

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST YÜKSELMELİ MİYOKARD
ENFARKTÜSÜNDE PRİMER VEYA KURTARICI
PERKÜTAN GİRİŞİM ÖNCESİ
NO-REFLOW FENOMENİ ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?**

Dr.Nazile BİLGİN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST YÜKSELMELİ MİYOKARD
ENFARKTÜSÜNDE PRİMER VEYA KURTARICI
PERKÜTAN GİRİŞİM ÖNCESİ
NO-REFLOW FENOMENİ ÖNGÖRÜLEBİLİR Mİ?**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nazile BİLGİN DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nezihi BARIŞ**

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca mesleki gelişimimdeki katkılarından dolayı değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Doç.Dr. Nezihi BARIŞ, Doç. Dr. Bahri AKDENİZ ve Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e

Tezimin oluşmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Doç. Dr. Nezihi Barış'a, istatistiksel değerlendirmelerde yardımlarını esirgemeyen Muzaffer BİLGİN'e,

Tüm yaşamımda olduğu gibi asistanlığım süresince de desteklerini eksik etmeyen sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım ...

Dr. Nazile BİLGİN DOĞAN
İZMİR 2011

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Akut Koroner Sendrom.....	6
2.2. ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü	7
2.3. ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü Tanı Yöntemleri.....	15
2.4. ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü Tedavisi	19
3. NO-REFLOW FENOMENİ.....	25
4. MATERYAL VE METODLAR	28
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
6. BULGULAR.....	30
7. TARTIŞMA.....	41
8. SONUÇ	49
9. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI	50
10. KAYNAKLAR.....	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kardiyak enzim- kan seviye zamanları.....	17
Tablo 2. Miyokard Enfarktüsü ve STEMI tanımlamaları.....	18
Tablo 3. STEMI Primer PTKA Endikasyonları.....	21
Tablo 4. Rescue PCI endikasyonları.....	22
Tablo 5 No-reflow tedavisi ve önlenmesinde öneriler	27
Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri	31
Tablo 7. Çoklu lojistik regresyon analizi ile no-reflow fenomenin bağımsız belirteçleri .	32
Tablo 8. Çoklu lojistik regresyon analizi ile anlamlı saptanan no-reflow fenomenin bağımsız belirteçlerinin risk oranları.....	32
Tablo 9. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar	33
Tablo 10. Laboratuvar parametreleri ile no-reflow ilişkisi.....	35
Tablo 11. Diyabetik hastalarda akut ve kronik kan şekeri yüksekliğinin no-reflow ilişkisi	36
Tablo 12. Trombüs varlığında aspirasyon katateri ve gp2b/3a rsp antagonisti kullanımının etkisi.....	38
Tablo 13. Semptom başlangıç-balon zamanı etkisi.....	38
Tablo 14. primer pci-rescue pci ve no-reflow gelişimi.....	39
Tablo 15. Uygulanan tedavi yöntemleri ve no-reflow.....	39
Tablo 16: Çoklu lojistik regresyon analizi ile no-reflow fenomenin bağımsız belirteçleri	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akut koroner sendrom sınıflandırılması.....	6
Şekil 2. Ateroskleroz Gelişimi.....	8
Şekil 3. Lökositlerin intimaya geçişi.....	10
Şekil 4. Aterom plak oluşumu ve büyümesi.....	12
Şekil 5. Adezyon moleküllerinin inhibisyonu	13
Şekil 6. Lipid kor oluşumu	14
Şekil 7. Matriks metabolizması ve fibröz başlık incelmesi.....	15

KISALTMALAR:

ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin

AKS: Akut koroner sendrom

AMI: Akut miyokard enfarktüsü

ASA: Asetil salisilik asit

BNP: Brain natriüretik peptid

CABG: Coronary artery bypass graft

CADILLAC: Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications

CAPTIM: Comperison of primary Angioplasty and Pre-hospital fibrinolysis In acute Myocardial infarction

CETP: Kolesterol Ester Transfer protein

CRP: C-reaktif protein

DM: Diyabetes mellitus

e-selektin: Endoteliyal selektin

Gp2b/3a rsp antagonisti: glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonisti

Hb: Hemoglobin

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HOIZONS-AMI: Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction

hs-CRP: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

IL: İnterlökin

KAH: Koroner arter hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

LCAT: Lesitin kolesterol açıl-transferaz

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LV: Sol ventrikül

LVEF: sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu

MACE: Major advers cardiac event (major advers kardiyak olay)

MBG: Miyokardiyal blush grade (miyokardiyal boyanma derecesi)

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

M-CSF: Makrofaj koloni-stimulan faktör

MERLIN: The Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction

MPG: Miyokard perfüzyon derecelendirmesi

MPV: Mean platalet volüm

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

NSTEMI: ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü

OAD: Oral antidiyabetik

PAMI: Primary Angioplasty in Myocardial Infarction

PASEO: PaclitAxel or Sirolimus-Eluting Stent versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty

PCI: Percutaneous coronary intervention (perkütan koroner girişim)

PES: Paclitaxel-eluting stents

PLT: Trombosit

PRAGUE-2: PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis

p-selektin: Platalet (trombosit) selektin

PTKA: Perkütan translüminal koroner anjioplasti

REACT: Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction

SAP: Stabil anjina pektoris

Sedm: Sedimentasyon

SES: Sirolimus-eluting stents

STEMI: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü

TEKHARF çalışması: Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri çalışması

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

TKS: TIMI kare (frame) sayısı

TMP: Tissue myocardial perfusion (miyokardiyal doku perfüzyonu)

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa

TYPHOON: Trial to assess the use of the cYPHer sirolimus-eluting coronary stent in acute myocardial infarction treated with BalloON angioplasty

UAP: unstabil anjina pektoris

VCAM-1: Vasküler kaynaklı hücre adezyon molekülü-1

WBC: Beyaz kan hücre sayısı

ZEST-AMI: Zotarolimus-Versus Sirolimus-Versus PacliTaxel-Eluting Stent for Acute Myocardial Infarction Patients (ZEST-AMI)

ÖZET:

Giriş ve Amaç: Perkütan koroner girişimlerde koroner arterde akımı engelleyen diseksiyon, mekanik engel, distal emboli olmaksızın sorumlu arterin açılmasına rağmen miyokardiyal perfüzyonun sağlanamaması “no-reflow” fenomeni, akımda daha az bozulma “yavaş akım” olarak tanımlanır. Akut miyokard enfarktüsü sonrası no reflow gelişen hastalarda, tehlikeli aritmi, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak ölüm, akım sağlananlara oranla daha fazla görülmektedir. No-reflow fenomeni gelişiminde, mikrovasküler spazm, endotel hücre hasarı, inflamasyon, doku ödemi ve mikrovasküler sahada nötrofil tıkaçlar oluşması etkili faktörler olarak bilinmektedir. No-reflow’un patofizyolojisindeki risk belirteçlerin tanımlanması ile işlem öncesi uygun tedavi seçimi işlemin başarı oranını arttıracaktır. Bu noktadan yola çıkılarak çalışmada AMI tanısı ile primer veya kurtarıcı perkütan koroner girişim uygulanmış hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve ekg’leri incelenerek no-reflow gelişme riski yüksek hastaların işlem öncesi tanımlanması amaçlanmıştır.

Method: Çalışmaya; kliniğimizde ST yükselmeli akut miyokard enfarktüsü tanısıyla, primer veya kurtarıcı perkütan koroner girişim uygulanmış 173 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ekg’leri, laboratuvar parametreleri, demografik verileri ve uygulanan tedavi yöntemleri, hastane arşivine kayıtlı hasta dosyalarından edinildi. Hastalar işlem sırasında no-reflow fenomeni gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. No-reflow fenomeni kriteri olarak hastanın katater raporunda belirtilen anjiyografik TIMI akım ≤ 2 kriteri kullanılmıştır. Gruplar arasında belirtilen parametrelerdeki farkın anlamlılığı değerlendirildi.

Bulgular: İleri yaş ($p=0,048$), kadın cinsiyet ($p=0,002$), diyabet öyküsü ($p=0,023$), başvuru anında bakılan laboratuvar parametrelerinde anemi ($p=0,005$), lenfopeni ($p=0,023$), kan şekeri yüksekliği ($p=0,014$) olması, semptom başlangıç-balon süresinin uzun ($p=0,000$), başvuru anında çekilen ekg’de ST elevasyon skoru yüksek ($p=0,048$), QT mesafesi uzun ($p=0,023$) olması, işlem sırasında balon+stent tedavisinin uygulanması ($p=0,048$) no-reflow gelişiminde öngördürücü parametreler olarak bulundu. Anlamlı bulunan parametreler çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde başvuru anında kan şekeri yüksekliği, QT mesafesi, semptom başlangıç-balon süresi, balon+stent tedavisinin no-reflow gelişiminde bağımsız prediktörler olduğu saptandı.

Sonuç: Primer veya kurtarıcı perkütan girişim öncesi basit klinik, laboratuvar parametreleri, ekg bulguları ile no-reflow fenomeni ön görülebilir. Myokardiyal hasarın büyüklüğü no-reflow gelişimi ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard enfarktüsü, no-reflow fenomeni, primer perkütan koroner girişim

SUMMARY

Background: During percutaneous coronary intervention if myocardial perfusion is not achieved in coronary artery without dissection, mechanical barriers, distal embolism although the artery responsible for myocardial perfusion is expanded defined as "no-reflow" phenomenon, less current distortion is "slow flow". After acute myocardial infarction, dangerous arrhythmias, congestive heart failure, cardiac death are more common in patients with no-reflow than normal coronary flow patients. Microvascular spasm, endothelial cell injury, inflammation, tissue edema and microvascular plugging of neutrophils in the field are known as important factors in development of no-reflow phenomenon. Identification the risk markers of no-reflow pathophysiology and selection appropriate treatment before the procedure will increase the procedure's success rate. On the basis of this point, this study points to diagnose high risk patients for no-reflow before primary or rescue percutaneous coronary intervention by examining the patients' demographic characteristics, laboratory parameters and ECGs.

Methods: The study involved 173 patients whom primary or rescue percutaneous coronary intervention was applied with diagnosis of ST-elevation acute myocardial infarction in our clinic. Study patients' ECGs, laboratory parameters, demographic data and treatment modalities are obtained from patients' files stored in hospital archive. Patients divided into two groups including no-reflow phenomenon develops and non-develops during procedure. TIMI flow ≤ 2 specified in the patient's angiographic catheter report is used as criterion of no-reflow phenomenon. The significance of the difference in parameters mentioned before was evaluated between two groups.

Results: Advanced age ($p=0.048$), female gender ($p=0.002$), diabetes mellitus ($p=0.023$), identification of anemia ($P=0.005$), lymphopenia ($p=0.023$), blood sugar elevation ($p=0.014$) in laboratory parameters on admission, long symptom-balloon time ($p=0.000$), high ST elevation scores ($p=0.048$), long QT ($p=0.023$) duration on ECG taken at the application time, treatment with balloon+stent ($p=0.048$) during the process were found as risk factors for development of no-reflow. These significant parameters evaluated by multiple logistic regression analysis and independent predictors of no-reflow phenomenon have been identified as blood sugar elevation on admission, QT duration, symptom-balloon time, treatment with balloon+stent during process.

Conclusion: The occurrence of no-reflow phenomenon before primary or rescue PCI can be predicted by using simple clinical, angiographic and procedural features. Severity of myocardial damage is related to development of the no-reflow phenomenon.

Key Words: Acute myocardial infarction; No-reflow phenomenon; Primary percutaneous coronary intervention

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada en sık ölüm nedenidir. Yüz yıl öncesinde, KVH lar tüm ölümlerin %10 dan azından sorumlu iken günümüzde tüm dünyada ölümlerin yaklaşık % 30'u, yüksek gelirli ülkelerde %40'ı, düşük ve orta gelirli ülkelerde %28'i KVH nedenlidir (1). ST-yükselmeli miyokard infarktüsünü (STEMI)'de kapsayan akut koroner sendromlar iskemik kalp hastalıklarının en önemli bölümünü oluştururlar. Akut koroner sendromlarda (AKS) invazif girişimlerin artması, birlikte yeni sorunları da getirmiştir.

Akut myokard enfarktüsü (AMI) 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 gösterilmiştir (2). STEMI'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. Perkütan koroner girişimlerde koroner arterde akımı engelleyen diseksiyon, mekanik engel, distal emboli olmaksızın sorumlu arterin açılmasına rağmen miyokardiyal perfüzyonun sağlanamaması “no-reflow” fenomeni, akımda daha az bozulma yavaş akım olarak tanımlanır. (3-5).

“No-reflow” fenomeni anjiyografi (2), sintigrafi (6,7), kontrast ekokardiyografi (8-10) ve Doppler flow wire (11) gibi yöntemlerle saptanabilir. TIMI akımı (Thrombolysis in myocardial infarction flow grade) ilave yöntemlere ve ilave zamana gerek kalmadan “no-reflow” u tayin edebilecek basit bir yöntem olarak kabul edilmektedir (2,9). AMI'nde revaskülarizasyon sonrası sorumlu arterdeki kan akımının mekanik bir engel olmaksızın TIMI akım derecesinin 2 den az saptanması anjiyografik ‘no-reflow’, TIMI akım derecesinin 2 olarak saptanması ‘slow flow’ olarak tanımlanır (4, 12). “No-reflow” fenomeni sıklığı elektif perkütan girişimlerde %2 düzeyinde (4) rastlanırken, AMI'nde primer girişimsel revaskülarizasyonda sıklığı %11-40 gibi yüksek orandadır (13-15). No-reflow fenomeni gelişiminde, mikrovasküler spazm (4), endotel hücre hasarı, inflamasyon ve doku ödemi (5,11) ve mikrovasküler sahada nötrofil tıkaçlar oluşması (16) etkili faktörler olarak bilinmektedir. Bunların yanısıra önemli bir oranda da neden, özellikle reperfüzyon sonrası infarkt bölgesindeki düzeyi çok yükselen serbest oksijen radikallerinin neden olduğu ciddi dirençli mikrovasküler spazmdır (17). Bu nedenle STEMI'de reperfüzyon tedavisinde dikkat edilmesi gereken ve önemi her geçen gün artan nokta, mikrovasküler perfüzyonun sağlanmasıdır (18,19).

Anjiyografik “no-reflow” fenomeni bağımsız morbidite ve mortalite belirleyicisidir (12). AMI sonrası “no reflow” gelişen hastalarda, tehlikeli aritmi, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak ölüm, akım sağlananlara oranla daha fazla görülmektedir (2,12,13). Bu nedenledir ki AMI’nde sık rastlanan bir komplikasyon olarak ortaya çıkan “no-reflow” fenomenini tedavi etmenin zorunluluğu iyi bilinmektedir. Fenomenin fizyopatolojisine göre tedavi yaklaşımları denenmektedir. Yani, yüksek trombüs skoru olan hastalar trombüs aspirasyonundan, reperfüzyon injuri riski yüksek olanlar intrakoroner glikoprotein IIb/IIIa reseptör (gp 2b/3a rsp) antagonisti, sodyum nitroprussid, verapamil, adenozin gibi farmakolojik tedavilerden daha çok fayda görürler. Bu nedenle no-reflow’un patofizyolojisindeki risk belirteçlerin tanımlanması ile işlem öncesi uygun tedavi seçimi işlemin başarı oranını arttıracaktır.

AMAÇ:

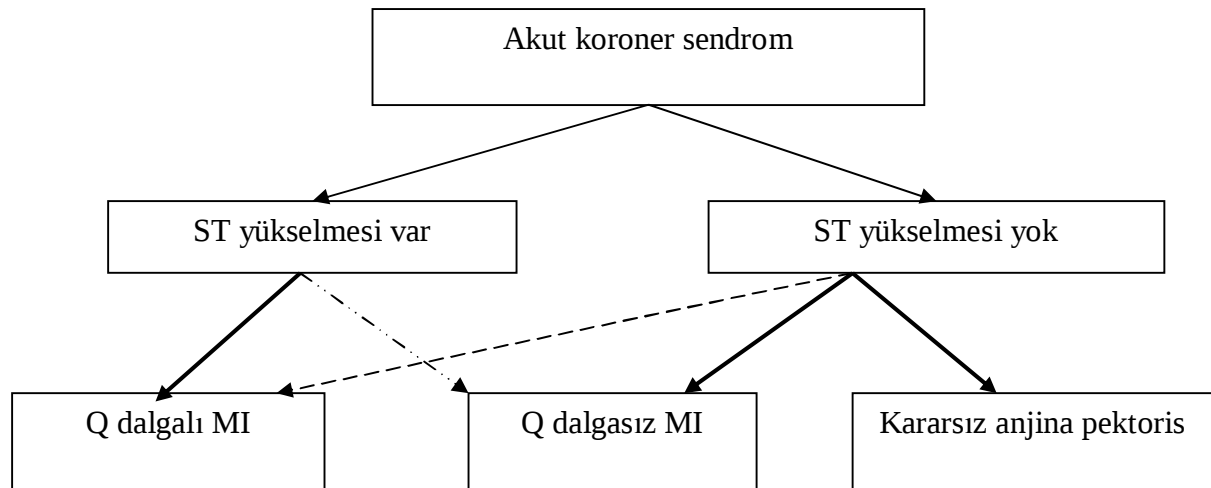
No-reflow gelişiminde rol alan endotel hücre hasarı, inflamasyon, mikrovasküler sahada nötrofil ve trombosit tıkaçları doku düzeyinde tanımlanan nedenlerdir. Günlük partiktiğimizde ise koroner arter hastaları, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) gibi risk faktörlerinin varlığı, laboratuvar değerleri ve ekg bulguları ile değerlendirilmektedir. Doku düzeyinde tanımlanan no-reflow nedenlerinin günlük pratikte kullanılan parametrelerle ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Bu noktadan yola çıkılarak çalışmada AMI tanısı ile primer veya rescue perkütan koroner girişim uygulanmış hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve ekg’leri incelenerek no-reflow gelişme riski yüksek hastaların işlem öncesi tanımlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. AKUT KORONER SENDROM

Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen; günümüzde ateroskleroza bağlı ölümler gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite, morbidite nedenlerindendir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda, hastaneye yatışlar en sık akut koroner sendrom tanısıyla olmaktadır (20).

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 pectoris, ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve ST segment yüksekliği olan akut miyokard enfarktüsünü içine alan klinik sendromlar yelpazesini içermektedir (21) (Şekil 1).



Şekil 1 Akut koroner sendrom sınıflandırılması

Akut koroner sendrom tanısı ile gelen hastalarda değişik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Antitrombin ve antiplatelet tedavi ST yükselme olsun olmasın tüm hastalarda uygulanır. Devam eden ST yükselmesi olan hastalarda tıkalı epikardiyal arterin hemen reperfüzyon tedavisi (farmakolojik veya kateter ile) ile açılıp kan akımının sağlanması gereklidir. Kararsız angina veya Q dalgasız MI ile başvuran hastalarda ise klinik durumuna göre anti-iskemik tedavi ile erken girişimsel tedavi uygulanabilir.

2. 2. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ

STEMI ölümle sonuçlanabilen bir hastalık olması, genellikle toplumun üretken yaş grubunda daha sık görülmesi, akut dönem sonrası komplikasyonlara bağlı olarak ciddi sorunlara yol açması gibi çeşitli nedenlerle önemli bir toplum sağlığı sorunudur (22). Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında iskemik kalp hastalıkları gelmektedir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibarıyla ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (23). TEK HARF çalışmasına göre KAH prevalansı 1990 yılında %5,4 iken, 10 yıl sonra %8,1'e yükselmiştir. TEK HARF 2007 taramasında, Türk toplumunun 14 yıllık kardiyovasküler hastalık seyri hakkında bilgi edinildi. Ortalama yaşı 56'ya ulaştığı kohortta, tüm nedenli ölümler 1000 kişi-yılı başına 10.0, koroner ölümler binde 2.7 ile düşük düzeydeydi (24).

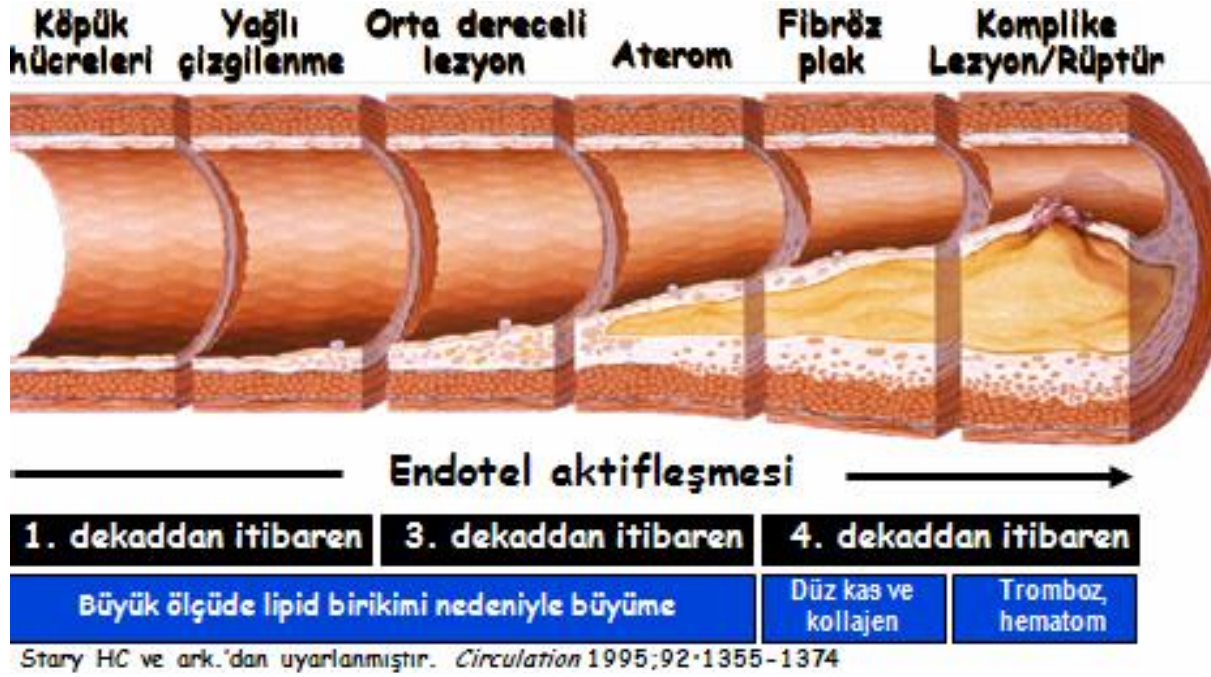
STEMI'de temel patofizyoloji, ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombustür (25). Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder. STEMI hastalarının çoğunda altta yatan neden aterosklerotik plak yırtılması ile açığa çıkan trombojenik maddelerin bir yandan trombositleri diğer yandan trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile koroner içi tıkalı trombus oluşması şeklindedir (26-27). Subendokardiyalden subepikarda doğru gelişen iskemi giderilmediğinde ve koroner arterde açıklık ile akım sağlanamadığı takdirde bu süreç miyokard nekrozu ile sonuçlanmaktadır.

2. 2. 1. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz koroner arter hastalığının en önemli ve en yaygın nedenidir (28,29). Aterosklerozun hayatı tehdit eden formu AKS'da olduğu gibi daha çok aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir. Bu süreç genel olarak aterosklerozun oluşturduğu plağın yırtılması, ülser olması veya komplike olmuş plak üzerine trombus birikimi nedeni ile oluşur.

Aterosklerozun oluşması ile ilgili olarak yıllardır çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İlk olarak 1913'te Anitschow tarafından aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu gösterildi (30). Bu teori, lipidleri yüksek olanlardaki ateroskleroza izah edebilmekle beraber yeterli olmadığı için 1956'da Virchow tarafından hasara yanıt hipotezi ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı (30). Russel Ross ve John Glomset 1973'te hasara yanıt hipotezini yeniden düzenleyerek endotel yaralanması veya hasarına karşı, aşırı damar düz kası hücreleri proliferasyonu sonucunda, aterosklerotik plağın oluşumunu gösterdiler (30). Son çalışmalar,

Ross'un hipotezinin devamı olarak, endotelial 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 hücreleridir (31,32).



Şekil 2 Ateroskleroz Gelişimi. Duyarlı plağın rüptürü (%75) veya erozyonu (%25) sonucu Akut Koroner Sendrom gelişir. Bu plakların; lipid 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.

2. 2. 1. 1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Endotel kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik ara birimdir. Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu kan ile potansiyel olarak trombojenik subendotelial dokular arasında tromborezistan bir tabaka oluşturur. Endotel aynı zamanda vasküler tonusu ayarlar, dolaşım sistemi boyunca hemostaz ve inflamasyonu düzenler. Humoral, nöral ve mekanik uyarılara vazoaaktif olarak cevap verebilen ve aterogenezi engelleyen bir yapıya sahiptir (31,32). Vasküler endotelin kendisine yönelik bazı tehditlere karşı gösterdiği inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap ateroskleroz gelişiminde önemlidir.

Normal koşullarda endotel, damarı nispeten dilate bir durumda tutmak için çalışır. Bununla birlikte endotel shear stres gibi birçok fiziksel uyarıya cevap verme kapasitesine sahiptir. Damarlar shear strese cevap olarak genişler (akım bağımlı dilatasyon). Bu endotel bağımlı cevap

endotelden salgılanan nitrik oksit (NO) ile düzenlenir. Aterogenezin temel basamağı olan endotel disfonksiyonu nitrik oksit üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte vazokonstriktör faktörler ile aradaki dengenin bozulması ile başlar. Nitrik oksit, vasküler hasarlanma, inflamasyon ve tromboza karşı da koruyucu etki gösterir. Endotele lökosit adezyonunu engeller, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu önler (32). Endotel disfonksiyonu, okside olmuş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oluşturduğu yüksek oksidatif stres ile başlar. Okside olmuş LDL, Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enziminin kompetitif inhibitörü olan Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)'nin endotel hücrelerine girişini arttırarak NO seviyesinin azalmasına yol açar. Artmış serbest oksijen radikalleri de nitrik oksit moleküllerine bağlanarak inaktivasyonuna yol açar. Yine bir vazokonstriktör olan Anjiotensin II, NO etkisine zıt etkiler gösterir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırır, proinflamatuvar sitokinler olan intrelökin-6 (IL-6), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve endotel hücreleri üzerinde vasküler kaynaklı hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeylerinde artışa yol açar (33,34). CRP (C-reaktif protein)'nin de NO aktivitesini azaltıp endotel disfonksiyonuna yol açtığına dair yayınlar mevcuttur (35,36).

Sonuç olarak, risk faktörleri sonucunda endotel disfonksiyonun başlaması ile damar duvarında monositler endotele tutunmaya başlar, inflamasyon tetiklenir ve aterosklerotik lezyon gelişimi başlar.

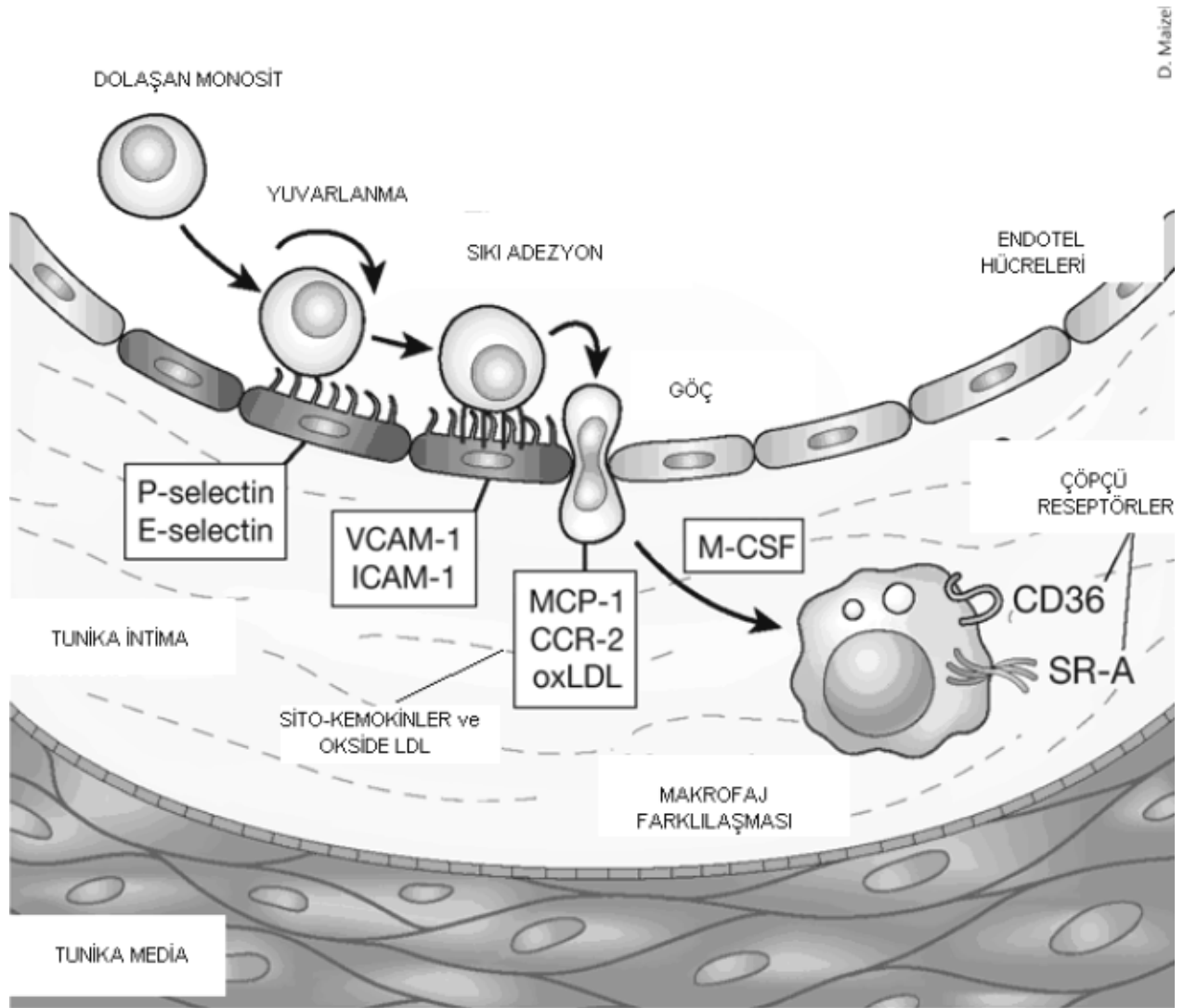
2. 2. 1. 2. *İnflamasyon*

Aterojenik ve proinflamatuvar uyarı ile aktive olan endotel, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır (ICAM-1 (intersellüler adezyon molekülü-1), VCAM-1, e-selektin (endoteliyal selektin), p-selektin (platalet selektin)), monositlerin ve T-lenfositlerin bölgeye göçü başlar. Proinflamatuvar sitokinler olan CRP, IL-1, okside LDL, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve CD40 ligand etkileşimi adezyon moleküllerini aktive eder.

Kan kaynaklı hücrelerin endotele adezyonu tek başına yeterli değildir, transendotelyal göç de gereklidir. Bunun için, bir veya daha fazla kemoatraktan ihtiyacı vardır. Deneysel çalışmalara göre en önemli aterojenik kemoatraktanlar okside LDL ve MCP-1'dir. MCP-1 güçlü bir kemokindir ve monosit-lökositleri etkili şekilde lezyon bölgesine çeker. Endotel hücreleri tarafından salınan adezyon molekülleri, güçlü kemokinler okside LDL ve MCP-1 monosit ve T hücrelerini güçlü bir şekilde çekerler ve endotele yapışmasını sağlarlar (33,37,38).

2. 2. 1.3. Lipid Kor Oluşumu

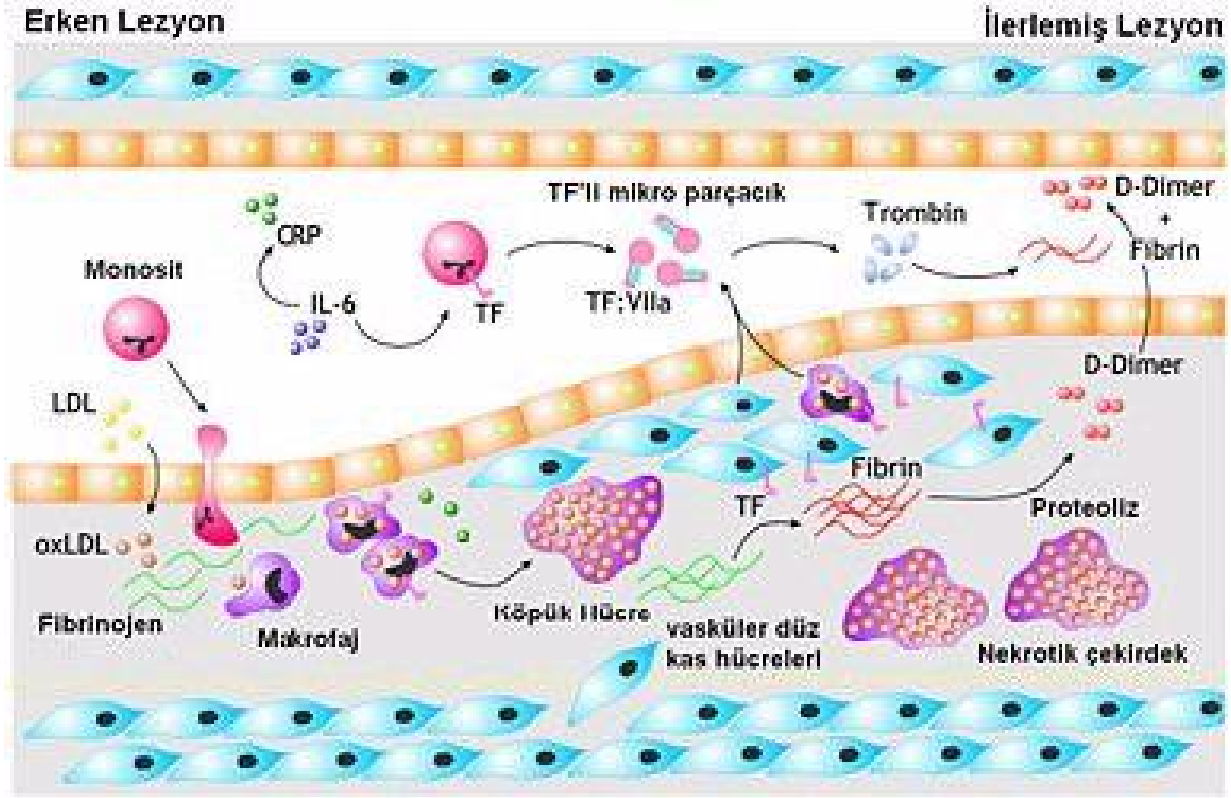
Endotel hücre aktivasyonu ile lökosit adezyon molekülleri ve selektin reseptörlerinde artış olur. Bu cevap kan damarlarının dallanma bölgelerinde biraz daha baskındır, bu bölgelerde normal laminar akımın kaybı adezyon moleküllerini baskılayan endotel kaynaklı nitrik oksit üretiminde azalmaya yol açar (39-41). Lökositler endotel duvarında selektin ailesi moleküller ve reseptörler ile etkileşerek yuvarlanmaya (diapedez) başlarlar. Endotelyal ‘gap junction’ lar vasıtası ile subendotelyal alana geçmeden önce, endotelyal yüzeye sıkıca bağlanırlar (adezyon). Adezyon büyük oranda lökositlerin hücre yüzeylerinde bulunan çeşitli integrinlere bağlanan endotelyal adezyon moleküllerince düzenlenir. Bu moleküllerden ICAM-1 ve VCAM-1 çeşitli sitokinlerle endotelde çoğalırlar. Daha sonra endotel hücreler arasından geçiş olur (transmigrasyon). Bu geçişi MCP-1 ve diğer kemotaktikler kolaylaştırır (42) (Şekil 3).



Şekil 3 Lökositlerin intimaya geçişi

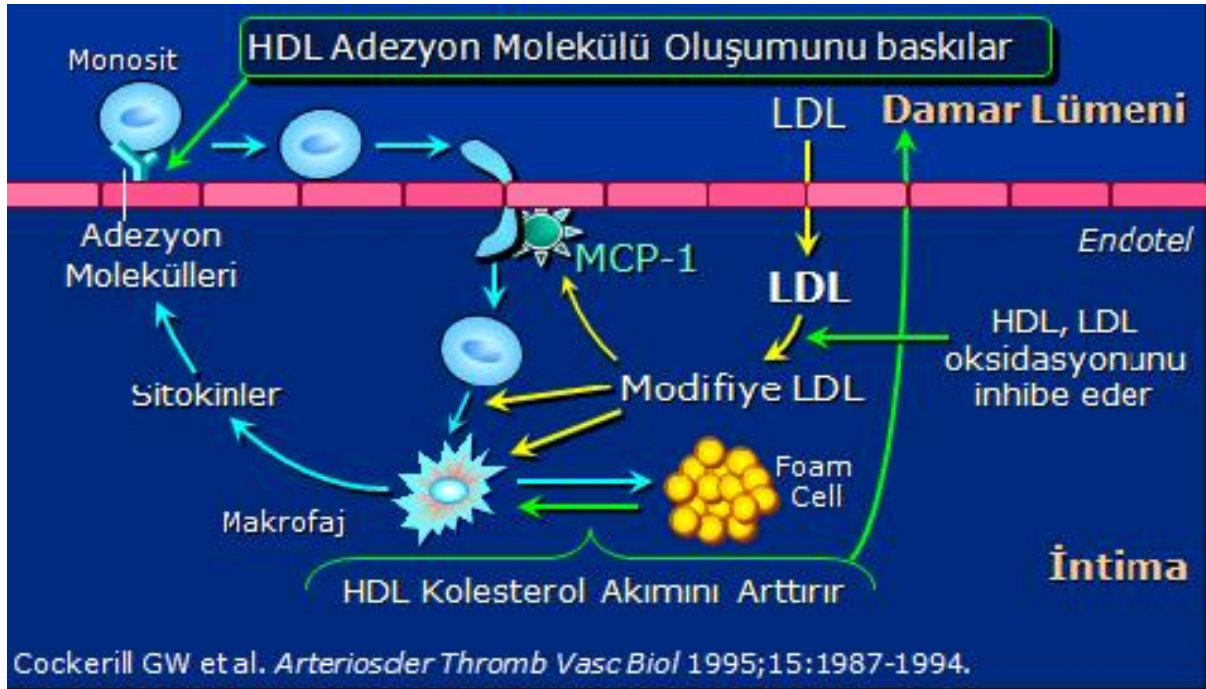
Aterom plağı oluşumu başlangıcında yuvarlanma ve adezyon safhasının önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Genetiği değiştirilmiş fare deneylerinde: endotelial selektinler ve trombositler yoksun hayvanlarda plakların %40 daha küçük olduğu grlmştir (43). Adezyon molekülü ve selektin üretimi plaklarda normal damar endoteline göre 2 kat fazladır (44) ve serum adezyon molekül konsantrasyonu ile karotis-intima kalınlığının doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (45).

Kolesterol damar duvarında taşıyıcı proteinlere bağlanarak hareket eder. LDL (düşük dansiteli lipoprotein) apolipoprotein B'ye bağlanarak damar duvarına geçer ve lokal inflamasyon ürünü serbest oksijen radikalleri tarafından okside edilir. Hücre kültürü çalışmaları ve hayvan modellerinde her ne kadar oksidasyon, aterogenez ve duyarlı plak oluşumunda kilit rol oynasa da etkileri dolaylıdır. Bir çalışmada aterosklerotik lezyonlarda ve insan plazmasında okside LDL ye karşı antikorlar bulunmuştur (46). LDL nin oksidasyonu poliansature yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlar (47,48). Okside olmuş lipidler LDL reseptörleri tarafından tanınamazlar fakat damar duvarına geçiş yapan monositlerin p (scavenger) reseptörleri tarafından tanınırlar. Bu reseptörler sterol bağımlı geri besleme mekanizması tarafından kontrol edilemezler. Sonuç olarak monositler kolesterolü fagosite ederek doku makrofajlarına dnşrlir. Bu değişim makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) tarafından arttırılır. Lipid ile dolu bu hücrelere köpük hücreleri (foam cells) adı verilir. Zamanla bu hücrelerin ölümü ile aterom plağı serbest kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin hale gelir.



Sekil 4 Aterom plak oluşumu ve büyümesi (Henri MH et al. Thrombosis Journal 2004, 2:12)

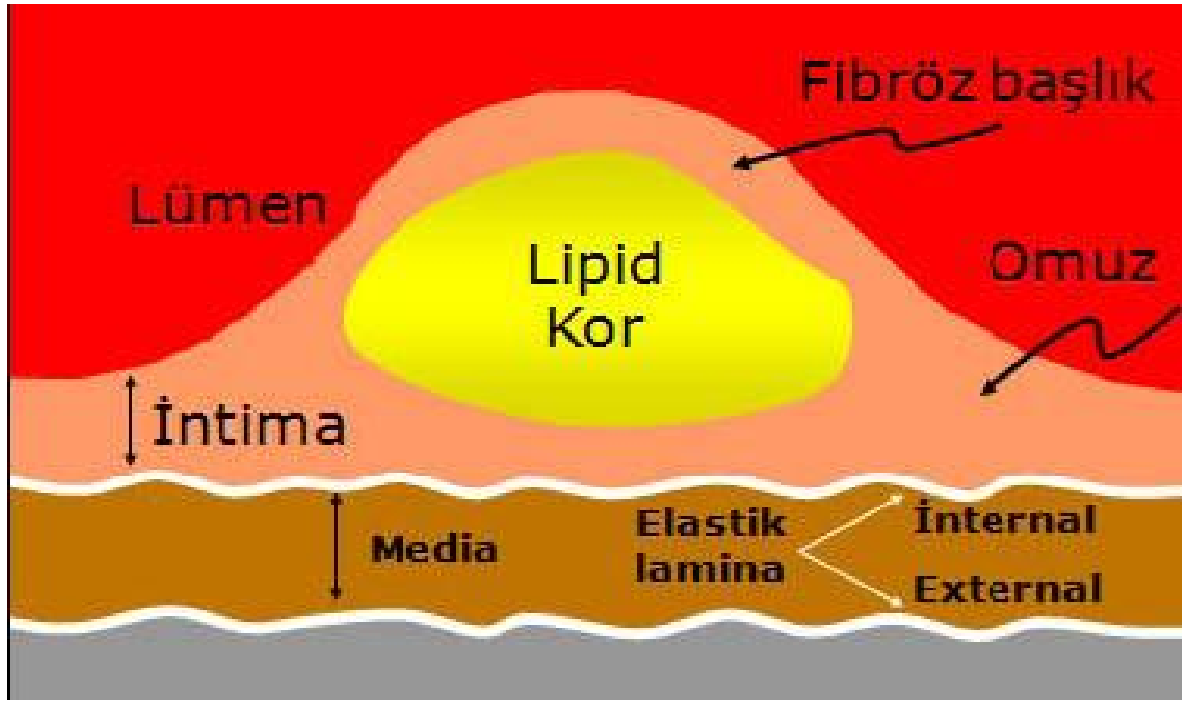
Damar duvarında lipid birikimi tek taraflı değildir. Kolesterolün damar duvarı dışına ters transportu ile dengelenir. Bu olayda lipoprotein taşıyıcılar ve transport proteinleri rol alır. Ters transport kolesterolün hücre membranından dokular arasındaki sıvıya fosfolipid kabul eden partiküllere geçişi ile başlar. Bunların en önemlisi karaciğer kaynaklı, fosfolipid ve apolipoprotein A-1 den oluşan yeni HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) (nascent HDL) parçacıklarıdır. Yeni HDL içindeki serbest kolesterol lesitin kolesterol açil-transferaz (LCAT) enzimi tarafından kolesterol esterine çevrilir. Kolesterol Ester Transfer protein (CETP) kolesterol esterlerini trigliserid ile değiştirerek HDL nin kolesterol yükü azaltılır. Daha sonra kolesterol karaciğere taşınır ve safraya salınır. (Şekil 5)



Şekil 5 Adezyon moleküllerinin inhibisyonu

Serum LDL düzeyinin artması ile ters kolesterol taşınmasında kompensatuar artış olur. Bir çalışmada plazma LDL si yüksek hastalarda ters kolesterol transportunun %30 daha fazla olduğunu bulunmuştur (49). Sonuç olarak HDL'nin adezyon moleküllerini inhibe etmesi, antioksidan özellikleri ve matriks metalloproteinazlarını bloke etmesi gibi antiaterojenik özellikleri vardır (50,51).

Lipid birikimi ters kolesterol transportunu aştığı zaman, lipid kor genişlemeye başlar ve duyarlı plak oluşumundaki ilk aşama başlamış olur. Lipid korun genişlemesi ile damar duvarı dışa doğru genişlemeye başlar. Bu olayın klinik önemi vardır: rüptür öncesi ve sonrası yapılan seri anjiyografik çalışmalarda hastaların yarısında büyük lipid kora sahip duyarlı plakların rüptür öncesi koroner kan akımını kısıtlamadığı görülmüştür. Duyarlı lezyonlar ciddi stenoz oluşturmazken anjiyografik olarak ciddi stenoz yapan lezyonlar genellikle stabildir (52) (Şekil 6).

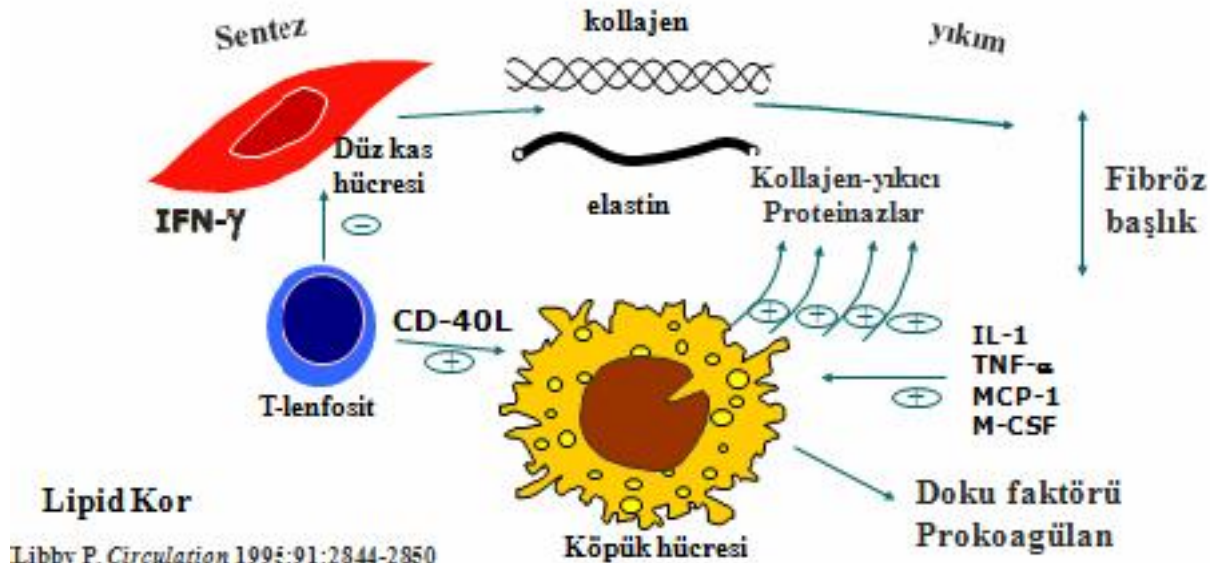


Şekil 6 Lipid kor oluşumu

2. 2. 1. 4. Fibröz Başlık (Fibrous Cap)

Lipid koru çevreleyen fibröz başlığın sağlamlığını konnektif bağ dokusu ile doku sentezi ve yıkımı arasındaki denge belirler. Düz kas hücrelerinden salınan ekstrasellüler matriks proteinleri başlığın direncinde rol oynarlar. Aktive olmuş inflamasyon hücreleri (makrofajlar, T-lenfositler ve mast hücreleri) ise sitokinlerle düz kas hücrelerini inhibe ederler. Makrofajlardan salınan metalloproteinazlar kollajen yıkımının baş aktörleridir (53). Metalloproteinaz üretimi LDL oksidasyonu ile de ilişkilidir. Makrofajlardaki okside LDL ler metalloproteinazların üretimini 2 kat arttırırlar (54). Metalloproteinaz üretimi TNF-alfa ve IL-1 ile de artar (55,56). Plak duyarlılığının artmasında metalloproteinaz üretimini arttıran plazmin, klamidya ısı şok proteini ve oksijen radikallerinin de etkileri vardır (57,58). Duyarlı plakta kollajen yıkımı olması ile beraber sentezinin baskılanması da vardır. T-lenfositlerden salınan interferon gama düz kas hücrelerinin fonksiyonlarını baskılar (59) (Şekil 7).

İlerlemiş lezyonlarda TNF-alfa ve interferon gamanın düz kas hücrelerinde apoptozu tetiklediği düşünülmektedir. Wallner ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlı plaklarda normal damar duvarında olmayan tenascin-c isimli hücreler arası proteinin makrofajlarca salgılandığı görülmüştür (60,61). Tenascin metalloproteinaz salınımını stimule ederek düz kas hücrelerinde apoptozu tetikler.



Şekil 7 Matriks metabolizması ve fibröz başlık incelmesi

Fibröz başlık erozyonu plak rüptürüne sebep olur ve doku faktörü salınımı ile trombosit adezyonu ve trombüs oluşumu tetiklenir. Oluşan trombüs lümeni tam olarak tıkamazsa karasız anjina oluşurken lümenin tam tıkanması miyokard enfarktüsü gelişir. Plak rüptürü sıklıkla plak omuzunda (fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölge) gelişir, bu bölgede makrofajlar ve T-lenfositler yoğunlukta iken düz kas hücreleri az bulunur.

Plak rüptürünün patofizyolojik sürecinin anlaşılması ile plak stabilizasyonu için 5 ana hedef belirlenmiştir: endotel aktivasyonunun geriletilmesi, agresif lipid tedavisi, LDL oksidasyonunun önlenmesi, ters kolesterol transportunun hızlandırılması ve inflamasyonun baskılanması.

2. 3. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ TANI YÖNTEMLERİ:

2. 3. 1. 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 hastalardır (62). Ayrıca hastalar semptom tarif etmeden elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarından tespit edilebilir. Framingham çalışmasında, insanların %30 oranında sessiz MI geçirdiği gösterilmiştir.

2. 3. 2. Elektrokardiyografi

Kullanımı kolay ve maliyetinin düşük olması sebebi ile EKG akut miyokard enfarktüsü 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. 2007 ESC/ACC/AHA/WHF Universal MI tanımlamasında ST yükselmesi V2–3 derivasyonlarda erkeklerde > 2 mm, kadınlarda >1,5 mm ve diğer derivasyonlarda > 1mm ST elevasyonun görülmesi şeklinde kabul edilmiştir (63). True posterior MI da V1–4 derivasyonlarda ST çökmesi, sağ prekordial leadlerde uzun R ve sivri T dalgası ve V7–9 derivasyonlarda ST yükselmesi gözlenir. Inferior MI hastalarında RV tutulumu açısından sağ derivasyonları V4R-V5R çekilmelidir (64).

2. 3. 3. Kardiyak Enzimler

2. 3. 3. 1. Myoglobin

Myoglobin, kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden dolaşıma salınır. STEMI başlamasından yarım ile iki saat sonra kanda tespit edilebilir. Kalbe spesifik değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğu için MI tanısında sınırlı payı vardır. Göğüs ağrısının ilk 4–8 saati içerisinde myoglobin yüksekliği diğer belirteçlerle kombine edilmedikçe myokard enfarktüsü lehine yorumlanmamalıdır. Son klinik çalışmalar göstermiştir ki miyokard nekrozunun daha spesifik belirteçleri ve myoglobinin beraber kullanımı AMI'nün erken dışlanması için kullanılabilir (65).

2. 3. 3. 2. Kreatinin Kinaz ve izoformları

Kreatinin kinaz (CK); sitozolik bir enzimdir. Kas metabolizmasında ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatinin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK'nın CK-MM, CK-MB, CK-BB şeklinde 3 izoenzimi vardır:

Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber %1–2 oranında MB formunu da bulundurur (66). Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin % 20'sini oluşturur (67). CK-MB, STEMI sonrası yaklaşık 2–4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36–72 saat sonra normale döner. Plazma CK-MB aktivitesi, Q dalgasız MI'de Q dalgalı MI'den daha erken zirve yapar.

CK-MB dimerik bir moleküldür ve CK-MB1 ve CK-MB2 şeklinde hızla iki forma dönüşür: Çeşitli araştırmacılar CK-MB1 / CK-MB2 oranını STEMI erken tanısında etkinliğini analiz etmişlerdir. Puelo ve arkadaşları CK-MB2 >1 Ü/L veya CKMB 2 / CK-MB1'in > 1,5 olması halinde ilk 4 saatte % 46,4'lük, ilk 6 saatte % 91,5'lik duyarlılık ile STEMI teşhisi konulabileceğini göstermişlerdir (68).

2. 3. 3. 3. Kardiyak Troponinler

Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-myozin etkileşimini düzenler (66). Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır (69).

- **Troponin I:** Aktine bağlanarak aktin-myozin etkileşimini inhibe eder.
- **Troponin T:** Troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır.
- **Troponin C:** Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

TnT ve TnI renal disfonksiyon dışında miyokardiyal hasarı tespit etmede eşit duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Literatür bilgilerine göre, göğüs ağrısı başladıktan 3–4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin yaklaşık 12–16 saat sonra pik yaptığı ve STEMI sonrası 8-12 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir (70,71).

Tablo 1: Kardiyak enzim- kan seviye zamanları

Kardiyak Enzimler	İlk yükselme	Peak Zamanı	Normal Seviye
Myoglobin	1 – 4 saat	6 – 7 saat	24 saat
Troponin I	3 – 12 saat	24 - 48 saat	7 – 10 gün
Troponin T	3 – 12 saat	12 – 48 saat	10 – 14 gün
CK-MB	3 – 12 saat	24 saat	48 – 72 saat
CK-MB izoformu	2 – 6 saat	18 saat	

2. 3. 4. Miyokard Enfarktüsü Tanımlamaları

Günümüzde MI tanısı için biyokimyasal değerler esas alınmaktadır. Biyokimyasal değerler ve klinik özellikler MI tanısında kombine olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2: Miyokard Enfarktüsü ve STEMI tanımlamaları

ESC/ACC/AHA/WHF Universal Definition of Myocardial Infarction Tanımı (63) 1) Miyokard hasarını gösteren enzimlerin tipik çıkışı (tercih edilen troponin) ve/veya kademeli düşmesi ve aşağıdaki miyokardial iskemiye gösteren bulgulardan en az birinin eşlik etmesi; a) İskemik semptomlar b) İskemi belirtisi olarak EKG değişikliklerinin olması (yeni ST-T segment değişiklikleri veya yeni tam sol dal bloğu) c) EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişimi d) Yeni gelişen viable myokard dokusundaki kaybın veya lokal duvar hareket kusurunun görüntüleme yöntemi ile gösterilmesi
ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsünün Tanısı ESC/ACCF/AHA/WHF 2007 Universal MI tanımlama klavuzunda klinik ile uyumlu bulgularla birlikte; (63) 1) ST segment yükselmesinin olması; ardışık 2 derivasyonlarda V2-V3 erkeklerde J noktasından >0,2 mV kadınlarda >0,15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda > 0,1 mV yeni gelişen ST segment yükselmesinin olması 2) Yeni gelişen LBBB varlığı 2005 STEMI AHA/ACC STEMI Klavuzuna göre klinik ile uyumlu bulgularla birlikte hastalarda; (72) 1) Yeni gelişen ardışık 2 derivasyonlarda V1-V3 derivasyonlarda 0,2 mV ve/veya diğer derivasyonlarda 0,1 mV yeni gelişen ST segment yükselmesinin olması 2) Yeni gelişen LBBB varlığı

2. 4. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ TEDAVİSİ

Epikardiyal koroner arterde rüptüre plağın sebep olduğu tıkalıcı tromboz ile endokarddan epikarda doğru miyokardiyal nekroz dalgası başlar ve reperfüzyon sağlanana kadar genişlemeye devam eder. Kısa zamanda reperfüzyon sağlanması transmural miyokard nekrozunun önlenmesi ve sınırlanması açısından önemlidir. Semptom sonrası perkütan girişim için gecikilen her yarım saatte bir yıllık mortalitede %8 oranında rölatif risk artışı mevcuttur (73). Bu nedenle STEMI tedavisinde esas amaç reperfüzyonun en kısa zamanda sağlanmasıdır. İnfarkt nedeni olan arterin tamamıyla açılması fibrinolitik tedavi veya primer perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTKA) ile sağlanır. Fibrinolitik ajanlar, 1980 ve sonrasında birçok prospektif, randomize kontrollü çalışmada açık mortalite yararlarının gösterilmesi sonrasında dünya çapında geniş kullanım kazanmıştır (74-77). Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyonun başarısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklüğü tedaviye başlama hızı ile yakından ilişkilidir.

STEMI tedavisinde primer PTKA ilk kez 1982 yılında uygulanmıştır (78). 1986 yılında Puel ve arkadaşları girişimsel koroner arter hastalığı (KAH) tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir (78). 1990'lı yıllarda stentlerin uygun implantasyonu ve ikili antitrombosit tedavi sayesinde stent trombozu sorunu büyük oranda çözülmesiyle fibrinolitik tedavi ile karşılaştırılmalı çalışmalarda fibrinolitik tedaviye alternatif olarak önem kazanmaya başlamıştır.

2. 4. 1. Reperfüzyon Tedavi Seçenekleri

2.4.1.1 Primer PCI (perkütan koroner girişim)

Günümüzde reperfüzyon tedavisinde gold standart perkütan koroner girişimdir. Primer PTKA ile fibrinolitik tedavinin karşılaştırıldığı 23 çalışmanın meta-analizinde kısa ve uzun dönem ölüm, MI, inme, şok ve rekürren iskemi açısından primer PTKA grubunda anlamlı azalma saptanmıştır (91).

CAPTIM (Comperison of primary Angioplasty and Pre-hospital fibrinolysis In acute Myocardial infarction) ve PRAGUE-2 (PRimary Angioplasty in patients transferred from General community hospitals to specialized PTCA Units with or without Emergency thrombolysis) çalışmalarının da desteklediği gibi iki tedavi yöntem açısından ilk 3 saat içinde benzer ve etkili şekilde infarkt alanında ve mortalitede azalma sağlanır (79,80). STOPAMI (Stent plus abciximab versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction) 1 ve 2 çalışmalarında ilk 3 saatte dahil olmak üzere miyokardiyal salvation index ile iki tedavi şekli incelenmiştir. İlk 3 saat içinde iki grup arasında fark

saptanmamıştır. Ancak 3 saat üzerinde ise primer PTKA lehine anlamlı olumlu fark saptanmıştır (81). Bu çalışmadaki bulgulara benzer olarak zaman bağımlı primer PTKA üstünlüğü PCAT (Primary Coronary Angioplasty Trialists) meta-analizi (82), MITRA (Maximal Individual TheRapy in Acute myocardial infaction) ve MIR (Myocardial Infarction Registry) registrylerinde istenmeyen KVS olaylarında azalma ile gösterilmiştir (83). İki tedavi yöntemini arasındaki farklardan biri de inme açısından korunmadır. Primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre inme anlamlı oranda azalmıştır (84). PCAT meta-analizinde inme oranlarında ilk 2 saat içinde primer PTKA ile fibrinolitik tedaviye göre %0,7, 2 saat üzerinde %1,2 kesin risk azalması gözlenmiştir (82).

Yüksek riskli hastalarda primer PTKA ön plandadır. NRMI (National Registry of Myocardial Infaction) çalışmasında killip II ve üstündeki yüksek riskli hastalar değerlendirildiğinde, primer PTKA fibrinolitik tedaviye göre ölüm ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (85).

Kardiyojenik şok hastalarının alındığı SHOCK (Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) çalışmasında erken dönem perkütan koroner girişim ile medikal tedavi veya geç revaskülarizasyon yapılan hastalara göre 1 yıllık mortalitede anlamlı azalma (%53-%66) saptanmıştır (86).

Tablo 3: STEMI Primer PTKA Endikasyonları

ESC 2008 STEMI klavuzuna göre primer PCI endikasyonları: (87)	
1. Denyimli bir ekip varlığında ilk medikal kontakktan sonra tercih edilen tedavi olarak	Klas 1
2. İlk medikal kontakla balon inflasyon süresi geniş enfarktı, düşük kanama riski olup erken dönemde (ör: <2 sa) başvuran hastalarda 90 dak dan, her koşul için 2 saatten kısa ise	Klas 1
3. Zamandan bağımsız olarak fibrinolitik tedavi kontrendikasyonu olan ve şok hastalarında	Klas 1
ESC 2010 revaskülerizasyon klavuzuna göre primer PCI endikasyonları: (88)	
1. Göğüs ağrısının ilk 12 sa'de persistan ST segment elevasyonu veya yeni gelişen LBBB varlığında	Klas 1
2. Göğüs ağrısı 12 saati aşkın süredir devam eden persisten ST segment yükselmeli veya yeni gelişen LBBB lu hastalarda	Klas 2a
3. 12-24 saat öncesinde göğüs ağrısı öyküsü olan persisten ST segment yükselmeli veya yeni gelişen LBBB lu hastalarda	Klas 2b
ACC/AHA 2005 STEMI Klavuzuna göre primer pci endikasyonları: (72)	
1. Kısa bir sürede yapma olanağı varsa a) ST yükselmeli tüm hastalara (gerçek posterior dâhil) b) Yeni gelişen LBBB	Klas 1
2. İlk medikal temastan sonraki 90 dakika içinde yapılabilecekse	Klas 1
3. İlk medikal temastan sonraki 3 saatinde kapı-balon zamanı ile kapı ilaç zamanı arasındaki fark 1 saatten az ise	Klas 1
4. Trombolitik kontrendikasyonu olan hastalarda	Klas 1
5. Semptom süresi 3 saatten fazla ise kapı-balon zamanını 90 dk'yı aşmamasına çalışılarak primer PTKA tercih edilir.	Klas 1
ACCF/AHA/SCAI 2011 revaskülerizasyon klavuzuna göre primer PCI endikasyonları: (188)	
Semptom başlangıcının ilk 12 saati içerisinde	Klas 1
Ciddi kalp yetmezliği veya kardiyojenik şok kliniğinde	Klas 1
Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonu olan hastalarda iskemik semptomların ilk 12 saati içerisinde	Klas 1
Semptom başlangıcının 12-24 saati içerisinde klinik ve/veya elektokardiyografik olarak devam eden iskemi bulgusu varlığında	Klas 2a
Semptom başlangıcının 12-24 saati arasında başvuran yüksek riskli asemptomatik hastalarda	Klas 2b

2.4.1.2 Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik ajanlar, direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürür, plazmin ise fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. Endojen fibrinolitik sistem, trombüsü spontan olarak lizise uğratır ve 90. dakikada %20 açıklık sağlar (89). Fakat hastalarda fibrinolitik tedavi sonrasında %35 oranında başarısızlık gözlenmektedir (76,77). Fibrinolitik tedavi başarısızlığı belirgin kötü prognozla ilişkilidir ve özellikle kalp yetmezliği, rekürren iskemi ve azalmış sol ventrikül fonksiyonu ile birlikte gösterir (90,91). Fibrinolitik tedavi başarısızlığında yeniden fibrinolitik verilebilir ancak major kanama belirtir (92). Yapılan çalışmalarda fibrinolitik tedavi başarısızlığı durumunda rescue PTKA ile mortalitede ve LV (sol ventrikül) fonksiyonlarında belirgin düzelme saptanmıştır (93).

2.4.1.3 Kurtarıcı Perkütan Girişim:

Kurtarıcı perkütan girişim, fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda perkütan girişimle koroner akımın sağlanmasını amaçlar. Bu yöntemle ilgili son yıllarda yapılan MERLIN (The Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction) ve REACT (Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction) çalışmalarında mortalite açısından önemli fark gösterilememiş fakat hedef damar revaskülarizasyon ve 6 aylık olaysız survi açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (94,95).

Tablo 4: Rescue PCI endikasyonları

ESC 2008 STEMI klavuzuna göre rescue PCI endikasyonları: (87)	
1. Semptom başlangıcının ilk 12 saatinde fibrinoliz tedavisi başarısız olmuş geniş enfaktlı hastalarda	Klas 2a

2.4.1.4 Balon veya Stent Uygulaması

En büyük çalışma olan CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) çalışmasında primer koroner stent veya primer koroner balon arasında mortalite üzerine belirgin istatistiksel fark saptanmamıştır. Bununla birlikte primer koroner stent uygulanan hastalarda miyokardiyal reinfarktta ve hedef damar revaskülarizasyonunda belirgin azalma gözlenmiştir (96). Takip süresi 5 yıl olan PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) çalışmasında ise primer koroner stent lehine mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark saptanmıştır (97). İlaç kaplı stentlerin standart girişimsel pratikte

geniş yer bulmasına rağmen primer perkutan girişim açısından randomize klinik çalışmaları henüz tam olarak yeterli değildir (98-100). Bazı STEMI hastalarında (101) SES (sirolimus-eluting stents) ve PES (paclitaxel-eluting stents) lerin 2-4 yıl takiplerinde güvenli ve efektif olduğu gösterilmiştir (TYPHOON (Trial to assess the use of the cYPHer sirolimus-eluting coronary stent in acute myocardial infarction treated with Balloon angioplasty), HOIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction), PASEO (PaclitAxel or Sirolimus-Eluting Stent versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty), ZEST-AMI (Zotarolimus-Versus Sirolimus-Versus PacliTaxel-Eluting Stent for Acute Myocardial Infarction Patients)).

2.4.1.5 Reperfüzyon Tedavisinin Değerlendirilmesi

Reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesi ve uygulanan rejimlerin karşılaştırılması için koroner akımın tanımlaması yapılmıştır. Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım sınıflaması yöntemi ile miyokard perfüzyonundan ziyade epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir. Bu sınıflamaya göre (102):

TIMI 0 akım: Lezyon sonrasına kontrast madde geçişi yani antegrad akım hiç yoktur.

TIMI 1 akım: Lezyon sonrasına kontrast madde geçişi yani antegrad akım var, fakat distal koroner yatak tam olarak dolmaz.

TIMI 2 akım: Lezyon sonrası distal koroner yatak tam fakat gecikmeli olarak dolar.

TIMI 3 akım: Lezyon sonrası normal koroner akım mevcuttur.

TIMI akım sınıflamasının değerlendirilmesinde filmi okuyanlar arasında belirgin uyum sorunu olduğu için TIMI kare (frame) sayısı (TKS) yönteminin kullanılmasının daha doğru olacağı ileri sürülmektedir. TIMI kare sayısı yöntemi Gibson ve ark. (103) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde opak maddenin koroner artere girişinden belirli distal alanlara ulaşmasına kadar geçen kare sayısı hesaplanmaktadır. STEMI’de hastane içi mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir.

Akut myokard enfarktüsünde başarılı anjiyografik reperfüzyon TIMI akım 3 olarak tanımlanır. Oysaki TIMI 3 akım her zaman efektif myokardiyal reperfüzyonu göstermez. Miyokardiyal blush (boyanma) grade (derecesi) (MBG) kapiller düzeydeki miyokardiyal perfüzyonu gösteren anjiyografik bir ölçümdür (104). MBG şu şekilde tanımlanır:

MBG 0: Miyokardiyal boyanma yok veya lekelenme tarzında boyanma

MBG 1: Minimal miyokardiyal boyanma

MBG 2: Orta düzeyde boyanma, fakat kontralateral veya ipsilateral infarktla ilişkisiz koroner arterle karşılaştırınca daha az miyokardiyal boyanma

MBG 3: Normal miyokardiyal boyanma, kontralateral veya ipsilateral infarktla ilişkisiz koroner arterle karşılaştırılabilir

Ayrıca Gibson ve ark. (105) miyokard reperfüzyonu sonrasında mikrovasküler bütünlüğü değerlendirmek için yeni bir derecelendirme sistemi oluşturmuşlardır. Bu sistem, epikarda kontrast madde enjeksiyonundan sonra kontrast maddenin miyokarda girişini (TMP: tissue myocardial perfusion) değerlendirmektedir. Epikardiyal akıma benzer şekilde, reperfüzyon sonrası normal mikrodolaşımı (TMP 3) olan hastalarda mortalite oranı, mikrodolaşımı bozuk olan hastalardan ciddi şekilde düşük bulunmuştur (105). Bu yöntemin adı TIMI miyokard perfüzyon derecelendirmesi/MPG' dir:

MPG 0: Miyokardiyal boyanma yok veya minimal.

MPG 1: Miyokardiyal boyanma var fakat yıkanma fazı uzun sürer ve bu diğer enjeksiyona kadar sebat eder.

MPG 2: Miyokardiyal boyanma var fakat yıkanma fazında geçikme olur. Opasifikasyon yıkanma fazının sonuna kadar güçlü bir şekilde sebat eder.

MPG 3: Miyokardiyal boyanma ve yıkanma normaldir. Enjeksiyon sonunda zayıf bir boyanma sebat eder.

3. NO-REFLOW FENOMENİ

Reperfüzyon rejimlerindeki gelişmelerle STEMI’de esas amaç normal epikardiyal kan akımıyla birlikte miyokardiyal perfüzyonun yeniden sağlanmasıdır. İlk defa beyinde gösterilen no-reflow olayının miyokardda da olabileceği 1966 yılında deneysel modeller üzerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir (106). Patofizyolojik olarak, koroner arterde ileri doğru akım sağlanmasına rağmen miyokard dokusunda yeterli perfüzyonun sağlanamaması durumu no-reflow olarak tanımlanmaktadır (5). Anjiyografik olarak disseksiyon, mekanik engel veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI ≤ 2)dir. (2,4) 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 (7).

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 artmaktadır (107).

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 tutulmaktadır (107). 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 gözlenmiştir (107). 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 konstrüksiyonun AMI'de bozulmuş reperfüzyona önemli derecede katkıda bulunduğunu ortaya çıkarmıştır (108). 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 (109).

Trombositler arteriyel 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 (110). 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 C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyi koroner arter hastalığında ateroskleroz 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 (111,10). No-reflow; sintigrafi, nükleer manyetik görüntüleme, pozitron emisyon tomografi, intrakoroner basınç ölçümü ve koroner arter akım hızı ile saptanabilir (112, 113). İntravasküler ultrasonografi ile değerlendirmede büyük, heterojen, fibröz yağdan zengin, kireçtaşı görünümlü plakların anjiyografik no-reflow gelişimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (114). Görülme sıklığı AMI'li olgularda %10-20, elektif PKG'lerde %2-5, safen ven greftlerine yapılan girişimde %4 oranındadır (4,115,116). Akut miyokard enfarktüsü sonrası no-reflow gelişen hastaların yaklaşık % 50'inde no-reflow'un geriye dönebilir olduğu gösterilmiştir (117). 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 AMI'ü geçiren hastalarda kardiyak prognozu etkilemektedir. Anjiyografik no-reflow gelişen hastalarda önemli kardiyak olay gelişmesi ve kardiyak mortalite artmaktadır (118,119). Bu nedenle no-reflow fenomenin önlenmesi ve tedavisi önem kazanmaktadır. Buna göre güncel klavuzlar ışığında önerilen tedavi tablo 5'te gösterildiği gibidir.

Tablo 5: No-reflow tedavisi ve önlenmesinde öneriler

ESC 2008 STEMI klavuzuna göre (87):	
Korunma:	
Trombüs apirasyonu	Klas 2a
Abciximab 0,25mg/kg bolus ve 12-24 saat 0,125 µg/dak iv infuzyon	Klas 2a
Tedavi:	
PCI sırasında ve sonrasında 3 saat 70 µg/kg/dak adenosine iv infuzyonu	Klas 2b
PCI sırasında 30-60µg intrakoronar bolus adenosine	Klas 2b
PCI sırasında 0,5-1 mg intrakoronar bolus verapamil	Klas 2b
ACCF/AHA/SCAI 2011 revaskülerizasyon klavuzuna göre no-reflow tedavi önerisi: (188)	
Primer PCI veya elektif PCI sırasında gelişen PCI nedenli no-reflow tedavisinde intrakoronar vasodilatörlerin (adenozin, kalsiyum kanal blokörleri, veya nitroprusside) uygulanması	Klas 2a

4. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ocak 2009 – Ağustos 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Yoğun Bakım ünitesine ST yükselmeli MI tanısıyla yatırılan, primer veya rescue PCI amaçlı katater salonuna alınan, 18 yaş üstü 173 hasta alındı.

Çalışma protokolu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastalarda iskemik tipte göğüs ağrısı olması, elektrokardiyografide en az iki ardışık göğüs derivasyonlarında >2 mm veya ekstremita derivasyonunda >1 mm ST segment yüksekliği olması durumunda STEMI tanısı konuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- STEMI tanısı ile primer perkütan koroner girişim uygulanmış hastalar
- STEMI tanısı ile rescue (kurtarıcı) perkütan koroner girişim uygulanmış hastalar

Dışlanma kriterleri:

- Stabil anjina pectoris (SAP), unstabil anjina pectoris (UAP), non ST elevated myokard enfarktüsü (NSTEMI) nedeniyle perkütan girişim yapılmış hastalar,
- SAP, UAP, NSTEMI tanısı ile işleme alınıp, no-reflow gelişmiş hastalar
- Gebeler
- Malignitesi olan hastalar
- Koagülasyon bozukluğu olan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar

Çalışma Planı

Çalışmaya dahil edilen hastaların hikayesi bir doktor tarafından detaylı bir şekilde kaydedilmiştir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, DM, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri, kullanmakta olduğu ilaçlar, anjina başlangıcı-reperfüzyon süresi hasta takip formundan edinilmiştir. MI'ın koroner yoğun bakım kabulünde gönderilen venöz kan örneğinden rutin biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Yoğun bakım kabulünde ve pci sonrası çekilen ekg'ler hasta dosyasından incelenmiştir. Katater salonunda yapılan tedavi yöntemleri, no-reflow gelişimi, trombüs özelliği hasta dosyalarındaki katater raporlarından edinilmiştir. Çalışmanın arşiv kullanım resmi izni Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi arşiv bürosundan alınmıştır. No-reflow fenomeni kriteri olarak hastanın kateter raporunda belirtilen anjiyografik TIMI akım ≤ 2 kriteri kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar işlem sırasında no-reflow fenomeni gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında tanımlanan parametrelerdeki farkın anlamlılığı değerlendirilmiştir.

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS v15.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı ve Medcalc 11.5.1 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama değer±standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise yüzde (%) değerler olarak verilmiştir. 2 grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren veriler bağımsız t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Kategorik değerlerin gruplar arası karşılaştırmaları için *Ki-kare testi* kullanıldı. Oranların test edilmesinde tek örnek oran z testi kullanıldı. Risk faktörlerinin belirlenmesinde çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Bazı sürekli değişkenleri kategorik değişkenlere dönüştürmek için uygun kesim noktalarının belirlenmesinde Receiver-Operating Characteristic(ROC) eğrileri çizildi. Elde edilen kategorik değişkenler ile grubu (no-reflow – normal akım) etkileyen majör faktörleri belirlemek için lojistik regresyon modeli oluşturuldu. İstatistiksel analizler yapılırken $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6. 1. Hasta Özellikleri ve Demografi

Çalışmaya yaş ortalamaları $58,43 \pm 11,46$ (min: 33,0 Maks: 85,0) yıl olan, 33'ü kadın (% 19,1), 140'ı erkek (%80,9) toplam 173 hasta dahil edildi. 173 hastanın 45'inde (%26) no-reflow fenomeni gözlenmiş, 128'inde (%74) normal akım sağlanmıştır. Çalışma grubundaki hastaların 75'inde (%43,4) hipertansiyon, 28'inde (% 16,18) koroner arter hastalığı öyküsü, 29'unda (%16,8) DM, 118'inde (%68,2) sigara kullanım öyküsü vardı. Sigara öyküsü olan hastaların 92'si (% 82,1) aktif içici idi. KAH, hastanın CABG (coronary artery bypass graft) operasyonu, MI veya anjina nedeniyle yapılan KAG sonrası stent implantasyon öyküsü olması olarak tanımlandı.

Başvuru anında 30 (%17,3) hasta asetil salisilik asit (ASA), 3 (%1,7) hasta klopidoğrel, 18 (%10,4) hasta statin kullanmaktaydı. Diyabetik hastaların ise 18'i (%66,7) OAD (oral antidiyabetik), 7'si (% 25,9) insulin; 2'si (%7,4) OAD+insulin olmak üzere antidiyabetik ilaç kullanıyorlardı. DM öyküsü olan 2 hastanın kullandığı antidiyabetik ilacı, sigara öyküsü olan 6 hastanın şu anki içiciliğine ait veri dosya kaydından edinilememiştir. Sigara öyküsü olan hastaların ise ancak 37'sinin sigara kullanım süresi dosya kaydından edinilebilmiştir.

Tablo 6: Hastaların demografik özellikleri

	n**	No-reflow (n:45, %26)	Normal akım (n:128, %74)	p değeri	Odds ratio (95% CI)
Yaş (ortalama $\pm$ SD*)	173	61,33 $\pm$ 12,34	57,41 $\pm$ 11,01	0,048	1,81
Erkek (n**, %)	140	29 (64,4)	111 (86,7)	0,002	3,59
Kadın (n**, %)	33	16 (35,6)	17 (13,3)		
Stent öyküsü (n**, %)	25	6 (87,5)	19 (90,5)	0,724	2,82
CABG öyküsü (n**, %)	3	1 (14,3)	2 (9,5)		
Hipertansiyon (n**, %)	75	23 (51,1)	52 (40,6)	0,296	
Diyabetes mellitus (n**, %)	29	13 (28,9)	16 (12,6)	0,023	
Sigara (n**, %)	118	25 (56,8)	93(72,7)	0,078	
Aktif içici (n**, %)	92	18 (75)	74 (84,1)	0,367	
Eski içici (n**, %)	20	6 (25)	14 (15,9)		
Sigara süresi ort. (ortalama $\pm$ SD*)	37	40,00 $\pm$ 12,24	30,875 $\pm$ 10,49	0,085	

* SD: Standart Deviasyon, ** n: Hasta Sayısı ,

No-reflow gelişen grubun yaş ortalaması 61,33 $\pm$ 12,34 yıl, normal akım grubunun 57,41 $\pm$ 11,01 yıldır. İleri yaş ile no-reflow gelişimi arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır (p=0,048). ROC eğrisi ile saptanan yaş kesme noktası olan 58 yaşın üstünde olmak no-reflow gelişme riskini arttırmaktadır (OR 1,81, 95% CI 0,908-3,611, p= 0,048). Cinsiyetin no-reflow gelişimine etkisi değerlendirildiğinde kadın cinsiyetin no-reflow gelişimini arttığı saptanmıştır (p=0,002). Çalışmada no-reflow gelişen grupta 13 (%28,9) hastada DM, normal akım sağlanan grupta 16 (%12,6) hastada DM öyküsü vardı (p= 0,023). Hastanın diyabetik olması no-reflow gelişiminde risk faktörü olarak bulunmuştur. Bilinen KAH öyküsü, HT öyküsü, aktif veya eski sigara içicisi olmanın ve sigara süresinin no-reflow gelişimine etkisi bulunmamıştır.

Tablo 7: Çoklu lojistik regresyon analizi ile no-reflow fenomenin bağımsız belirteçleri

Değişken	P değeri	OR	% 95 CI
Yaş	0,253	1,022	0,984-1,062
Cinsiyet	0,076	2,287	0,917-5,706
Hipertansiyon	0,887	1,067	0,467-2,441
Sigara	0,930	1,039	0,441-2,452
KAH Öyküsü	0,512	0,701	0,242-2,028
Diyabet	0,117	2,055	0,834-5,059

- Enter Methodu ile bütün değişkenler modele dahil edilen çoklu lojistik regresyon analizi

Tablo 8: Çoklu lojistik regresyon analizi ile anlamlı saptanan no-reflow fenomenin bağımsız belirteçlerinin risk oranları

Değişken	P değeri	OR	% 95 CI
Cinsiyet			
Erkek	-	1	-
Kadın	0,020	2,271	1,173-6,282
Diyabet	0,076	2,211	0,920-5,313

*Backward Methodu ile önemli kabul edilen değişkenlerin modele dahil edilen çoklu lojistik regresyon analizi

KAH için risk faktörü olan faktörler, no-reflow fenomeni gelişiminde bağımsız prediktör özellikleri açısından çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tablo 7’de görüldüğü gibi cinsiyet ve DM öyküsü no-reflow fenomeninin bağımsız prediktörleridir. Tablo 8’de Kadın cinsiyet (OR 2,271, 95% CI 1,173-6,282, p=0,02) ve DM öyküsünün (OR 2,211, 95% CI 0,920-5,313, p=0,076) no-reflow gelişimindeki risk oranları gösterilmiştir. Demografik verilerde no-reflow gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanan yaş, çoklu lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Tablo 9: Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar

	n**	No-reflow (n:45, %26)	Normal akım (n:128, %74)	p değeri
ASA (n**, %)	30	6 (13,3)	24 (18,8)	0,55
Klopidogrel (n**, %)	3	2 (4,4)	1 (0,8)	
Statin (n**, %)	18	6 (13,3)	12 (9,4)	0,57
Diyabetik hastalarda				
İnsulin (n**, %)	7	3 (25)	4 (26,7)	1,000
OAD (n**, %)	18	8 (66,7)	10 (66,7)	
OAD+insulin (n**, %)	2	1 (8,3)	1 (6,7)	

** n: Hasta Sayısı

Hastaların başvuru anında kullanmakta oldukları tedavinin no-reflow gelişimine etkisi tablo 9’da gösterilmiştir. İlaçlardan ASA, klopidogrel, statin kullanımı, diyabetik hastalarda almakta oldukları antidiyabetik tedavi değerlendirilmiştir. Kronik ASA kullanımı olan 30 hastanın 6’sında (%13,3) no-reflow gelişirken, 24’ünde (%18,8) normal akım sağlanmıştır (p=0,55). Aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma tasarlanırken hastaların klopidogrel kullanımının no-reflow gelişimine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ancak çalışma grubunda no-reflow grubunda 2 (%4,4), normal akım grubunda 1(%0,8) hasta olmak üzere toplam üç hasta klopidogrel kullanmaktaydı. Hasta sayısı yetersizliği nedeniyle klopidogrel kullanımı için analiz yapılmamıştır. Çalışmada statin kullanan hasta grubunun 6’sında (%13,3) no-reflow gelişmiş, 12’sinde (%9,4) normal akım sağlanmıştır (p=0,57). Statin kullanımı ile no-reflow gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır. Yirmiyedi diyabetik hastayla yapılan analizde insulin, OAD veya OAD+insulin tedavisinin no-reflow gelişimi üzerine etkisi saptanmadı (p=1,000).

6. 2. Laboratuvar Parametreleri ve No-reflow

Tablo 10 da tanımlanan laboratuvar parametrelerinden; başvuru anındaki kan şekeri değeri, hemoglobin (hb) düzeyi ve lenfosit sayısının no-reflow fenomeni gelişiminde öngördürücü özelliği olduğu saptanmıştır. Diğer bir laboratuvar parametresi olan peak ck-mb değeri no-reflow gelişen grupta anlamlı düzeyde daha yüksektir. Buna göre tablo 10 için saptanan değerler şu şekildedir:

- Başvuru anındaki kan şekeri değeri ortalaması no-reflow gelişen grupta 208,18±133,9 mg/dl, normal akım grubunda 147,01±49,7 mg/dl dir. Başvuru anında ölçülen kan şekeri yüksekliğinin no-reflow gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır (p=0,014). ROC eğrisi ile kan şekeri değerinin kesme noktası 225 mg/dl saptandı. Ölçülen kan şekerinin >225 mg/dl olması no-reflow fenomeni görülme sıklığını arttırmaktadır (OR 5,125, 95% CI 2,128-12,347, p=0,000).
- Hemoglobin değeri no-reflow gelişen grupta 13,19±2,22 g/dl, normal akım grubunda 14,26±1,86 g/dl'dir (p=0,005). ROC eğrisi ile saptanan hemoglobin değerinin kesme noktası olan 13,2 g/dl'den düşük hb değerinin olması no-reflow gelişimini artırır (OR 3,436, 95% CI 1,658-7,246, p=0,001).
- Lenfosit sayısı no-reflow gelişen grupta 1920,91±1595,01 uL, normal akım grubunda 2592,88±1922,35 uL saptanmıştır (p=0,023). ROC eğrisi ile lenfosit değerinin kesme noktası 1830 uL saptandı. Lenfosit sayısının 1830 uL'den düşük olması no-reflow riskini artırır (OR 2,591; %95 CI 1,256-5,347, p=0,014).
- No-reflow gelişen grupta nötrofil sayısı ortalaması 9323,0±4815,8 uL, normal akım grubunda 8983,76±3752,7 uL'dir. No-reflow grubunda nötrofil sayısı daha fazladır, ancak fark istatistiksel olarak anlamlılık değerine ulaşmamıştır (p=0,631).
- Nötrofil/lenfosit oranı, no-reflow gelişen grupta 8,61±9,9, normal akım grubunda 5,88±5,0 dır. Oranın no-reflow grubunda daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın olsa da anlamlı bulunmamıştır (p=0,08).
- No-reflow gelişen grupta peak ck-mb düzeyi 191,79±105,26 İU/L, normal akım grubunda 149,05±96,21 İU/L dir. No-reflow grubunda peak ck-mb düzeyi beklendiği üzere daha yüksek saptanmıştır (p=0,016).
- Çalışmada WBC (beyaz kan hücre sayısı), CRP, kreatinin değeri no-reflow gelişen grupta normal akıma göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak gruplar arası anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.
- PLT (trombosit), Sedm (sedimentasyon), BNP (brain natriüretik peptid); HDL (high density lipoprotein), LDL, total kolesterol, trigliserid, HbA1c, MPV düzeyleri ortalaması gruplarda benzer saptanmıştır.

Tablo 10'daki BNP, Sedm, CRP, HbA1c parametreleri AMI hastalarında rutin bakılan tetkikler olmaması nedeniyle her hasta için dosya kaydı yoktur. BNP 42 hastada, Sedm 83 hastada, CRP 116 hastada, HbA1c 57 hastada bakılmıştır. Bu parametreler için analiz tüm gruptan daha küçük sayılı gruplarda yapılabilmektedir.

Tablo 10: Laboratuvar parametreleri ile no-reflow ilişkisi

	Tüm grup ortalaması	No-reflow	Normal akım	P değeri	Odds ratio (95% CI)
Başvuru anında kan şekeri (mg/dl) (ortalama ± SD*)	163,42±85,3	208,18±133,9	147,01±49,7	0,014	5,125
Hb (g/dl) (ortalama ± SD*)	13,98±2,0	13,19±2,2	14,26±1,9	0,005	3,436
MPV (ortalama ± SD*)	8,40±1,0	8,39±1,0	8,40±1,0	0,954	
Nötrofil sayısı (ortalama ± SD*)	9073,04±4047,2	9323,0±4815,8	8983,76±3752,7	0,631	
Lenfosit sayısı (ortalama ± SD*)	2418,96±1862,19	1920,91±1595,0	2592,88±1922,3	0,023	2,591
Nötrofil/lenfosit oranı (ortalama ± SD*)	6,59±6,7	8,61±9,9	5,88±5,0	0,086	
WBC sayısı (ortalama ± SD*)	12081,22±4246,1	12204,44±4997,4	12037,91±3969,6	0,822	
PLT sayısı (ortalama ± SD*)	237234,4±71999,5	231822,2±77262,6	239152,1±70260,7	0,559	
Sedm (ortalama ± SD*)	18,27±14,5	18,40±12,8	18,21±15,2	0,956	
CRP (ortalama ± SD*)	13,17±28,4	18,52±37,0	11,14±24,4	0,213	
BNP(pg/ml) (ortalama ± SD*)	274,99±408,3	277,28±469,0	274,17±393,0	0,617	
LDL (mg/dl) (ortalama ± SD*)	119,66±39,0	117,46±35,0	120,34±40,3	0,689	
HDL(mg/dl) (ortalama ± SD*)	36,36±8,7	35,74±7,7	36,55±9,0	0,614	
T. kolestreol (mg/dl) (ortalama ± SD*)	184,60±41,0	185,10±46,7	184,45±39,1	0,931	
Trigiserid (mg/dl) (ortalama ± SD*)	152,01±98,2	159,28±97,8	149,73±98,6	0,286	
Kreatinin (ortalama ± SD*)	0,97±0,3	1,06±0,4	0,94±0,3	0,229	
Peak Ck-mb (İU/L) (ortalama ± SD*)	159,80±100,0	191,79±105,3	149,05±96,2	0,016	
HbA1c (ortalama ± SD*)	6,57±1,7	6,55±1,9	6,59±1,7	0,442	

* SD: Standart Deviasyon,

Tablo 11: Diyabetik hastalarda akut ve kronik kan şekeri yüksekliğinin no-reflow ilişkisi

	N*	No-reflow	Normal akım	p değeri	Odds ratio (95% CI)
DM + HbA1c>7 (n*, %)	11	5 (45,5)	6 (54,5)	1,000	
DM + KŞ>143 mg/dl (n*, %)	22	12 (54,5)	10 (45,5)	0,047	2,20
DM+ KŞ>225 mg/dl (n*, %)	9	7 (77,8)	2 (22,2)	0,042	7,583

Tablo 6,9 ve 10'dan edinilen bilgiler sonucunda diyabetik hastalar ayrı bir grup olarak tekrar değerlendirildi. Sıkı kan şekeri kontrolü ve diyabetik hastalardaki kan şekeri kesme noktası değeri incelendi. Sıkı kan şekeri kontrol göstergesi olarak hastaların HbA1c düzeyleri incelendi. Diyabetik hastalarda hedef HbA1c düzeyi olan %7 değerinin sağlanamamasının yani kronik kan şekeri yüksekliğinin no-reflow gelişimiyle ilişkili olmadığı bulunmuştur (p=1,000). Diyabetik hastalardaki kan şekeri kesme noktası ise ROC eğrisi ile 143 mg/dl saptandı. Diyabetik hastalarda kan şekerinin 143 mg/dl'nin üstünde seyretmesi no-reflow gelişme riskini arttırmaktadır (OR 2,20, 95% CI 1,39-3,48, p=0,047). Diyabetik hastalarda çalışma grubunun kan şekeri kesme noktası olan 225 mg/dl nin üzerinde olması no-reflow riskini daha da arttırır (OR 7,58, 95% CI 1,198-48,004, p= 0,042).

6. 3. EKG Özellikleri ve No-reflow

	No-reflow (n: 45,%26)	Normal akım (n: 128,%74)	P değeri
EKG özellikleri			
St elevasyonu ort. (mm) (ortalama ± SD*)	10,95±5,1	9,48±5,9	0,048
St depresyonu ort. (mm) (ortalama ± SD*)	5,82±4,94	5,04±4,91	0,136
QT mesafesi (msn) (ortalama ± SD*)	369,50±39,4	354,09±33,98	0,023
Kalp hızı (atm/dk) (ortalama ± SD*)	83,07±20,80	78,34±17,69	0,166
EF % (ortalama ± SD*)	38,12±9,0	43,20±8,5	0,007
MI lokalizasyonu			
Anterior (n**, %)	20 (%44,4)	61 (%47,7)	0,901
İnferior (n**, %)	24(%53,3)	62 (%48,4)	
Lateral (n**, %)	1(%2,2)	5 (%3,9)	

*SD: Standart Deviasyon , ** n: Hasta Sayısı ,

Hastaların başvuru anında çekilen ekg özellikleri incelendiğinde ST elevasyonu ortalama değeri ve QT mesafesi ile no-reflow gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. ST elevasyonu ortalama değeri no-reflow gelişen grupta $10,95 \pm 5,1$ mm, normal akım grubunda $9,48 \pm 5,9$ mm dir. No-reflow gelişen grupta ST elevasyon skoru daha yüksek saptandı ($p=0,048$). ROC eğrisi ile saptanan ST elevasyonun kesme noktası olan 8 mm den fazla ST elevasyonun olması no-reflow gelişme riskini arttırır (OR 2,373, %95 CI 1,131-4,978, $p=0,033$). QT mesafesi no-reflow gelişen grubun $369,50 \pm 39,5$ msn, normal akım grubunun $354,09 \pm 34,0$ msn'dir. No-reflow gelişen hastalarda başvuru anında QT mesafesinin daha uzun olduğu gösterilmiştir ($p=0,023$). ROC eğrisi ile saptanan QT mesafesinin kesme noktası olan 360 msn'den uzun olması no-reflow gelişme riskini arttırır (OR 3,181, %95 CI 1,467-6,898, $p=0,005$). No-reflow gelişen grupta LVEF'nun anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p=0,007$). Hastaların MI lokalizasyonu taranırken, anteroseptal, yaygın ön yüz, anterolateral MI'lar anterior MI olarak, inferoposterior, inferoposterolateral MI'lar inferior MI olarak birleştirilmiştir. Başvuru anındaki kalp hızı, MI lokalizasyonu, başvuru anında çekilen ekg'deki ST depresyon skorunun no-reflow fenomenini öngördürücü özelliği bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,166$, $p=0,771$, $p=0,136$).

6. 4. Anjiyografik Özellikler ve No-reflow

	N*	No-reflow	Normal akım	P değeri
Trombüs var (n*, %)	78	19 (43,2)	59 (46,1)	0,874
Gp2b/3a rsp antg. Kullanımı (n*, %)	94	29 (64,4)	65 (50,8)	0,159
Aspirasyon katateri kullanımı (n*, %)	57	16 (36,4)	41 (32,0)	0,733
Damar sayısı				
1 (n*, %)	81	20 (%44,4)	61(%47,7)	0,658
2 (n*, %)	58	14(%31,1)	44(%34,4)	
3 (n*, %)	34	11(%24,4)	23(%18,0)	

* n: Hasta Sayısı

Çalışma grubunda 78 (%45,3) hastada anjiyografik olarak trombüs izlenmiş, 94 (%54,3) hastada gp2b/3a rsp antagonisti, 57 (%33,1) hastada aspirasyon katateri kullanılmıştır. Çalışma grubunda trombüs varlığı, aspirasyon katateri ve gp2b/3a rsp antagonisti kullanımı ile no-reflow gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,87$, $p=0,73$, $p=0,15$).

Trombüsü olan hastalarda aspirasyon katateri veya gp2b/3a rsp antagonisti kullanımının etkisi ayrıca incelenmiştir. Trombüsü olup aspirasyon katateri kullanılan 54 hastanın 40'ında (%74,1) akım sağlanmış, 14'ünde (%25,9) no-reflow gelişmiştir. Aspirasyon katateri kullanımının no-reflow fenomeni üzerine etkisi saptanmamıştır ($p=0,60$). Trombüsü olup gp2b/3a antagonisti kullanılan 51 hastanın 39'unda (%76,5) akım sağlanmış, 12'sinde (%23,5) no-reflow gelişmiştir. Gp2b/3a rsp antagonisti kullanımının no-reflow fenomeni üzerine etkisi saptanmamıştır ($p=1,00$). Hastanın çoklu damar hastası veya tek damar hastası olmasının no-reflow gelişimiyle ilişkili bulunmamıştır ($p=0,672$).

Tablo 12: Trombüs varlığında aspirasyon katateri ve gp2b/3a rsp antagonisti kullanımının etkisi

	N	No-reflow	Normal akım	P değeri
Aspirasyon katateri kullanımı (n*, %)	54	14 (25,9)	40 (74,1)	0,60
Gp 2b/3a rsp ant. Kullanımı (n*, %)	51	12 (23,5)	39 (76,5)	1,00

* n: Hasta Sayısı

6. 5. Tedavi ve No-reflow

Dosya kayıtlarında 173 hastadan 171'nin semptom başlangıç-balon süre kaydı edinilmiş, 2 hastanın dosyalarından süre kaydı edinilememiştir. Çalışmada semptom başlangıcından koroner reperfüzyonun sağlanmasına kadar geçen ortalama süre $3,29 \pm 3,32$ saattir. No-reflow grubunda semptom başlangıç-balon süresi $5,79 \pm 4,5$ saat, normal akım grubunda $2,43 \pm 2,2$ saattir. Semptom başlangıç-balon süresi daha uzun olan hastalarda no-reflow fenomeni görülme sıklığı artar ($p=0,000$). ROC eğrisi ile semptom başlangıç-balon süresi kesme noktası 3,5 saat saptandı. 3,5 saatin üzerinde no-reflow görülme riski artmaktadır (OR 5,61, %95 CI 2,678-11,755, $p=0,000$).

Tablo 13: Semptom başlangıç-balon süresi ile no-reflow gelişimi

	N	Mean (saat)	Std sapma	Min	Max	P değeri	Odds ratio (95% CI)
No-reflow	44	5,79	4,5	0,25	19,0	0,000	5,61
Normal akım	127	2,43	2,2	0,25	13,50		

Çalışmada 152 (%87,9) hastada primer pci, 21 (%12,1) hastada rescue pci uygulanmıştır. Primer pci için ortalama süre $2,97 \pm 3,16$ saat, rescue pci için ortalama süre $5,61 \pm 3,57$ saat olup, no-reflow fenomeni gelişme riskinde anlamlı düzeyde fark vardır ($p=0,000$). ROC eğrisi ile saptanan semptom başlangıç-balon süresi kesme noktası 2 saatin üzerinde olması rescue pci uygulanacak hastalarda no-reflow gelişme riskini artırır (OR 4,96, 95% CI 2,205-9,998, $p=0,000$).

Tablo 14: Primer pci-rescue pci ve no-reflow gelişimi

	N	Mean (saat)	Std sapma	Min	Max	P değeri
Primer PCI (saat)	150	2,97	3,16	0,25	19	0,000
Rescue PCI (saat)	21	5,61	3,57	1,75	13,5	

Tablo 15: Uygulanan tedavi yöntemleri ve no-reflow:

	N*	No-reflow (n: 45, %26)	Normal akım (n: 128, %74)	P değeri
Direk stent (n**, %)	51	7 (15,6)	44 (34,6)	0,048
Balon+stent (n**, %)	98	30 (66,7)	68 (53,5)	
Balon (n**, %)	23	8 (17,8)	15 (11,8)	

** n: Hasta Sayısı

Çalışmada uygulanan tedavi yöntemleri, direk stent, balon+stent ve balon'dur. 173 hastadan bir hasta kag sonrası tirofiban infuzyonuna bırakılmıştır. Uygulanan tedaviler ile no-reflow görülme riskinde fark vardır ($p=0,048$). Bizim çalışmamızda direk stentlemenin no-reflow riskini azalttığı saptanmıştır. Direk stent ile balon+stent tedavisi karşılaştırıldığında balon+stent tedavisi no-reflow sıklığını arttırmıştır (OR 2,77, %95 CI 1,12-6,86, $p=0,039$).

Mevcut elde edilen bulgular doğrultusunda no-reflow gelişiminin bağımsız prediktörleri değerlendirildi. Bunun için no-reflow gelişimine etkisi olduğu saptanan yaş (>58 yaş), cinsiyet (kadın), DM öyküsü, başvuru anındaki kan şekeri (>225 mg/dl), hemoglobin (<13,2 g/dl), lenfosit değeri (<1830 uL), ekg de ST elevasyon skoru (>8 mm), QT mesafesi (>360 ms), semptom başlangıç-balon süresi (>3,5 saat), balon+stent tedavisi çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Buna göre başvuru anında kan şekeri yüksekliği, başvuru anında çekilen ekg de QT mesafesinin uzun olması, semptom başlangıç-balon süresinin uzun olması, balon+stent tedavisinin no-reflow gelişiminde bağımsız prediktörler olduğu saptandı. (sırasıyla p= 0,007, p=0,041, p=0,000, p=0,005)

Tablo 16: Çoklu lojistik regresyon analizi ile no-reflow fenomenin bağımsız belirteçleri

Değişken	P değeri	OR	% 95 CI
Yaş	0,463	0,664	0,222-1,984
Cinsiyet	0,432	1,796	0,417-7,743
Diyabet	0,235	0,455	0,124-1,669
Başvuru kan şekeri	0,007	7,787	1,746-34,737
Hemoglobin	0,129	0,370	0,102-1,337
Lenfosit	0,135	0,457	0,163-1,277
ST elevasyon skoru	0,090	2,388	0,874-6,528
QT mesafesi	0,041	3,315	1,048-10,489
Semptom başlangıç-balon süresi	0,000	8,211	2,903-23,223
Balon+stent	0,006	6,682	1,726-25,860

7. TARTIŞMA

Çalışmaya 33'ü (%19,1) kadın; 140'ı (%80,9) erkek 173 hasta dahil edildi. Anjiyografik no-reflow fenomeni 173 hastadan 45'inde (%26) gözlenmiştir. No-reflow fenomeni sıklığı elektif perkütan girişimlerde %2 düzeyinde (4) rastlanırken, AMI'nde primer girişimsel revaskülarizasyonda sıklığı %11-40 gibi yüksek orandadır (13-15). Çalışmamızın verisi mevcut literatur verileri ile uyumludur. No-reflow gelişen hasta grubunun demografik verileri, kullanmakta oldukları ilaçlar, laboratuvar değerleri, ekg özellikleri, anjiyografik bulguları, tedavi stratejileri, altıncı ay major advers kardiyak olayları normal akım sağlanan grupla tanımlanan başlıklar altında karşılaştırıldı. Buna göre elde edilen bulguların yorumları şu şekildedir:

İleri yaş AMI hastalarında yapılan geniş ölçekli prospektif çalışmalarda, ileri yaşlı hastalarda gençlere göre hastane içi ve uzun dönemde mortalite oranı daha yüksek, primer PCI başarısının daha düşük olduğu gösterilmiştir (120,121). Fark temel olarak yaşlılarda hastaneye başvuru zamanında geçikmeden ve artmış ko-morbid hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda no reflow gelişiminde ileri yaş riski arttırmaktadır. 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 primer pci sırasında distal embolizasyona neden olarak no-reflow gelişimine neden olurlar. Ayrıca deneysel çalışmalarda yaşlı kalplerde iskemi sırasında daha fazla kalsiyum akümülyasyonu olduğu ve iskemi-perfüzyon hasarına daha meğilli oldukları gösterilmiştir (122). 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 saptanmıştır (123). Çalışmamızda saptanan 58 yaş üstü hastalarda no reflow gelişiminin artması mevcut literatür verileri ile uyumludur.

Kadınlar koroner arter hastalığı epidemiyolojisi, semptomatolojisi, patofizyolojisi ve sonuçları bakımından erkeklerden farklıdır (124). PCI uygulanan kadın hastalar, hipertansiyon, ileri yaş, yüksek kolesterol düzeyi, daha ciddi ve daha yaygın koroner arter hastalığı gibi, genellikle daha fazla risk faktörüne sahiptirler (125). Ayrıca STEMI ile başvuran kadın hastalarda medikal tedaviye erken başlanması geçikir ve reperfüzyon tedavisi başlama süresi daha uzundur (126,127). Hatta yakın zamanlı çalışmalarda kadın cinsiyetin MI sonrası mortalitede bağımsız prediktör olduğunu göstermişlerdir (128). Bir çok çalışmada anjiyografik no-reflow fenomeni sıklığının ve mortalitenin kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu

gösterilmiştir (129-130). Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyet no-reflow fenomeni gelişiminde risk faktörüdür. Bu farkın çalışmadaki kadın cinsiyetin yaş ortalamasının erkek cinsiyetin yaş ortalamasından yüksek olmasından kaynaklanmış olma ihtimali de vardır.

No-reflow patofizyolojisinde endotel disfonksiyonu ve trombosit tıkaçlarının yer aldığı düşünüldüğünde kronik antiagregan, antipleotrofik etkili medikal tedavi almakta olan hastalarda no-reflow gelişiminin azalacağı düşünülmüştür. Bu nedenle hastaların kronik ASA, klopidoğrel ve statin kullanımı değerlendirilmiştir. Antitrombositler etkisi dışında Niccoli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kronik ASA kullanımının intrakoronar trombus oluşmasını önleyerek veya trombus derecesini azaltarak no-reflow önleyici etkisi olduğunu yayınlamışlardır (131). Bizim çalışmamızda da ASA kullanan hastalarda trombus daha az gözlenmiştir. Ancak çalışmamızda kronik ASA kullanımının no-reflow fenomeni gelişimini önlemede etkisi olmadığı saptanmıştır. Çalışmada ASA kullanım sürelerinin değerlendirilmemiş olmasının fark saptanmaması üzerine etkisi olabileceği düşünülmüş olsa da sonuç için net bir sebep saptanamamıştır. Kronik statin kullanımının no-reflow gelişimini önlemediği sonucunu destekleyen literatür bilgileri (132) olmakla birlikte statin tedavisinin no-reflow gelişimini önlediğinin gösterildiği çalışmalarda mevcuttur (128). Bizim çalışmamızda kronik statin kullanımının no-reflow üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak statin kullanan hasta sayısının çok küçük olması dikkate alınmalıdır.

Hiperglisemi, hastanın DM öyküsünden bağımsız olarak akut MI seyrinde görülebilir ve MI sonrası mortalite artışı ile ilişkilidir (133). Çalışmamızda akut hipergliseminin no-reflow gelişme riskini arttırdığı bulunmuştur. Birçok mekanizma ile no-reflow fenomeni ile akut hiperglisemi ilişkisi açıklanabilir. Birincisi, akut hiperglisemi ICAM-1 (134) veya P-selektin (135) seviyesini arttırarak kapiller yatağın lökositlerle tıkanmasını arttırır. Koroner perfüzyon sonrası lökositlerin koroner kapiller yatakta birikiminin diyabetik deney hayvan kalbinde diyabetik olmayanlardan çok daha fazla olduğu gözlenmiştir (136). Kapiller yataktaki lökosit tıkaçları no-reflow fenomeni gelişiminde rol alan faktörlerdendir. Hiperglisemi ayrıca trombüs oluşumunu arttırır. Kapiller yatakta mikrotrombüs oluşumu da no-reflow fenomeni nedenlerindendir. Son olarak hipergliseminin reperfüzyon hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fare kalbinde kan şekeri yüksekliği sebest oksijen radikalleri oluşumu ve lökositlerin kapiller yatağa adezyonunu arttırarak myokardiyal reperfüzyon hasarını arttırır (137).

STEMI ile başvuran diyabetik hastalarda da başvuru anında kan şekeri yüksekliği mortalite artışı ile ilişkilidir (138,139). Diyabetik hastalarda MI seyrinde insulin-glukoz infüzyonu sonrasında parçalı doz insulin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu oral antidiyabetik tedavisine göre uzun dönem mortaliteyi azaltmaktadır (140-142). Hedef kan şekeri değerinin 90-140 mg/dl olması önerilir (143). Demografik verilerde no-reflow fenomeni için risk faktörü olarak

tanımlanan DM öyküsü, sıkı kan şekeri kontrol göstergesi olan HbA1c ile birlikte değerlendirildiğinde no-reflow gelişiminde anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır. Diyabetik hastalarda HbA1c düzeyinden bağımsız olarak no-reflow gelişme riski daha yüksektir. Mevcut bulguyu destekleyen bir diğer veri de çalışmamızda hastanın insulin, OAD veya OAD+insulin tedavisinden hangisini kullanıyor olduğunun no-reflow gelişimi üzerine etkisi yoktur. Buna göre diyabetik hastalarda no-reflow gelişiminde kronik kan şekeri yüksekliğinin etkisi olmayıp, akut kan şekeri yüksekliğin riski arttırdığı saptanmıştır. Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemi KAH için risk faktörü iken, akut hiperglisemi MI seyrinde mortalite artışında risk faktörüdür. Diyabetik hastalar için ROC eğrisi ile hesaplanan kan şekeri kesme noktası tüm grup için saptanan değerden daha küçüktür. ROC eğrisi ile saptanan diyabetik hastalarda kan şekeri kesme noktası olan 143 mg/dl, STEMI seyrinde diyabetik hastalarda tanımlanan hedef kan şekeri değerine yakın bir değerdir. Yani mevcut bilgilerimizle uyumlu olarak, çalışmamızın sonucuna göre MI seyrinde diyabetik hastalarda kan şekerinin hedef değerin üstünde seyretmesi sadece mortaliteyi değil, no-reflow gelişme riskini de arttırmaktadır. Diyabetik hastalarda akut kan şekeri yüksekliğinin mortaliteyi arttırıcı etkisinin no-reflow sıklığında artışla ilişkili olduğu düşünülebilir.

Hastane başvursunun erken döneminde, özellikle ilk 30 dak.'da, tam kan sayımı en çabuk sonuçlanan laboratuvar verisidir. Dahası, eğer primer PCI yapılacaksa tam kan sayımı işlem öncesi veya işlem sırasında hazır olan tek veridir. Dünya sağlık örgütüne göre anemi, başvuru anında hb değerinin kadınlarda 12 g/dl, erkeklerde 13 g/dl den düşük olmasıdır (144). Çalışmamızda anemik hastalarda no-reflow gelişiminin de daha fazla olduğu saptandı. Akut MI seyrinde anemi, direk iskemiye şiddetlendirir, kan oksijen taşıma kapasitesini azaltarak ve uygunsuz doku-oksijen dağılımına sebep olarak artırmayı provake eder (145), kardiyak output'u arttırarak myokard oksijen ihtiyacını arttırır (146,147). Bunlar uzun dönemde ventriküler hipertrofi ve ventriküler remodelingle sonuçlanır. Sonuçta anemi iskemik myokardın ekspansiyonuna neden olur. Daha önceki birçok çalışmada anemik hastaların daha yaşlı olması, DM, böbrek yetmezliği gibi komorbid hastalıkların varlığının mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da çoklu lojistik regresyon analizi ile no-reflow gelişiminin bağımsız belirteçleri olan kadın cinsiyet ve DM öyküsünün anemik hastalarda daha sık oluşunun anemik hastalarda no-reflow gelişimini arttırdığı düşünülmüştür.

Tam kan sayımı ile eritrosit dışı diğer kan hücrelerinin de no-reflow fenomeninde öngördürücü özellikleri tanımlanabilir. Akut MI seyrinde beyaz kan hücrelerinin sayısı artar ve bu artış MI seyrinde advers olay gelişimi ile ilişkilidir (148). Beyaz kan hücrelerinden nötrofil ve monosit sayısı artarken, lenfosit sayısı azalır. Oluşabilecek advers olayları öngörmeye hangi

lökosit alt tipinin advers olaylarla en iyi korelasyon gösterdiği net bilinmemektedir. Nötrofil sayısı; myokard nekrozunun genişlemesi (149), post-MI kalp yetmezliği (150), epikardiyak ve mikrovasküler yetersiz perfüzyonu (151,152) ve post-MI mortaliteyle (153) ilişkilidir. Bunların intravasküler nötrofil tıkaçları, reperfüzyon hasarı, nötrofil infiltrasyonuna bağlı plak hasarlanmasına bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir (151,152). Mikrovasküler tıkaçlar ve mikroemboliler no reflow fenomeni gelişimine neden olmaktadır. Çalışmamızda WBC'in no-reflow gelişen grupta daha yüksek değerde olduğu gözlemlendi, ancak gruplar arası fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı. Anlamlı değerin saptanmamasının nedeninin nötrofil sayısında gruplar arası fark saptanmamasından kaynaklandığı düşünüldü. Taranan nötrofil sayısı no-reflow gelişen grupta daha yüksekti fakat fark anlamlılık değerine ulaşmamıştı. No-reflow gelişen grupta WBC'deki artışın temel olarak monosit sayısındaki artıştan kaynaklı olabileceği düşünüldü. Akut MI seyrinde ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıt sonucu IL-6 ve IL-8 salınımı artar. Neumann ve ark. tarafından bu sitokinlerin monositlerin yüzeyinde doku faktörü ekspresyonunu arttırdığını, ekstrinsik koagülasyon yolağını başlatarak intrakoroner trombus oluşumuna neden oldukları gösterilmiştir (154). Ayrıca lökosit adezyonunda rol alan MAC-1'in fak X'u fak Xa'a çevirerek ve fibrojeni bağlayarak trombus oluşumuna etkili olduğu düşünülmektedir (155). İntrakoroner oluşan trombus no-reflow gelişimine zemin hazırlayıcı etkenlerdendir. Ancak çalışmada monosit sayısı değerlendirmeye alınmamıştır. Lenfositler aterosklerotik süreç basamaklarında inflamatuvar yanıtı düzenlemede esas rol oynarlar (156). Lenfopeni akut stres halinde kortikosteroid seviyesindeki artışa sekonder gelişen yaygın bir durumdur (157) ve akut MI sonrası mortaliteyle ilişkilidir (158). Çalışmamızda lenfosit sayısı no reflow gelişen grupta anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Literatürde AMI seyrinde mortalite belirteci olarak tanımlanan nötrofil/lenfosit oranının (159) no-reflow fenomeni için de prediktör olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada no-reflow gelişen grupta oranın daha yüksek olduğu gözlemlenmiş ancak fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın olsa da anlamlı bulunmamıştır. Farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, nötrofil sayısındaki farkın anlamlılık değerine ulaşmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda MI tedavisinde bir advers olay olan no-reflow gelişimi en iyi beyaz kan hücrelerinden lenfosit düzeyindeki düşüşle tespit edilebileceği gösterilmiştir. Akut MI da reperfüzyon anında koroner mikrosirkülasyon nötrofil ve trombositlerle infiltre olur. Nötrofillerin trombositlerle aggrave olup kapiller yatakta birikmesi no reflow gelişiminden sorumludur. Bu nedenle tam kan sayımında diğer parametre olarak trombosit sayısı incelendi. Trombosit sayısında gruplar arası anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Kardiyovasküler olayların gelişmesinde inflamasyonun önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. TNF alfa, IL-6, IL-8 gibi sitokinler inflamatuvar hücrelerin enfarkt bölgesine gelmesinden, IL-6 MI seyrinde CRP seviyesinde artıştan sorumludur. Bu nedenle çalışmada inflamasyon belirteçleri olan Sedm, CRP, BNP değerleri karşılaştırıldı. Belirtilen parametrelerin no-reflow fenomeninde öngördürücü olmadıkları saptanmıştır.

Çalışmamızda no-reflow gelişen grupta başlangıçta iskemi riski altındaki myokard alanının veya primer PCI ile kurtarılan myokard miktarının normal akım sağlanan gruba göre çok daha azaldığı gösterilmiştir. Enfarkt büyüklüğü için peak ck-mb düzeyi, risk altındaki myokardın belirlenmesi için başvuru anında çekilen ekg'de ST elevasyon skoru, kurtarılan myokard miktarı için işlem sonrası LVEF'ları değerlendirildi. No-reflow gelişen grupta peak ck-mb düzeyi ve başvuru anında çekilen ekg'de ST elevasyonu ortalama değeri daha yüksek saptandı. Kurtarılan myokard dokusundaki azalma sonucu daha geniş myokard nekrozu oluşması no-reflow'da sol ventrikul fonksiyonunu ve sonrasında mortaliteyi etkileyen temel mekanizma olduğu düşünülmektedir (160,161). Bizim çalışmamızda primer veya rescue PCI ile kurtarılan risk altındaki myokard 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 şunlar olabilir. Birincisi no-reflow gelişiminde anahtar mekanizma olan devam eden mikrovasküler obstrüksiyon ile doku perfüzyonu engellenir, doku iskemisi devam eder ve progressif hücre kaybına neden olur. Farelerde (162) yapılan deneysel ve klinik (163) çalışmalarda gösterilmiştir ki perfüzyondan 4 hafta sonrasına kadar doku perfüzyon tehlikesi devam etmektedir. İkincisi optimal kan akımından daha az akımın sağlanması reperfüzyon hasarına neden olur ki, daha sonra hücre ölümünü ilerletebilen reperfüzyon hasarı (164) no-reflow'un oluşum nedenlerinden biridir (165). 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 desteklemektedir (166). Çünkü lokal nekroz, no-reflow'un potansiyel mekanizmalarını oluşturan doku ödemi ve mekanik kompresyonu içeren doku harabiyeti ile ilişkilidir ve enfarkt boyutuyla no-reflow ilişkisini açıklayabilir. Primer PCI sonrası reperfüzyonun değerlendirilmesinde ST segment değişikliğinin gösterildiği birçok veri olmakla birlikte QT mesafesindeki değişikliğin reperfüzyonu değerlendirmede etkisi net değildir. Şu an için literatürde insanlarda no-reflow gelişimi ile QRS süresi ilişkisini değerlendiren ve ilişkili bulan iki literatür saptanmıştır (167,168). Ancak QT mesafesi ile ilişkili literatür bilgisi edinilmemiştir. Bizim çalışmamızda başvuru anında çekilen ekg'de QT mesafesi değerlendirildiğinde çalışmada, no-reflow gelişen hastalarda başvuru anında QT mesafesinin

daha uzun olduğu bulunmuştur. Koroner oklüzyon süresinde QRS süresindeki uzamanın muhtemel fizyolojisi iskemik alanda iletimin yavaşlamasıdır (169). Deneysel çalışmalarda QRS süresindeki uzamanın myokardiyal iskemi sonucu purkinje-ventrikül ileti geçikmesinden kaynaklandığı gösterilmiştir (170,171). Ancak bizim çalışmamızda QRS süresi ayrıca değerlendirilmemişti. QT süresindeki uzamanın bir sebebi QRS süresindeki uzamadan kaynaklanıyor olabilir. Diğer bir sebebin ise bu hasta grubunun daha geniş enfaktlı, hastane başvuru süresi daha uzun olması nedeniyle kardiyak metabolizması daha bozuk hastalar olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

STEMI’de semptom başlangıcı ile revaskülerizasyona kadar geçen sürenin mortaliteye etkisi çok iyi bilinmektedir. Uzamış iskemi distal kapiller yatakta ödem, myokard hücrelerinde şişme, nötrofil tıkaçları ve kapiller bütünlükte bozulmaya neden olur (172). Ayrıca geçikmiş reperfüzyon distal embolizasyon riski daha yüksek, TIMI-3 akım sağlanması daha zor olan, daha organize, daha yaşlı intrakoroner trombüs oluşumuyla sonlanabilir (173). MI’nın erken dönemindeki trombüsler farmakoterapi ile tedavisi nispeten daha kolay olan, trombosit zengin trombüslerdir. Reperfüzyon süresinin uzaması ile trombüsün eritrosit yükü artar ve daha dayanıklı hale dönüşür. Böyle bir trombüs PTCA sırasında parçalanarak distal embolizasyona neden olabilir. Bu nedenle geçikmiş reperfüzyonda no-reflow gelişme sıklığı artar. Çalışmada da mevcut literatür (168,174,127) bilgileri ile uyumlu olarak semptom başlangıç-balon süresi ile no-reflow gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Semptom başlangıç-balon süresi daha uzun olan hastalarda no-reflow fenomeni görülme sıklığı artmıştır. Çalışmada hastaya primer pci veya rescue pci uygulanmasının da no-reflow fenomeni gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı. Rescue pci uygulanan hastalarda no-reflow gelişiminin daha sık olduğu gösterildi. Hatta hastalar primer veya rescue pci yapılmasına göre semptom başlangıç-balon süresi değerlendirildiğinde rescue pci yapılan hastalarda iki saatin üzerinde sürede no-reflow gelişme riskinin arttığı bulunmuştur. Bu değer tüm grup için semptom başlangıç-balon süresi olan üçbuçuk saatten kısadır. Bu veriye göre fibrinolitik tedavi ile eritemeyen yapıdaki bir trombüsün daha kısa zaman diliminde no-reflow gelişme riskini arttırdığı düşünülebilir. Hipotezimizi destekleyen veri, literatürde ilk kez fibrin yapısının özelliği ile no-reflow gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan Zalewski ve ark. (175) tarafından yapılan çalışmadır. Fibrin yumağı içerisinde daha küçük gözeneklerin olması, fibrinojen düzeyinin daha fazla oluşu, lizis süresinin uzun olması no-reflow gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

STEMI’de direk stent implantasyonu, balon anjioplasti ile karşılaştırıldığında direk stent implantasyonu ile restenoz, reoklüzyon sıklığı azalır (176). Direk stentlemenin damar duvarında daha az travma yarattığı, daha az diseksiyon, distal embolizasyon, distal akımda bozulmaya

neden olduğu düşünülmektedir. İki prospektif, randomize olmayan çalışmada direk stentleme ile (177,178) no-reflow gelişiminin daha az olduğu (177,178), daha iyi TIMI myokardiyal perfüzyon akımı sağlandığı raporlanmıştır (178). Başka iki küçük randomize çalışmadan birinde (179) direk stentleme ile düzeltilmiş TIMI frame sayısı ile daha iyi epikardiyal akım gözlenirken, diğerinde direk stentleme ile direk stentleme yapılmayan grupta no-reflow gelişiminde fark gözlenmemiştir (180). Bizim çalışmamızda uygulanan tedavi yöntemleri, direk stent, balon+stent ve balon'dur. Uygulanan tedaviler ile no-reflow gelişme sıklığında fark vardır. Çalışmamızda net olarak direk stentlemenin daha iyi epikardiyal akım sağladığı, myokardiyal perfüzyonu arttırdığı ve no-reflow riskini azalttığı saptanmıştır. Direk stentleme ile balon+stent tedavisi karşılaştırıldığında balon+stent tedavisi no-reflow sıklığını arttırmıştır.

Mekanik reperfüzyon sırasında no-reflow gelişimini önlemede umut verici teknikler trombektomi aperiolarının, distal filtrelerin, gp 2b/3a rrp antagonistlerinin kullanılmasıdır. Standart PCI'ın trombektomi uygulanan PCI'larla karşılaştırıldığı çalışmalarda (181,182) manuel trombektomi ile myokardiyal perfüzyonun arttığı saptanmıştır. Glikoprotein 2b/3a rrp antagonistleri arasında, abciximab'ın PCI sırasında başlanması ve 12-24 saat infüzyonun devamıyla myokardiyal perfüzyonun arttığı ispatlanmıştır (183). Primer PCI sırasında intrakoronar abxiciimbın intravenöz abxiciimab'a üstün olduğu saptanmıştır (184). Diğer taraftan, gp 2b/3a antagonistlerinin no-reflow ve uzun dönem mortliteye etkisi randomize çalışmalarla değerlendirilmelidir. Günümüz bilgileri ışığında STEMI tedavisinde no-reflow gelişimini önlemede ve tedavisinde trombüs aspirasyonu ve abxiciimab infüzyonu klas 2a, kanıt düzeyi B olarak önerilmektedir (87). Çalışmamızda tüm grup için trombus varlığı, aspirasyon katateri ve gp2b/3a rrp antagonisti kullanımı ile no-reflow gelişimi değerlendirilmiş, aralarında anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır. Ayrıca trombüs varlığında aspirasyon katateri ve gp 2b/3a rrp antagonisti kullanımının no-reflow gelişimini önleyici etkisi de değerlendirilmiştir. Fakat çalışmamızda trombus varlığında da aspirasyon katateri ve gp2b/3a rrp antagonisti kullanımının no-reflow gelişimine önleyici etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Mevcut veri klavuzlar ve literatur bilgileri ile uyumsuz olduğu gözlenmekle birlikte literatürde bizim sonucumuza benzeyen çalışmalar da mevcuttur. Bu sonucun nedenlerinden biri kullanılan gp 2b/3a reseptör antogonistlerinin başlanma zamanı değerlendirilmeye alınmamış olmasıdır. İşlem sonrası başlanan gp 2b/3a rrp antagonsitleri de çalışmada vardır ve istatistiksel sonucu etkilemesi muhtemeldir. İkinci bir neden aspirasyon kaktateri kullanılan hastalarda aspirasyon mataryali gelip gelmediği bilinmemektedir. Sonuçlar her hastadan aspirasyon mataryali geldiği varsayımına dayanılarak yapılmıştır. Ancak yeterli veya hiç aspirat gelmeyen hastaların istatistiksel sonucu etkilemiş olması muhtemeldir.

AMI tedavisinde primer PCI sırasında no-reflow gelişmesi kısa ve uzun dönemde morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (185,186). Fenomenin ciddiyeti myokardiyal hasarın ciddiyeti ile ilişkilidir (160,161). Bizim sonuçlarımızda olduğu gibi daha önceki çalışmalarda da no-reflow fenomeni gelişen hastalarda daha fazla kardiyak enzim salınması, daha düşük EF, daha geniş enfarkt alanı oluşması artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (185,187).

8. SONUC:

Çalışmamızda no-reflow fenomeni prediktörleri ileri yaş, kadın cinsiyet, DM öyküsü, başvuru anında kan şekeri yüksekliği, anemi, lenfopeni, ekg de ST elevasyon skorunun yüksek, QT mesafesinin uzun olması, semptom başlangıç-balon süresinin uzaması, balon+stent tedavisi olduğu saptanmıştır. Koroner arter hastalığı için risk faktörü olan parametrelerden çoklu lojistik regresyon analizinde kadın cinsiyeti ve diyabetin no-reflow fenomeninde bağımsız belirteç olduğu saptanmıştır. Çalışmada no-reflow fenomeninde öngördürücü olarak bulunan parametreler kendi içinde çoklu lojistik regresyon analizi ile bağımsız belirteç özelliği açısından değerlendirildiğinde; başvuru anında kan şekeri yüksekliği, ekg de QT mesafesinin uzun olması, semptom başlangıç-balon süresinin uzaması, balon+stent tedavinin bağımsız prediktörler olduğu saptanmıştır. No-reflow gelişen hastalarda peak ck-mb düzeyi daha yüksek, LVEF'u daha düşük bulunmuştur.

9. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI:

Çalışmamızda bazı kısıtlılık mevcuttur. Bunlardan birincisi, çalışmanın tek merkezli, randomize olmayan, retrospektif ve nispeten az sayıda hastayı içeren özellikte olmasıdır. İkincisi, bakılan laboratuvar parametreleri her hasta için aynı kapsamda olmayıp, bazı parametreleri çok daha küçük hasta sayıları ile çalışılmıştır. Üçüncüsü, reperfüzyonu değerlendirmede TIMI akım derecelendirilmesi hala en çok kullanılan yöntem olmasına rağmen, daha anlamlı sonuçların sağlandığı myokard kontrast ekokardiyografi yönteminin kullanılmamasıdır.

10. KAYNAKLAR

1. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al ed. *Global Burden of Disease and Risk Factors*, Oxford, England: Oxford University Press; 2006. and Washington, DC, The World Bank
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. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
5. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.
6. Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, et al. Early detection of the no-reflow phenomenon in reperfused acute myocardial infarction using technetium-99m tetrofosmin imaging. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 208-14.
7. 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.
8. Ragosta M, Camarano G, Kaul S, et al. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction. New insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994; 89: 2562-9.
9. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1993; 329:673-82.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Meisel SR, Shapiro H, Radnay J, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction. Possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:120-5.
17. Villari B, Ambrosio G, Golino P, et al. The effects of calcium channel antagonist treatment and oxygen radical scavenging on infarct size and the no-reflow phenomenon in reperfused hearts *Am Heart J* 1993; 125: 11-23.
18. 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.
19. Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the noreflow phenomenon. *Am J Cardiol* 2000; 85: 50b–60b.
20. 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.
21. Fox KA. Acute coronary syndromes: Presentation-clinical spectrum and management. *Heart* 2000;84:93.
22. Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index for early acute coronary syndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts mortality in both ST and non-ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 365–366
23. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd şti. İstanbul, 2000.
24. Onat A, Dursunoğlu D, Küçükdurmaz Z, Kaya Z, ve ark. TEKHARF çalışması 2007 taraması: mortalite ve koroner mortalitede azalma eğilimi sürüyor Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36: 77-81
25. Saffitz JE, Schwartz CJ. Coronary atherosclerosis and thrombosis underlying acute myocardial infarction. *Cardiol Clin.* 1987; 521–530

26. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104: 365–372.
27. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83. 361–366.
28. Schwartz CJ, Valente AJ, Kelley JL, Sprague EA. Thrombosis and development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:189–195
29. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326: 242–250.
30. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993;362: 314–488.
31. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281–295.
32. Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48–78
33. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al. Upregulation of VCAM–1 and ICAM–1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient Mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 842–851
34. Luster AD: Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 1998. 83; 338: 436–448
35. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106: 913–919
36. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin–6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890–1896
37. Hansson GK, Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
38. Libby P, Pathophysiology of coronary artery disease *Circulation* 2005; 111: 3481–3498
39. Topper JN, Cai J, Falb D, et al. Identification of Vascular Endothelial Genes Differentially Responsive to Fluid Mechanical Stimuli: Cyclooxygenase-2, Manganese Superoxide Dismutase, and Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase are Selectively Up-Regulated by Steady Laminar Shear Stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10417–10422.
40. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric Oxide Decreases Cytokine-Induced Endothelial Activation: Nitric Oxide Selectively Reduces Endothelial Expression of Adhesion Molecules and Proinflammatory Cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60–68.
41. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, et al. Shear Stress Selectively Upregulates Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Cultured Human Vascular Endothelial Cells. *J Clin Invest* 1994;94:885–891.

42. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Atherosclerosis: Studies of Osteopetrotic Mice. *Am J Pathol* 1997;150:1687–1699.
43. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, et al. The Combined Role of P and E-Selectins in Atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102(1):145–152.
44. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ. Adhesion Molecules on the Endothelium and Mononuclear Cells in Human Atherosclerotic Lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427–1433.
45. Rohde L, Lee RT, Rivero J, et al. Circulating Cell Adhesion Molecules Are Correlated with Ultrasound-Based assesment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 ;18:1765-70
46. Avogaro P, Bigitolo BG, Cassolato G. Presence of a Modified Low Density Lipoprotein in Humans. *Arteriosclerosis* 1998;8:79–87.
47. Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and its Pathobiological Significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963–20966.
48. de la Llera Moya M, Atger V, Paul JL, et al. A Cell Culture System of Screening Human Serum for Ability to Promote Cellular Cholesterol Efflux. *Arteriosclerosis, Thrombosis* 1994;14:1056–1065.
49. Woollett LA, Kearney DM, Spady DK. Diet Modification Alters Plasma HDL Cholesterol Concentrations but not the Transport of HDL Esters to the Liver in the Hamster. *J Lipid Res* 1997;38:2289–2302.
50. Barter PJ. Inhibition of Endothelial Cell Adhesion Molecular Expression by High Density Lipoproteins. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24(3/4):286–287.
51. Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Beaudeux JL, et al. High density lipoproteins (HDL) and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(10):939–948.
52. Forrester JS, Shah PK. Lipid lowering vs. revascularization: An idea whose time (for testing) has come. *Circulation* 1997;96(4):1360–1362.
53. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, Richardson PD. Atherosclerotic Plaque Caps are Locally Weakened When Macrophage Density is Increased. *Atherosclerosis* 1991;87:87–90.
54. Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-beta Selectively Induce Expression of 92-kDa Gelatinase by Human Macrophages. *J Immunol* 1996;157:4159–4165.
55. Rajavashisth, TB, Xu X-P, Jovinge S, et al. Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase Expression in Human Atherosclerotic Plaques: Evidence for Activation by Proinflammatory Mediators. *Circulation* 1999;99(24):3103–3109.

56. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, et al. Reactive Oxygen Species Produced by Macrophage-Derived Foam Cells Regulate the Activity of Vascular Matrix Metalloproteinases in Vitro: Implications for Atherosclerotic Plaque Stability. *J Clin Invest* 1996;98:2572–2579.
57. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial Heat Shock Protein 60 Localizes in Human Atheroma and Regulates Macrophage Tumor Necrosis Factor- α and Matrix Metalloproteinase Expression. *Circulation* 1998;98:300–307.
58. Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of Human Vascular Smooth Muscle Cells Derived from Normal Vessels and Coronary Atherosclerotic Plaque. *J Clin Invest* 1995;95:2266–2274.
59. Henderson EL, Geng Y-J, Sukhova GK, et al. Death of Smooth Muscle Cells and Expression of Mediators of Apoptosis by T Lymphocytes in Human Abdominal Aneurysms. *Circulation* 1999;99:96–104.
60. Wallner K, Li C, Shah PK, et al. Tenascin-C is Expressed in Macrophage-Rich Human Coronary Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 1999;99(10):1284–1289.
61. LaFleur DW, Chiang J, Fagin JA, et al. Smooth Muscle Cells Interact with Tenascin Through its Fibrinogen-Like Domain. *FASEB* 1998;12(4):A479.
62. 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.
63. ESC/ACC/AHA/WHF Universal Definition of Myocardial Infarction *Circulation* 2007;116:2634–2653
64. Matetzky S, freimark D, Chouraqui P, et al. Significance of ST segment elevations in posterior chest leads (V7 to V9) in patients with acute inferior myocardial infarction: application for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:506–511.
65. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury MB creatine kinase the choice for the 1990. *Circulation* 1993; 88: 750–763
66. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acut Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329–332.
67. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976;22: 173–174.
68. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561–566.
69. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc. Trans* 1979;7: 346–357.

70. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, et al. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:326–330.
71. Tanasijevic MJ, Cannon CP, Wybenga DR, et al. Myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin-I to assess reperfusion after thrombolysis for acute myocardial infarction: results from TIMI 10A. *Am Heart J* 1997;134:622–630.
72. Elliott M. Antman, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2004.07.014.
73. 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.
74. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: *Lancet* 1994;343:311–312
75. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS–2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349–360.
76. Maggioni AP, Franzosi MG, Farina ML, et al, for the Gruppo italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Cerebrovascular events after myocardial infarction: analysis of the GISSI trial. *BMJ* 1991;302:1428–1431.
77. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO) Investigators. An international randomized trial comparing 4 thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329: 673–682.
78. Puel J, Joffre F, et al. Endo-protheses coronariennes auto-expansives dans la prevention des restenoses apres angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur* 1987;8, 1311–1312.
79. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108: 2851–2856.
80. Widimsky P, Budesinsky T, Vorác 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.
81. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis (results from STOPAMI 1 and 2 trials): *The American Journal of Cardiology* 2003; 91, 341–343
82. C. Grines, A. Patel, F. Zijlstra, et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;145: 47–57

83. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, et al. for the Myocardial Infarction Registry (MIR) and Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Groups. Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice. *Am J Cardiol* 2001; 87: 782–785
84. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361,13.
85. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, for the Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1389–1394.
86. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al, for the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Investigators.. *N Engl J Med* 1999;341:625–634.
87. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST segment elevation, *European Heart Journal* (2008) 29, 2909–2945
88. Guidelines on myocardial revascularization, *European Heart Journal*, 2010
89. Colman RW, Salzman EW, Hirsh J et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice JP Lippincott Company, Philadelphia, 1994: 81–93.
90. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, et al. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000;139:1046–1053.
91. Sutton AG, Campbell PG, Price DJ, et al. the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 287–296.
92. Meyer J, Merx W, Erbel R, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after intracoronary streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Circulation* 1982;66: 905–913.
93. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis. *Circulation* 1994;90: 2280–2284
94. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, et al: A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: The Middlesbrough Early Revascularization to Limit INfarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:287.

95. 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.
96. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al: Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 297-301.
97. Mehta RH, Harjai KJ, Cox DA, et al: Comparison of coronary stenting versus conventional balloon angioplasty on five-year mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96:901.
98. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al: Final results of the TYPHOON study: A multicenter randomized trial comparing the use of sirolimus-eluting stents to bare metal stents in primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:50B.
99. Menichilli M: Randomised trial of Sirolimus stent vs bare metal stent in acute myocardial infarction (SESAMI). Presented at Paris Course on Revascularization, Paris, May 15, 2006.57
100. Dirksen M: PASSION: Randomized comparison of paclitaxel-eluting stent versus conventional stent in STEMI. Presented at the Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Atlanta, March 13, 2006
101. 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
102. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings, TIMI Study Group. *New Engl J Med* 1985;312:932-936
103. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88
104. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade: Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97:2302-2306
105. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-30
106. Krug A, de Rochemont WM, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966;19:57–62
107. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;87:162-68.
108. 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.

109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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
119. 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.

120. 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.
121. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, et al. How should age affect management of acute myocardial infarction? *Lancet* 1999; 353: 955 – 959.
122. 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.
123. 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
124. Pepine CJ (2004) Ischemic heart disease in women: facts and wishful thinking. *J Am Coll Cardiol* 43:1727–1730
125. Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Mortality differences between men and women after percutaneous coronary interventions. A 25-year, single-center experience. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2313–20.
126. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803–10.
127. Mehta RH, Bufalino VJ, Pan W, et al. Achieving rapid reperfusion with primary percutaneous coronary intervention remains a challenge: insights from American Heart Association’s Get With the Guidelines program. *Am Heart J*. 2008;155:1059–67.
128. Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, Tsuchiya Y, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction: results of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *Circulation* 2005; 111:1611–1618
129. Vaknin-Assa H, Assali A, Fuchs S, Zafir N, Kornowski R (2006) Prognostic impact of sex on clinical outcomes following emergent coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 17:1–5
130. De Luca G, Suryapranata H, Dambrink JH, Ottervanger JP, et al. Sex-related differences in outcome after ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: data from the Zwolle Myocardial Infarction study. *Am Heart J* 2004; 148:852–856.
131. Niccoli G, Spaziani C, Marino M, Pontecorvo ML, et al. Effect of chronic Aspirin therapy on angiographic thrombotic burden in patients admitted for a first ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105(5):587-91.

132. Baron HV, Cannon CP, Murphy SA, et al. 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; 102:2329-2334
133. 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.
134. Marfella R, Esposito K, Giunta R, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000;101:2247–51.
135. Booth G, Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E848–56.
136. 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.
137. 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.
138. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, et al. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96:183–186.
139. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626–2632.
140. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin–glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57–65.
141. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1996;17:1337–1344.
142. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512–1515.

143. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610–1619.
144. World Health Organization. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5-37.
145. Wahr JA. Myocardial ischaemia in anaemic patients. *Br J Anaesth* 1998;81 (suppl 1):10-15.
146. Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, et al. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1993;265:H340–H349.
147. Most AS, Ruocco NA Jr, Gewirtz H. Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. *Circulation* 1986; 74:1085–1092.
148. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol* 2001;87(636–639):A610.
149. Avanzas P, Quiles J, Lopez dS, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;97:155–156.
150. Kyne L, Hausdorff JM, Knight E, et al. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139:94 –100.
151. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in STElevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532–536.
152. Sezer M, Okcular I, Goren T, et al. Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:313–318.
153. Dragu R, Huri S, Zuckerman R, et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2008;196:405-412
154. Neumann FJ, Ott I, Marx N, et al. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3399 –3405.
155. Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, et al. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18. *Blood.* 1996; 88:146 –157.
156. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006;12:178 –180.

157. Onsrud M, Thorsby E. Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity. *Scand J Immunol* 1981;13:573–579.
158. Dragu R, Huri S, Zuckerman R, et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2008;196:405– 12.
159. Kyung CH, Myung JH, Khurshid A, Daisuke H, et al. Value of Early Risk Stratification Using Hemoglobin Level and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:849–856
160. Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, et al. Prognostic value of myocardial salvage achieved by reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med*. 2004;45:725–729.
161. 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.
162. Reffelmann T, Hale SL, Dow JS, Kloner RA. No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation*. 2003;108:2911–2917.
163. Asanuma T, Tanabe K, Ochiai K, et al. Relationship between progressive microvascular damage and intramyocardial hemorrhage in patients with reperfused anterior myocardial infarction: myocardial contrast echocardiographic study. *Circulation*. 1997;96:448–453.
164. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357:1121–1135.
165. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:499–506.
166. Reffelmann 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
167. Suzuki M, Saito M, Nagai T, et al. Association between initial QRS duration and no-reflow phenomenon in patients with acute left main coronary artery obstruction. *Am J Cardiol* 2003;91:1469.
168. Maden O, Kaçmaz F, Selçuk T, Selçuk H et al. Relation of admission QRS duration with development of angiographic no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous interventions. *Journal of Electrocardiology* 2008;41: 72–77

169. Weston P, Johanson P, Schwartz LM, et al. The value of both ST-segment and QRS complex changes during acute coronary occlusion for prediction of reperfusion-induced myocardial salvage in a canine model. *J Electrocardiol* 2007;40:18.
170. Mendez C, Mueller WJ, Meredith J, Moe GK. Interaction of transmembrane potentials in canine Purkinje fibers and at Purkinje fiber-muscle junctions. *Circ Res* 1969;24:361.
171. Hamlin RL, Pipers FS, Hellerstein HK, Smith CR. QRS alteration immediately following production of left ventricular free wall ischemia in dogs. *Am J Physiol* 1968;215:1032.
172. Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res.* 1992;26: 101–108.
173. Nagata Y, Usuda K, Uchiyama A, et al. Characteristics of the pathological images of coronary artery thrombi according to the infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction. *Circ J.* 2004;68:308–314.
174. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, et al. Predictive Factors and Impact of No Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:27-33
175. Zalewski J, Undas A, Godlewski J, et al. No-Reflow Phenomenon After Acute Myocardial Infarction Is Associated With Reduced Clot Permeability and Susceptibility to Lysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27:2258-2265
176. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949–1956.
177. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Direct infarct artery stenting without predilation and no-reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;142:684–690.
178. Cuella C, Fernandez-Vazquez F, Martinez G, et al. Direct stent implantation in acute myocardial infarction. The DISCO 3 study. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:217–224.
179. Ozdemir R, Sezgin AT, Barutcu I, et al. Comparison of direct stenting versus conventional stent implantation on blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2006;57:453–458.
180. Sabatier R, Hamon M, Ming Zhao Q, et al. Could direct stenting reduce no-reflow in acute coronary syndromes ? A randomized pilot study. *Am Heart J* 2002;143:1027–1032
181. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, et al. Manual thrombus aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:371– 6.

182. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557– 67.
183. Petronio AS, De Carlo M, Ciabatti N, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am Heart J* 2005;150: 1015.
184. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation* 2008;118:49 –57.
185. Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1202–1209.
186. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;75:778 –782.
187. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, et al. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation* 1993;87:1829 –1839
188. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention; JACC; 2011.08.007

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/18-10	Tarih:02.06.2011
	Doç.Dr.Nezihi BARIŞ'ın sorumlusu Dr.Nazile Bilgin DOĞAN'ın yürütücüsü olduğu "Primer Perkütan Koroner Girişim Öncesi No-Reflow Fenomeni Ön Görülebilir mi?" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurullar Yönetmeliği , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	