








Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(2):196-206

doi: 10.26559/mersinsbd.1018841

Akut miyokard infarktüsli hastalarda perkütan koroner girişim sonrası no-reflow fenomeni gelişimi üzerine klopidogrel ile tikagrelorun etkisinin karşılaştırılması

 Emrah Yeşil¹,  Hakan Uyar²,  Özcan Örsçelik¹,  Buğra Özkan¹,
 Ahmet Çelik¹,  İsmail Türkay Özcan¹,  Mehmet Necdet Akkuş¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji AB, Mersin, Türkiye

² TC Sağlık Bakanlığı Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: No-reflow fenomeni (NRF) miyokard reperfüzyonunu etkileyen en önemli faktörlerdendir. Bu çalışmada perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan akut miyokard infarktüs(AMİ) lü hastalarda önyüklemede kullanılan tikagrelorun ve klopidogrelle karşı NRF gelişimi üzerine olan etkisini araştırdık. **Yöntem:** Tek merkezli ve retrospektif çalışmamıza AMİ tanısıyla, PKG uygulanmış 200 hasta alındı. PKG öncesi verilen antiplatelet rejimine göre hastalar klopidogrel veya tikagrelor yüklenen hastalar olarak ayrıldı. NRF tanımlamada TIMI akım sınıflaması veya işlem sonrası ST segment rezolüsyonundan yararlanıldı. No-reflow gelişenler ve normal akım sağlananlar arasında belirtilen parametrelerdeki farkın anlamlılığı ve tikagrelorla klopidogrelin NRF üzerine olan etkisi değerlendirildi. **Bulgular:** No-reflow gelişenler ve normal akım sağlananlar arasında bazal karakteristik özellikler açısından fark yoktu. Tikagrelor yüklenen hasta grubunda ST elevasyonlu miyokard infarktüsli hasta sayısı daha yüksekti (p=0.013). No-reflow gelişen grupta yaş, aspartat aminotransferaz (AST), C-reaktif protein (CRP), pik CK-MB seviyeleri, diyabetes mellitus (DM) oranı, stent uzunluğu, stent sayısı, ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu. Tikagrelor yüklenen hastalarda NRF gelişme oranı anlamlı olarak düşüktü(%19 p=0.001). Bu düşüklük yaş, DM, AST ve CRP seviyeleri, yerleştirilmiş stent sayısı ve miyokard infarktüsü tipini de kapsayan diğer bağımsız değişkenlerden bağımsızdı (Odds değeri = 0.228, %95 güven aralığı = 0.102-0.512, p<0.001). **Sonuç:** Tikagrelorun no- reflow gelişimini önlemede klopidogrelle üstün olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Tikagrelor, klopidogrel, no-reflow

Yazının geliş tarihi: 09.11.2021

Yazının kabul tarihi: 02.02.2022

Sorumlu yazar: Emrah Yeşil, Adres: Çiftlikköy Mah. Mersin Üniversitesi Çiftlikköy Kampüsü Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji AB. Telefon: 0324 2410000, E-posta: emrhyesil@gmail.com

Not: Bu çalışma "Akut miyokard infarktüsli hastalarda perkütan koroner girişim sonrası no-reflow fenomeni gelişimi üzerine klopidogrel ile tikagrelorun etkisinin karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık (Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016) tezinden üretilmiştir.

A comparison of the effects of ticagrelor and clopidogrel on development of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction

Abstract

Aim: No-reflow phenomenon (NRP) is one of the significant factors affecting reperfusion. This study aimed to compare effects of preloading ticagrelor versus clopidogrel on development of NRP in patients with acute myocardial infarction (AMI), who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). **Method:** Our retrospective single-center study included 200 patients, who underwent PCI due to AMI. Patients were classified as the patients preloaded with clopidogrel and ticagrelor based on the antiplatelet regimen administered before PCI. NRP criteria were determined according to the TIMI grade flow or ST-segment resolution after the procedure. The effect of ticagrelor and clopidogrel on NRP and the significance of the difference in specified parameters between patients with no-reflow and normal flow were evaluated. **Results:** There was no difference between patients with no-reflow and normal flow in terms of baseline characteristics. Number of patients with ST-elevation myocardial infarction was higher in patients preloaded with ticagrelor ($p= 0.013$). Age, aspartate aminotransferase (AST) and C-reactive protein (CRP) levels, CK-MB peaks, diabetes mellitus (DM) rate, mean length of stent, number of implanted stents, and number of patients with low left ventricular ejection fraction were significantly higher in patients with no-reflow. NRP development rate was significantly lower in patients preloaded with ticagrelor (19%, $p= 0.001$). This was independent of other independent variables including age, DM, AST, and CRP levels, number of implanted stents, and type of myocardial infarction (Odds value= 0.228, 95% confidence interval= 0.102-0.512, $p<0.001$). **Conclusion:** Ticagrelor was found to be superior to clopidogrel in preventing no-reflow.

Keywords: Ticagrelor, clopidogrel, no-reflow

Giriş

Ateroskleroz büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasını tutan, medya ve adventisya tabakalarını da etkileyebilen, endotel disfonksiyonuyla başlayan kronik inflamatuvar-fibroproliferatif karakterde vasküler bir hastalıktır. Ateroskleroz zemininde gelişen iskemik kalp hastalıkları dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen ölüm nedenidir.¹ İskemik kalp hastalıklarının en önemli bölümünü oluşturan akut koroner sendromlara (AKS) invaziv girişimlerin artması, beraberinde yeni sorunları da getirmiştir.

Anjiyografik olarak diseksiyon, trombüs, spazm veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi [TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 0-1] “no-reflow” olarak kabul edilirken akımda daha az bozulma (TIMI 2) genellikle yavaş akım olarak tanımlanır.² Bunun yanında anjiyografide normal akımın izlendiği bazı

durumlarda mikrovasküler düzeyde “no-reflow” gözlenebilir.³ Bu nedenle AMİ reperfüzyon tedavisinde en önemli nokta, mikrovasküler perfüzyonun sağlanmasıdır.³ No-reflow’ u önlemede en iyi yöntem infarktın sorumlu arterin en kısa sürede açılması, etkin anti iskemik tedavi ile oksijen ihtiyacının azaltılması ve uygun antiplatelet tedavi ile trombüsün distal embolizasyonunun önlenmesidir.⁴

İskemik olayları önlemek için intrakoronar stent implante edilen hastaların tedavilerinde asetilsalisilik asite ikincil antiplatelet tedavi olarak bir adenosin difosfat (ADP) reseptör inhibitörü rutin bir şekilde eklenmektedir.⁵ PKG sonrası kardiyovasküler olayların önlenmesinde asetilsalisilik asit tedavisine klopidogrel eklemenin klinik faydaları bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir.^{6,7} Ticagrelor siklopentiltriazolopirimidinler olarak adlandırılan yeni bir ADP reseptör

antagonistidir.⁸ Klopidoğrele kıyasla tikagrelor daha yüksek dereceli trombosit inhibisyonu gösterir, trombosit agregasyonunun maksimum inhibisyonuna daha hızlı erişir ve trombosit agregasyonunu daha tutarlı inhibe eder.⁸⁻¹⁰

Bu çalışmada AMİ tanısı alarak tikagrelor veya klopidoğrel ön yükleme sonrası PKG uygulanan hastaların elektrokardiyografi (EKG) ve anjiyografi verileri ışığında miyokardiyal reperfüzyonu değerlendirmeyi ve tikagrelor ile klopidoğrel'in "no-reflow" fenomeni gelişimi üzerine olan ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Tek merkezli ve retrospektif olan çalışmamız için yerel etik kurul onayı alındı. Eylül 2014 ile Kasım 2015 tarihleri arasında hastanemize başvuran AMİ tanılı hastaların kayıtları tarandı. 18 yaş üstünde olan, acil servis başvurusunda trombolitik tedavi verilmeyen, koroner anjiyografi öncesi ADP reseptör antagonistlerinden klopidoğrel veya tikagrelor verilen ve sonrasında yapılan koroner anjiyografide PKG uygulanan 200 hasta koroner anjiyografi video görüntü kayıtları, hasta dosyaları ve elektrokardiyografileri hastane kayıtları taranarak çalışmaya alındı. Bu hastalar tarih sırasına göre alındı. Klopidoğrel yüklemesi yapılmış 100 hasta klopidoğrel yüklenen hastalar, tikagrelor yüklemesi yapılmış diğer 100 hasta ise tikagrelor yüklenen hastalar olarak tanımlandı. 18 yaşından küçük olanlar, gebelik emzirme dönemindeki hastalar, trombolitik tedavi almış olanlar, ön yüklemede klopidoğrel veya tikagrelor almamış hastalar, koroner anjiyografi sonrası PKG yapılmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Akut miyokard infarktüsü ile başvuran tüm hastalara 300 mg asetilsalisilik asit, platelet ADP reseptör antagonisti olarak 180 mg tikagrelor veya 300- 600 mg klopidoğrel yükleme dozu verilmiş olup bütün hastalara koroner stent uygulanmıştır. İşlem öncesi hiçbir hastaya glikoprotein IIb-IIIa antagonisti verilmemiş olup kiloya göre titre edilmiş dozda

unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanmıştır.

Koroner anjiyografi işlemleri, femoral arter yoluyla standart Judkins yöntemiyle Philips Integris Allura marka anjiyografi cihazı ile ve opak madde olarak Iopromide (Ultravist-370) kullanılarak yapılmış olup, koroner anjiyografi görüntüleri DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve incelendi. No-reflow fenomeni; diseksiyon, mekanik engel veya anlamlı rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi, işlem sonrası TIMI akımı <3 veya TIMI akımı 3 ise, miyokardiyal boyanma (blush) indeksi 0 veya 1 veya işlem sonrası dört saat içinde ST rezolüsyonu <%70 olarak tanımlandı.¹¹ Hastalar no-reflow gelişen 61 hasta, normal akım sağlanan 139 hasta olarak iki gruba ayrıldı.

Hasta arşiv dosyalarından fizik muayane bulguları ve ayrıntılı tıbbi hikayeleri alındı. Koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörleri kaydedildi. İşlem sonrası dört saat içinde çekilen 12 derivasyonlu EKG kaydında ST rezolüsyonu incelendi. Hastane bilgi işlem sistemi üzerinden tam kan sayımı (CBC), kreatinin, lipid profili, pİK CK-MB ve troponin düzeyleri kaydedildi. Troponin-T 0.1 ng/ml'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Hemogram değerlendirilmesi Beckman Coulter LH 780 cihazı, lipid paneli karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri Roche Cobas C501 cihazı, troponin değerlendirilmesi Roche Elecsys 2010 cihazı ile yapılmıştı.

Akut miyokard infarktüsülü hastalarda klopidoğrel ve tikagrelorun no-reflow gelişimi üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmada klopidoğrel veya tikagrelor yüklenen hastalar olmak üzere iki grup mevcuttur. Yapılan power analiz sonucuna göre, %80 güç ve %5 Tip I hata ile her grupta minimum 96 kişi, toplamda ise minimum 192 kişi ile çalışılması gerekmektedir.

İstatistik programı olarak "SPSS for windows, version 16.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA" kullanıldı. Nicel veriler X±SD (ortalama±standart sapma) olarak tanımlandı. Normal dağılım göstermeyen veriler için median ve 25/75 persentil

değerleri tanımlandı. Gruplar arasında ortalama değerler veri dağılımına göre parametrik "independent-sample *t* test' veya non-parametrik Mann Whitney *U* testi (uygun ise) ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler 'ki-kare testi' ile karşılaştırıldı. Nitel verilerde dağılım yüzde olarak ifade edildi. No-reflow gelişimi için bağımsız prediktörleri belirlemek için binary logistic regresyon analizi kullanıldı. 0.05'in altındaki *p* değerleri anlamlı kabul edildi.

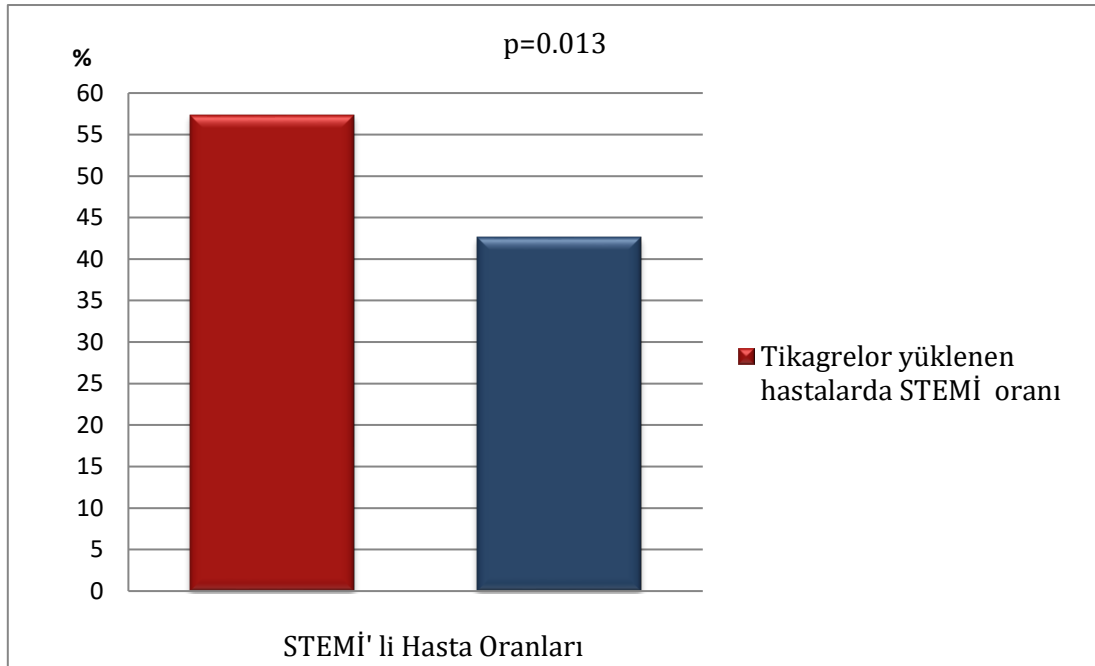
Bulgular

Çalışmaya yaş ortalamaları 59.91±12.16 yıl olan, 50'si kadın (%25) 150'si erkek (%75) toplam 200 hasta dahil edildi. Çalışma grubundaki hastaların 101'inde (%50.5) hipertansiyon, 48'inde (%24) daha önceden geçirilmiş miyokard infarktüsü, 40'ında (%20) diyabetes mellitus (DM), 132'sinde (%66) sigara kullanımı, 46'sında (%23) hiperlipidemi öyküsü vardı. Tikagrelor yüklenen hastalar ile klopidogrel

yüklenen hastalar arasında yaş, cinsiyet, DM, hipertansiyon, geçirilmiş miyokard infarktüsü, hiperlipidemi, sigara kullanımı öyküsü, kreatinin, ALT, AST, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, WBC, MPV, PLT, HBG, CRP, pik troponin ve CK-MB değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

200 hastanın 61'inde (%30.5) no-reflow fenomeni gözlemlendi, 139'unda (%69.5) normal akım sağlandığı izlendi. Normal akım izlenen 139 hastanın PKG sonrası çekilen EKG'lerinde >%70 oranında ST rezolüsyonu izlendi. Miyokard infarktüsü tipi açısından no-reflow gelişen 61 hastanın 49'u (%80.3) STEMİ, 12'si (%19.7) NSTEMİ, normal akım sağlanan 139 hastanın 73'ü (%52.5) STEMİ, 66'sı (%47.5) NSTEMİ olup, no-reflow izlenen hastalarda STEMİ oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$)(Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın 122'si STEMİ olup, tikagrelor yüklenen hastalarda STEMİ'li hasta sayısı (70, %57.37) daha yüksekti ($p=0.013$) (Şekil 1).



Şekil 1. Yükleme yapılan ilaçlara göre STEMİ'li hasta oranları

No-reflow gelişen (61 hasta) ve normal akım sağlanan (139 hasta) gruplar arasında cinsiyet, hipertansiyon, sigara

kullanımı, hiperlipidemi açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$)(Tablo 1). No-reflow gelişen grubun yaş ortalaması normal

akım sağlanan grubun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; 63.07±13.13 ve 58.53±11.64 p=0.016). Çalışmada no-reflow gelişen 61 hastanın

20'sinde (%32.8), normal akım sağlanan 139 hastanın 20'sinde (%14.4) DM öyküsü olup, no-reflow gelişen grubun diyabet oranı daha yüksekti (p=0.004)(Tablo 1).

Tablo 1. No-reflow gelişen ve normal akım sağlanan grupların bazal karakteristik ve klinik özellikleri

Parametreler	No-Reflow Gelişenler (n=61)	Normal Akım Sağlananlar (n=139)	p
Yaş (yıl)	63.07±13.13	58.53±11.64	0.016
Kadın (%)	31.1	22.3	0.215
Diyabetes mellitus (%)	32.8	14.4	0.004
Hipertansiyon (%)	45.9	52.5	0.240
Sigara (%)	60.7	68.3	0.332
Hiperlipidemi (%)	31.1	19.4	0.099
Kreatinin (mg/dl)	0.905±0.370	0.829±0.227	0.076
ALT(U/L)	21(13-34)	21(16-28)	0.682
AST(U/L)	30(19.5-83.5)	29(20-50)	0.005
LDL(mg/dl)	104.93±35.605	106.16±38.548	0.833
HDL(mg/dl)	36.606±11.299	35.654±10.305	0.560
Total Kolesterol(mg/dl)	189.62±40.005	190.55±42.484	0.885
Trigliserid(mg/dl)	158.11±66.644	156.32±83.760	0.883
WBC(x10 ³ /µl)	12.051±3.707	11.203±3.661	0.135
MPV(fl)	9.785±0.992	9.601±1.206	0.297
PLT(x10 ³ /µl)	252.05±95.302	262.81±153.187	0.613
HBG (g/dl)	13.716±1.975	14.202±1.802	0.090
CRP (mg/l)	7.3(2.8-22.4)	3.2(1.55-7.1)	<0.001
kTn-T Pik (ng/ml)	9.7(2.3- 31.1)	5.8(1.54-23)	0.191
CK-MB Pik (ng/ml)	69.6(33.4-139)	41(3.8 -107.6)	0.031
Stent Çapı (mm)	2.885±0.448	2.892±0.372	0.911
Stent Uzunluğu (mm)	19.311±6.469	17.518±5.617	0.049
Stent Sayısı	1.360±0.484	1.187±0.391	0.008
EF (%)	42.918±8.177	45.690±7.602	0.021
Klopidogrel yüklenen hastalar (n,%)	42(%42)	58(%58)	0.001
Tikagrelor yüklenen hastalar (n,%)	19(%19)	81(%81)	0.001
STEMİ (n,%)	49(%80.3)	73(%52.5)	<0.001
NSTEMİ (n,%)	12(%19.7)	66(%47.5)	<0.001

ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat amino transferaz, CK-MB:Kreatinkinaz MB, CRP:C -reaktif protein, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, HBG:Hemoglobin, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, kTn:KardiyakTroponin, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NSTEMİ: Non St Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü, Plt: Trombosit, STEMİ: St Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü, WBC:Lökosit

No-reflow gelişen ve normal akım sağlanan hasta grupları arasında kreatinin, ALT, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, WBC, MPV, PLT, HBG, pik troponin düzeyleri arası anlamlı istatistiksel fark

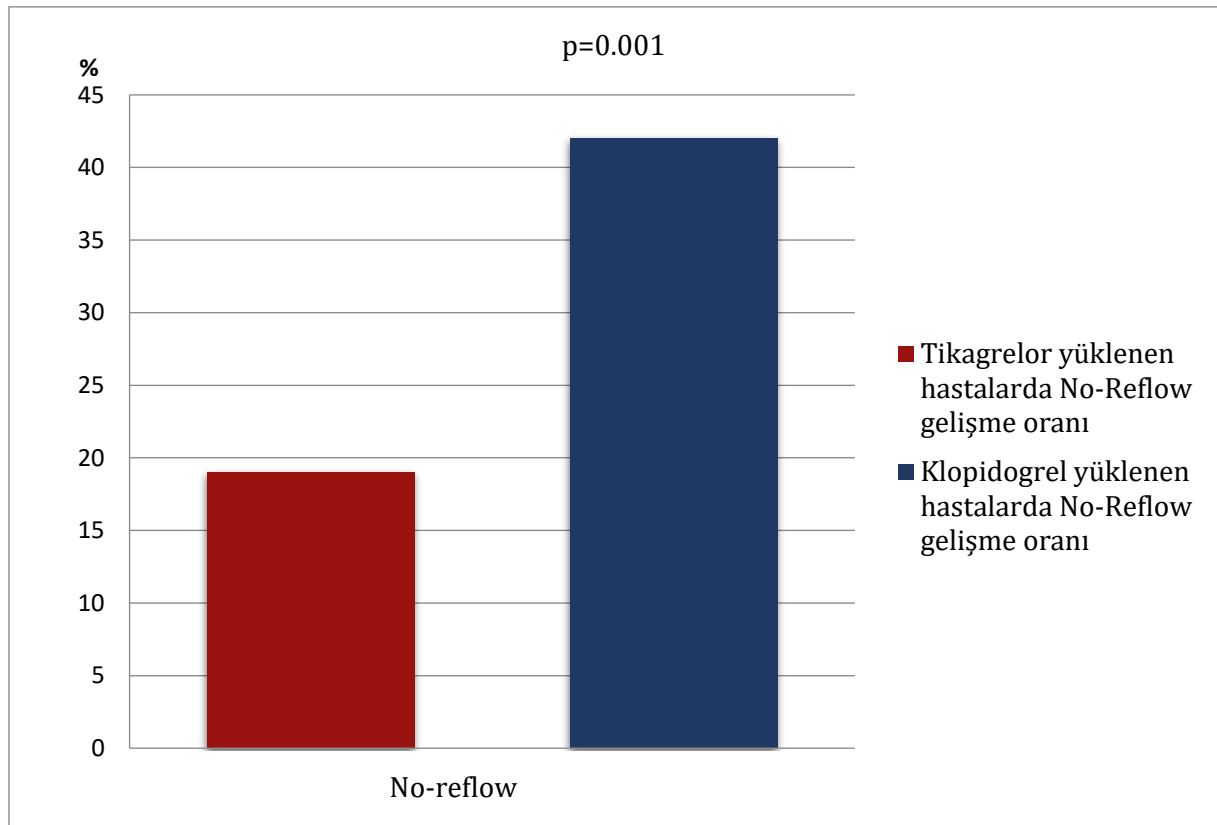
saptanmamıştır (p>0.05)(Tablo 1). Aspartat aminotransferaz (AST) ortanca ve 25/75 persentil değerleri sırasıyla no-reflow gelişen grupta 30(19.5-83.5) U/L, normal akım sağlanan grupta 29(20-50) U/L olup

başvuru anında ölçülen AST düzeyi no-reflow gelişen grupta daha yüksekti ($p=0.005$). C-reaktif protein (CRP) ortanca ve 25/75 persentil değerleri sırasıyla no-reflow gelişen grupta 7.3(2.8-22.4) mg/L normal akım sağlanan grupta 3.2(1.55-7.1) mg/L olup başvuru anında ölçülen CRP düzeyi no-reflow gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).Pik CK-MB ortanca ve 25/75 persentil değerleri sırasıyla no-reflow gelişen grupta 69.6(33.4-139) ng/ml, normal akım sağlanan grupta 41(3.8-107.6) ng/ml olup hastaların bakılan CK-MB değerinin pik düzeyi no-reflow gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$)(Tablo 1).

Koroner girişim sırasında kullanılan koroner stent sayısı no-reflow gelişen ve normal akım sağlananlarda sırasıyla 1.36 ± 0.48 ; 1.18 ± 0.39 olup no-reflow gelişen

grupta kullanılan stent sayısı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.008$). Kullanılan stentin uzunluğunun no-reflow gelişen grupta anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($p=0.049$). No-reflow gelişen ve normal akım sağlananlarda kullanılan stent çapları açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Perkütan girişim öncesi yapılan transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), no-reflow gelişen hastalarda normal akım sağlananlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.021$) (Tablo 1).

Perkütan koroner girişim öncesi tikagrelor veya klopidogrel yüklenen hastalarda no-reflow gelişim oranları sırasıyla %19-%42 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.001$) (Şekil 2).



Şekil 2. Yükleme yapılan ilaçlara göre No-reflow gelişme oranları

No-reflow gelişimini belirleyen bağımsız prediktörler regresyon analizi ile incelendi ve Tablo 2 de özetlendi.

İleri yaş no-reflow gelişimini 1.037 kat, DM varlığı 2.8 kat, stent sayısının artması

2.6 kat, Mİ tipinin (STEMİ olması) no-reflowu 6.4 kat artırırken, tikagrelor yüklemek klopidogrel yüklemeye göre no-reflow gelişimini %78 rölatif risk azalması ile azalttığı saptandı.

Tablo 2. No-reflow gelişimini belirleyen bağımsız değişkenlerin binary logistik regresyon analizi

Değişken	p	β	%95 CI
Yaş	0.028	1.037	1.004-1.071
DM	0.026	2.869	1.133-7.260
AST	0.054	1.005	1.000-1.011
CRP	0.044	1.014	1.000-1.027
Stent sayısı	0.027	2.685	1.121-6.429
STEMİ	<0.001	6.454	2.642-15.766
Tikagrelor yükleme	<0.001	0.228	0.102-0.512

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

Tartışma

Çalışmamızda tikagrelor yüklenen hastalarda NRF daha az gözlemlendi ve tikagrelorun no-reflow gelişimini önlemede klopidogrelle üstün olduğu gösterildi. NRF prediktörleri ileri yaş, DM öyküsü, AST yüksekliği, pik CK-MB yüksekliği, CRP yüksekliği, MI tipi, EF(%) düşüklüğü, kullanılan stentin uzunluğu ve stent sayısı olduğu saptandı.

No-reflow fenomenine elektif perkütan girişimlerde %2 düzeyinde rastlanırken, AMİ'nin primer girişimsel revaskülarizasyonunda sıklığı %11-40 gibi yüksek orandadır.¹² No-reflow patofizyolojisi karmaşık olup ve nedenleri birçok faktöre bağlıdır. Akut miyokard infarktüsünde no-reflow oranının yüksek olmasının nedenleri, endotel hasarı, inflamasyon, nötrofil tıkaçı, vazospazm, trombus aglütinasyonu ve distale mikroembolizasyonun daha fazla olmasıdır. No-reflow fenomeni, koroner anjiyografi dışında diğer yöntemlerle de gösterilebilir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi no-reflow'un değerlendirilmesinde en hassas yöntemlerdendir.¹³ No-reflow; sintigrafi, nükleer manyetik görüntüleme, pozitron

emiyon tomografi, intrakoronar basınç ölçümü ve koroner arter akım hızı ile de saptanabilir.^{14,15} EKG 'de ST segment gerilemesi, epikardiyal koroner akımın restorasyonundan çok miyokardiyal perfüzyon başarısını yansıtmaması ve bu yöntemin sonuçlarının miyokardiyal kontrast ekokardiyografi ile oldukça paralellik göstermesi sebebiyle no-reflow tanısını koymada oldukça yaygın kullanılmaktadır.^{16,17}

AMİ sonrası no-reflow gelişimi artmış ölüm, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventrikül remodelling, malign aritmiler ve kardiyak rüptür gelişimi ile ilişkilidir.¹⁸ No-reflow bu parametrelerin tamamına katkıda bulunmaktadır ve no-reflow'un devam ettiği hastalarda sol ventrikülün progresif olarak genişlediği görülmüştür. Bu yüzden AMİ tedavisinde infarktüstü sorumlu arterin tam olarak açılmasının yanı sıra mikrovasküler düzeyde perfüzyonu sağlamak esas amaç haline gelmiştir.¹⁹ No-reflow yaş, cinsiyet, Mİ lokalizasyonu, semptom reperfüzyon süresi, inflamasyon şiddeti, işlem öncesi ve

sırasında kullanılan ilaç gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

Tikagrelor+aspirin veya klopidogrel+aspirin ile bir yıllık tedavinin etkinliği ve güvenliği, faz3 Trombosit İnhibisyonu ve Sonlanımlar (PLATO) çalışmasına ya birincil PKG amaçlanan STEMI (%38) ya da girişimsel veya tıbbi yaklaşım amaçlanan NSTEMI-UAP (%62) hastaları alınmıştır. Hastalar kardiyovasküler olayların önlenmesi için ya 180 mg tikagrelor yükleme dozunu takiben günde iki kez 90 mg veya 300-600 mg klopdogrel yükleme dozunu takiben günlük 75 mg tedavi kollarına randomize edilmiştir. Birincil son nokta (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inme birleşimi) 12. ayda, klopdogrel alanlarda %11,7 tikagrelor alan hastalarda %9.8'inde meydana gelmiştir (Göreceli risk azalması, %16; p<0.001). Yapılan bir analizde, tedavi etkisindeki farklılık tedavinin ilk 30 günü içerisinde belirgindir ve ilk 30 gün sırasında herhangi bir birincil olayı olan hastaları dışladıktan sonra 12 aya kadar devam etmektedir. Stentli hastalarda tikagrelor, klopdogrele kıyasla, mutlak/olası stent trombozunda %25'lik bir görece risk azalması ile ilişkilidir. Kayda değer şekilde, klopidogrele kıyasla tikagrelor ile tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %22 daha düşüktür (p<0.001).²⁰

STEMI'de esas olay lümen içi trombus oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürüdür. PKG ile ilişkili veya PKG'den bağımsız muhtemel trombusun distal embolizasyonu ile STEMI'li hastalarda no-reflow oranı daha yüksek izlendi. Gruplar arasında tikagrelor grubunda daha fazla STEMI hastası olmasına rağmen tikagrelor grubunda anlamlı olarak daha az no-reflow fenomeni izlendi (Şekil 1).

Çalışmamızda klopidogrele kıyasla daha yüksek dereceli trombosit inhibisyonu yapan trombosit agresyonunun maksimum inhibisyonuna daha hızlı erişen, trombosit agregasyonunu daha tutarlı inhibe eden⁸⁻¹⁰ ve bölgesel miyokardiyal kan akımını arttırdığı, endotel hücre bütünlüğünün koruduğu, lökosit aktivasyonunu önleme özelliği olduğu bilinen, adenozinin plazma konsantrasyonunu daha fazla arttıran²¹

tikagrelorun no-reflow gelişimini önlemede klopidogrele üstün olduğu gösterildi. PLATO çalışmasında birinci sonlanım (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inme birleşimi) 12. ayda, klopidogrel alanlarda %11.7'ye kıyasla tikagrelor alan hastaların %9.8'inde meydana gelmişti (Göreceli risk azalması, %16; p<0.001). Belki de bu çalışmada tikagrelorun klopidogrele üstün olmasında etkili esas faktör no-reflow gelişimini engellemesinden kaynaklanmaktadır.

İleri yaştaki AMI hastalarında yapılan geniş ölçekli prospektif çalışmalarda, ileri yaştaki hastalarda gençlere göre hastane içi ve uzun dönemde mortalite oranı daha yüksek, primer PKG başarısının daha düşük olduğu gösterilmiştir.²² Fark temel olarak yaşlılarda hastaneye başvuru zamanında gecikmeden ve artmış ko-morbid hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Muhtemelen diffüz koroner ateroskleroz, ciddi vasküler kalsifikasyon gibi yaşlılarda daha sık görülen kompleks koroner anatomi distal mikroembolizasyona ve mikrosirkulasyonda bozulmaya zemin hazırlar. Bu patolojik değişiklikler ileri yaşla ilişkilidir ve PKG sırasında distal embolizasyona neden olarak no-reflow gelişimine neden olurlar. 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.²³ Çalışmamızda no-reflow gelişen grubun yaş ortalaması no-reflow gelişmeyen grubun yaş ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek (p=0.016) olup ileri yaşın no-reflow için bir risk faktörü olduğu ve bunun mevcut literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Hiperglisemi, hastanın DM öyküsü, MI sonrası mortalite artışı ile ilişkilidir. Diyabetik hastalarda HbA1c düzeyinden bağımsız olarak no-reflow gelişme riski daha yüksektir.²⁴ Koroner perfüzyon sonrası lökositlerin koroner kapiller yatakta birikiminin diyabetik deney hayvan kalbinde diyabetik olmayanlardan çok daha fazla olduğu gözlenmiştir.²⁵ Kapiller yataktaki lökosit tıkaçları no-reflow fenomeni gelişiminde rol alan faktörlerdendir.

Hiperglisemi ayrıca trombus oluşumunu arttırarak kapiller yatakta mikrotrombus oluşumuna ve no-reflow fenomenine neden olur. Mevcut bilgilerimizle uyumlu olarak, çalışmamızda DM öyküsünün no-reflow gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir (p=0.004).

İnflamasyonun belirteci ve akut faz reaktanı olan CRP' nin yüksekliği kalp ve damar hastalıkları risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Geniş çaplı birçok epidemiyolojik çalışmada CRP'nin yüksek duyarlılık olarak ölçüldüğü takdirde (hs-CRP) sağlıklı bireylerde bile Mİ, inme ve ani kardiyak ölüm riski için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, hs-CRP; sağlıklı bireylerde, stabil ve stabil olmayan koroner arter hastalarında ve akut Mİ'de kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkilidir.^{26,27} Birden fazla mekanizmanın sorumlu olduğu no-reflow gelişiminde inflamasyon da suçlanmaktadır. Jesel L. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada manyetik rezonans görüntüleme ile AMİ hastalarında no-reflow değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizde mikrovasküler tıkanıklık skoru ile geliş CRP arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.²⁸ Çalışmamızda da, başvuru anındaki CRP düzeyleri anjiyografik no-reflow gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Çalışmamızda no-reflow gelişen grupta enfarkt büyüklüğü için AST ve pik CK-MB düzeyi, kurtarılan miyokard miktarı için PKG sonrası LVEF'u değerlendirildi. No-reflow gelişen grupta pik CK-MB düzeyi daha yüksek saptandı. PKG ile kurtarılan risk altındaki miyokard miktarının, no-reflow gelişen grupta normal akım sağlananlara göre daha az olduğu gösterildi. No-reflow gelişen hasta grubunda LVEF'u daha düşük saptandı. Risk altındaki miyokard alanının no-reflow'la korale olduğu çalışmamız, enfarkt alanı ile anatomik no-reflow alanı arasındaki yakın korelasyonun gösterildiği daha önceki çalışmaları desteklemektedir.²⁹

Çalışmamızda PKG sırasında kullanılan stent sayısı ve stentin uzunluğunun no-reflow gelişimini arttırdığı gözlemlendi. Koroner stent implantasyonu ile açığa çıkan plak içeriği trombosit

kümelenmesi ve distal embolizasyon yaparak akımda yavaşlamaya ve "no-reflow" gelişimine neden olabileceği düşünüldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Bu çalışma tek merkezli, retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Reperfüzyonu değerlendirmede TIMI akım derecelendirilmesi hala en çok kullanılan yöntem olmasına rağmen, daha anlamlı sonuçların sağlandığı miyokard kontrast ekokardiyografi yönteminin kullanılmaması, bunun yanı sıra plazma adenozin konsantrasyonunun ölçülememesi sebebiyle no-reflow gelişimini engellemede tikagrelorun klopidogrele üstün gelmesinde adenozinin rolünün tespit edilememesidir.

Yazar Katkısı: Tasarım/Fikir: EY; Planlama: EY, HU, MNA; Veri Toplama: EY, HU, ÖÖ, BÖ, AÇ, İTÖ, MNA; Analiz/Yorum: ÖÖ; Makale Yazımı: EY, HU; İnceleme: ÖÖ, BÖ, AÇ, İTÖ, MNA; Denetleme/Düzenleme: ÖÖ, BÖ, AÇ, İTÖ, MNA.

Çıkar Çatışması: Yazarların çalışmayla ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Mali Destek: Bu çalışmanın yapılmasında herhangi bir mali destekten faydalanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Tosun N, Erkoç Y, Buzgan T. ve ark. Türkiye kalp ve damar hastalıklarını önleme ve kontrol programı. TC Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Yayın no: 812, 2010.
2. 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.
3. 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.
4. Galiuto L. Optimal therapeutic strategies in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathogenic classification. *Heart*. 2004; 90: 123-5.

5. Levine GN, Kern MJ, Berger PB, et al. Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Ann Intern Med.* 2003;139:123-36
6. Steinhubl SR, Berger PB, Tift Mann J, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;228:2411-20.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA.* 2005;294:1224-32.
8. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 6;50(19):1844-51.
9. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J.* 2006 May;27(9):1038-47.
10. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 6;50(19):1852-6.
11. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26:667-674.
12. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1994; 89: 2514-8.
13. 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.
14. 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.
15. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, 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.
16. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, et al. Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol.* 1995; 76: 861-868.
17. 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 with direct angioplasty. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 932-7.
18. Prasad S. Current Approach to Slow Flow and No Reflow. *Cardiac Interventions Today.* 2008: 43-50.
19. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, et al. Shifting the open artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:9-18.
20. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
21. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 19;61(7):723-7.

22. 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
23. Oduncu V, Tanalp AC, 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.
24. Stranders I, Diamant M, 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.
25. Engler RL, Dahlgren MD, Morris DD, Peterson M A, Schmid-Schönbein G W. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am J Physiol.* 1986;251:H314–23.
26. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104:365-72.
27. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schächinger V, Zeiher A M. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:839-46.
28. Jesel L, Morel O, Ohlmann P, et al. Role of pre-infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in myocardial infarction patients treated by PCI. *Inter J Card.* 2007;121:139-47.
29. 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:H766–72.