; serotoninin, 5 hidroksitriptamin 2A reseptörü ile kardiyak dokuda iskemi sonrası hasarda kötüleşmeye neden olduğu ve 5 hidroksitriptamin 2A reseptör antagonistinin faydalı olduğu gösterilmiştir (110).Diğer bir hayvan deneyi çalışmasında, LAD bağlanması sonucu oluşan akut trombotik durumda ketanserin verilmesinin koroner akımı iyileştirmeye etkisi gösterilememiştir (111). Stabil ve varyant anginalı hastalarda intrakoroner serotonin verilmesi koroner yatakta vazokonstriksiyona neden olmaktadır (112). Koroner anjiyoplasti işlemi sonrası da trombositlerden salınan serotonin koroner vasküler tonusu artırmakta böylece vazokonstriksiyonda rol almaktadır (109).

Akut miyokard infarktüsünde primer PKG sonrası sık rastlanan bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan no-reflow'u tedavi etmenin zorunluluğu da iyi bilinmektedir. Bu nedenle fenomenin fizyopatolojisine göre tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Farmakolojik ve mekanik tedaviler önlemede kullanılmıştır. Hızlı ve güçlü intrakoroner serum fizyolojik verilmesi mikrovasküler kümelenmeyi çözmeye katkıda bulunabilir. İşlem sonrası gelişen spazmı çözmek için de sıklıkla kullanılan farmakolojik ajan nitrogliserindir. İntrakoroner trombolitik, papaverin, nicorandil, verapamil, no-reflow'un tedavisinde kullanılmıştır (113-116). İntrakoroner adenozin verilerek yapılan bir çalışmada adenozin alan grupta no-reflow oranı %5.9 bulunurken adenozin almayan grupta %28.6 bulunmuştur (117). Kunichika ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise bir glikoprotein reseptör inhibitörü olan tirofibanın infarkt boyutunu ve no-reflow'u azalttığı bildirilmiştir (7). Predilatasyonsuz direkt stent uygulanan olgularda no-reflow fenomeni sıklığının daha düşük olduğu vurgulanmıştır (118). Elektif perkütan koroner girişim yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, ketanserin ile serotonin blokajı da, koroner anjiyoplasti ve stentleme sonrası distal koroner vazokonstriksiyonu belirgin olarak azaltmaktadır (109).

İnfarktüsle ilgili damar açıklığının sağlanmasına yönelik konvansiyonel tedaviye ilaveten vazokonstriksiyondan sorumlu serotonin reseptör antagonistlerinin

kullanılması AMİ'de reperfüzyonun daha da iyileştirilmesinde faydalı olabileceği düşünöldü. Bu nedenle trombosit içi ve serum serotonin seviyeleri ölçöldü. No-reflow grubunda trombosit içi ve serum serotonin düzeylerinin yüksek olduğu göröldü. Fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Primer perkütan koroner girişim yapılan hastalarda serotonin düzeyinin no-reflow gelişimine etkisi gösterilemedi. Bu da hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünöldü. Hasta sayısı artırılarak, birden çok mekanizmanın sorumlu tutulduğu no-reflow'da serotoninin yol açtığı vazokonstriksiyonun önlenmesine yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.

SINIRLAMALAR

-Hasta sayısının az olması

-No-reflow'un sadece anjiyografik olarak değeriendirilmesi, no-reflow'un manyetik rezonans görüntöleme, miyokard kontrast ekokardiyografi gibi yöntemlerle birlikte değeriendirilmesi sonuçların daha iyi yorumlanmasında destekleyici olurdu.

SONUÇLAR

- Reperfüzyon yönünden bakıldığında; göğüs ağrısı ve ST segment rezolüsyonu değerlendirilmesinde, normal akım sağlanan grupta göğüs ağrısının geçmesi anlamlı bulundu. Yine bu grupta anlamlı şekilde ST segment rezolüsyonu vardı.
- Ekokardiyografik incelemede, ejeksiyon fraksiyonu no-reflow grubunda azalmış olarak bulundu. Pik CK düzeyleri arasında gruplar arasında farklılık izlenmedi.
- İnflamatuvar göstergelerden geliş CRP düzeyi no-reflow grubunda daha yüksek bulundu.
- Başvuru anındaki kan şekeri yüksekliği, no-reflow gelişen grubta daha yüksek bulundu.
- Trombosit ve lökosit sayısı yönünden iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.
- Trombosit aktivitesini dolaylı olarak gösteren ve artmış trombotik potansiyel göstergesi MPV no-reflow grubunda daha yüksek bulundu.
- Primer PKG sonrası normal akım sağlanan grup ve no-reflow grubunda işlem öncesi trombosit içi ve serum serotonin seviyesi arasında farklılık bulunmadı. MPV'si yüksek olanlarda trombosit içi serotonin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

KAYNAKLAR

1. Weaver WD, Simes RJ, Betrin A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. A meta analysis. *JAMA* 1997;278:2093–98.
2. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89:2514-18.
3. 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.
4. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;87:162-68.
5. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-62.
6. Kawai C. Pathogenesis of acute myocardial infarction. Novel regulatory systems of bioactive substances in the vessel wall. *Circulation* 1994;90:1033–43.
7. Kunichika H, Ben-Yehuda O, Lafitte S, et al. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:276-83.
8. Galiuto L, DeMaria AN, Del Balzo U, et al. Ischemia-reperfusion injury at the microvascular level: treatment by endothelin-a selective antagonist and evaluation by myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2000;102:3111-16.
9. Skelding KA, Goldstein JA, Mehta LA, et al. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:305-9.
10. 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.

11. 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.
12. Chockalingam A, Balaguer Vintro I. Impending Global Pandemic of Cardiovascular disease; Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. Barcelona, Prous Science, 1999.
13. Fox KA. Acute coronary syndromes: Presentation-clinical spectrum and management. *Heart* 2000;84:93.
14. Gök H. Akut Miyokard İnfarktüsü. *Kardiyoloji Ders Kitabı 2. Baskı* 2002;298-314.
15. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association 2002.
16. Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı 2005, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul. 2005;5-6.
17. Committe to develop guidelines for the management of patient with acute myocardial infarction: Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*.
18. Herlitz J, Blohm M, Hartford M, Hjalmarsson A, Holmberg S, Karlson BW. Delay time in suspected acute myocardial infarction and the importance of its modification. *Clin Cardiol* 1989;12:370-74.
19. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173–95.
20. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovas Dis* 1992;35:1.
21. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and Mortality: Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Disease. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health; May 1994. NIH Publication 14-3302.
22. National Heart, Lung, and Blood Institute. Patients/Bystander Recognition and Action: Rapid identification and treatment of acute myocardial infarction.

- National Heart Attack Alert Program (NHAAP). Bethesda, MD: National Institutes of Health; May 1993. NIH Publication 93-3303.
23. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaboration Groups: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspect acute myocardial infarctions. *Lancet* 1988;2:349-60.
 24. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260:2088-93.
 25. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471-74.
 26. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arteriscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1859-67.
 27. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1 st ed. USA. Elsevier Science Limited 2001;2:13-19.
 28. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-38.
 29. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 -32.
 30. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 228:373-376.
 31. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am J Card* 1995;75:71-74.
 32. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paroxysmal vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
 33. Vandergoten P, Benit E, Dendale P. Prinzmetal's variant angina: Three case reports and a review of the literature *Acta Cardiol* 1999;54:71-6.
 34. Shepherd JT, Katsic ZS. Endothelium-derived vasoactive factors: Endothelium dependant relaxation. *Hypertension* 1991;18:76-85.
 35. Yangs ZH, Richard V, Von Segesser L et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm? *Circulation* 1990;82:188-95.

36. Zeiher AM, Goebel H, Schächinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque: a clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1995;91:941–47.
37. Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J Biol Chem* 1948; 176: 1243–51.
38. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. Serotonin (5-hydroxytryptamine), histamine and adenosine. In *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Oxford University Press, New York. 2003; 271–320.
39. Wei Ni, Stephanie W Watts. 5-Hydroxytryptamine In The Cardiovascular System: Focus On The Serotonin Transporter (Sert). *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology* 2006; 33:575–83.
40. Vanhoutte PM. Platelet-derived serotonin, the endothelium, and cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:6–12.
41. Maurer-Spurej E. Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular disease: A platelet connection. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:159–70.
42. McDuffie JE, Motley ED, Limbird LE, Maleque MA. 5-Hydroxytryptamine stimulates phosphorylation of p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation in bovine aortic endothelial cell cultures. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35:398–402.
43. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671–719.
44. Keeley EC, Boura JA, Grine CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
45. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 trial. *European Heart Journal* 2007;28:679–84.
46. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. Simple Risk Stratification at Admission to Identify Patients With Reduced Mortality From Primary Angioplasty. *Circulation*. 2005;112:2017-21.

47. Bonnefoy E, Gabriel Steg P, Chabaud S, et al. Is primary angioplasty more effective than prehospital fibrinolysis in diabetics with acute myocardial infarction? Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *European Heart Journal* 2005;26: 1712–18.
48. Abacı A. Miyokard perfüzyonunun anjiyografik olarak değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2002;2:257-63.
49. The TIMI study group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-36.
50. Krug A, de Rochemont WM, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966;19:57–62.
51. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The ‘‘no-reflow’’ phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508.
52. 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.
53. Galiuto L. Optimal therapeutic strategies in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathogenic classification. *Heart* 2004;90:123-5.
54. 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.
55. 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.
56. Taylor AJ, Bobik A, Berndt MC, Ramsay D, Jennings G. Experimental rupture of atherosclerotic lesions increases distal vascular resistance: a limiting factor to the success of infarct angioplasty. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22:153–160.
57. 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.
58. 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.
59. Leclercq F, Messner-Pellenc P, Descours Q, et al. Combined assessment of reflow and collateral blood flow by myocardial contrast echocardiography after acute reperfused myocardial infarction. *Heart* 1999;82:62-7.
 60. 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.
 61. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765–72.
 62. Jeremy RW, Links JM, Becker CC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no-reflow phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:695–704.
 63. Sherman JR, Anwar A, Bret JR, Schreibfeder MM. Distal vessel pullback angiography and pressure gradient measurements: an innovative diagnostic approach to evaluate the no-reflow phenomenon. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:1–6.
 64. 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.
 65. Nakamura T, Kubo N, Ako J, Momomura S, 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.
 66. 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.
 67. 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.

68. 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.
69. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: Importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1972-77.
70. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:506-10.
71. 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;36:1202-29.
72. De Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1283-94.
73. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384-91.
74. De Lemos JA; Antman EM, Giugliano RP, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. *Am J Cardiol* 2000;85:299-304.
75. Oude Ophuis AJ, Bar FW, Vermeer F, Janssen W, Doevendans PA, Haest R J, et al. Angiographic assessment of prospectively determined non-invasive reperfusion indices in acute myocardial infarction *Heart* 2000;84:164-70.
76. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; II: 1127-31.
77. Califf RM, O'Neill W, Stack Stewart RS et al. Failure of simple clinical measurements to predict perfusion status after intravenous thrombolysis. *Ann Intern Med* 1988;108:658-62.
78. Oswald GA, Corcoran S, Yudkin JS. Prevalence and risk of hyperglycemia and undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1984;1:1264-67.

79. Shiomi T, Tsutsui H, Ikeuchi M, et al. Streptozotocin-induced hyperglycemia exacerbates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2003;42:165-72.
80. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Effect of acute hyperglycemia on the ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:288-91.
81. Kersten JR, Montgomery MW, Ghansemi T, et al. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial KATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1744-50.
82. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005;150:814-20.
83. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association Between Hyperglycemia and the No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1-7
84. 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.
85. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.

90. Pizzuli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19:80-4.
91. Bath PMW, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
92. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol* 1984;16:161-70.
93. Senaran H, İleri M, Altınbas A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-08.
94. Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelets and stroke. *Vasc Med* 1999;4:165–172.
95. Pathansali R, Smith NM, Bath PM. Prothrombotic megakaryocyte and platelet changes in hypertension are reversed following treatment, a pilot study. *Platelets* 2001;12:144-49.
96. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001;85:989-94.
97. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Card* 2005;19:46(2),284-90.
98. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14:281–87.
99. Coban E, Yazıcıoğlu G, Berkent Avcı A, Akçit F. The mean platelet volume in patient with essential and white coat hypertension. *Platelet* 2005;16:435-38.
100. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A. Increased neutrophil platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:1239–46.
101. Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, et al. Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992;79:1201–05.
102. Lefer AM, Campbell B, Scalia R, Lefer DJ. Synergism between platelets and neutrophils in provoking cardiac dysfunction after ischemia and reperfusion: role of selectins. *Circulation* 1998;98:1322–28.

103. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000;102:2329–34.
104. Marx N, Neumann FJ, Ott I, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:165–170.
105. Maden O, Kacmaz F, Selcuk MT, et al. Relationship of admission haematological indices with infarct-related artery patency in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty *Coronary Artery Disease* 2007;18:639–44.
106. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K et al. The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Ann Med* 2004;36:153-60.
107. Ko YG, Jung JH, Park S, Choi E, et al. a Inflammatory and vasoactive factors in the aspirate from the culprit coronary artery of patients with acute myocardial infarction. *Inter Jour of Cardi* 2006;112:66–71.
108. Samer S, Kabbani MD, Matthew W, et al. Platelet Reactivity in Coronary Ostial Blood: A Reflection of the Thrombotic State Accompanying Plaque Rupture and of the Adequacy of Anti-Thrombotic Therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2001;12:171–76.
109. Leosco D, Fineschi M, Pierli C, Fiaschi A, et al. Intracoronary Serotonin Release After High-Pressure Coronary Stenting. *Am J Cardiol* 1999;84:1317–22.
110. Brasil D, Temsah RM, Kumar K, et al. Blocakade of 5-HT(2A) receptors by sarpogrelate protects the heart against myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7:53-59.
111. Hartford CG, Rogers GC, Marcos EF, Rosendorff C. Influnce of ketanserin on regional myocardial blood flow after myocardial infarction in baboons. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:144-48.
112. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, et al. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991;324:648-654.
113. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, et al. Attenuation of the no-reflow phenomenon after coronary angioplasty for acute myocardial infarction with intracoronary papaverine. *Am Heart J* 1996;132:959–63.

114. Sakata Y, Kodama K, Ishikura F, et al. Disappearance of the no-reflow phenomenon after adjunctive intracoronary administration of nicorandil in a patient with acute myocardial infarction. *Jap Circ* 1997;61:455–58.
115. Hillegass WB, Dean NA, Liao L, et al. Treatment of no-reflow with the intracoronary administration of the nitric oxide donor nitroprusside: initial human experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1335-43.
116. Kaplan BM, Benzuly KH, Kinn JW, et al. Treatment of no-reflow in degenerated saphenous vein graft intervention: comparison of intracoronary verapamil and nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:113–18.
117. Assali AR, Sdringola S, Ghani M, et al. Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of "no reflow" phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;51:27-31.
118. Hamon M, Richardeau Y, Lecluse E, et al. Direct coronary stenting without balloon predilation in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:55-59.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ekrem Karakaya' ya ait 'PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM YAPILAN AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA SEROTONİN DÜZEYİNİN NO-REFLOW GELİŞİMİNE ETKİSİ adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkanİmza

Üyeİmza

Üyeİmza

Üyeİmza

Üyeİmza

