

No-reflow'a güncel yaklaşım

Current management of no-reflow

Bilal Boztosun, Yılmaz Güneş*, Cevat Kıрма

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Avrupa Şafak Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Epikardiyal kan akımının sürdürülmesi her zaman mikrovasküler dolaşımı ve doku perfüzyonunu sağlamamaktadır. "No-reflow" adı verilen olaydan sorumlu mekanizmalar iyi bilinmemektedir. Ayrıca etki eden mekanizma hastalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Doku perfüzyonun sağlanmasının sol ventrikül fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Etkin tedavinin sağlanması için sorumlu mekanizmaların daha iyi bilinmesi gerekmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 255-60*)

Anahtar kelimeler: No-reflow, perkütan koroner girişim

ABSTRACT

Restoration of epicardial blood flow is not necessarily associated with microvascular and tissue perfusion. The mechanisms responsible for no-reflow are uncertain and prevailing mechanism operating in the individual patient may also differ. Restoration of perfusion at the tissue level is expected to have beneficial effects on left ventricular function. Therapeutic approach to such a phenomenon requires knowledge of mechanisms, methods of diagnosis and response to treatment modalities. (*Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 255-60*)

Key words: No-reflow, percutaneous coronary intervention

Giriş

Akut koroner sendromlara (AKS) invazif girişimlerin artması, birlikte yeni sorunları da getirmiştir. Akut miyokard infarktüsü (AMI) veya yüksek riskli AKS'lerde invazif girişim öncesi hastaların hazırlanması ve tedavilerinin başlanması girişim sırasında ve sonrasındaki komplikasyonları azaltmaktadır. İşlem öncesi glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin ve antitrombotik ilaçların kullanılması, işlem sırasında distal koruma cihazları, ilaç kaplı stentler, hidrofilik kılavuz tellerin ve daha iyi destek sağlayacak kılavuz kateterlerin kullanılması işlem başarısının yanı sıra işlem sonrasındaki erken ve geç sonuçlar üzerine olumlu etkiler yapmaktadır.

İnfarktüs bölgesinin birkaç saat içinde reperfüzyonu ve koroner akımın yeniden sağlanması her zaman tehdit altındaki miyokard bölgesinde doku düzeyinde iyi bir reperfüzyon sağlandığı anlamına gelmemektedir. Geç sağlanan Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3 akım miyokardın nekroze olmasını önleyemeyebilir. Bu olgularda, anjiyografide tipik olarak TIMI 3 akım görülmesine karşın, nükleer görüntüleme yöntemlerinde canlı doku saptanamamaktadır. Bazı olgularda ise koroner akım zamanında sağlanmış olmasına rağmen, miyosit düzeyinde reperfüzyon olmaması, bu iskemik bölgelerde yeterli reperfüzyon olmaması ve neticede miyosit hasarının geri dönüşümsüz hale gelmesi ile sonuçlanmaktadır. Koroner arterde ileri doğru akım sağlanmış olmasına rağmen miyokard dokusunda yeterli perfüzyon sağlanamaması durumu "no-reflow" olarak tanımlanmaktadır (1). Anjiyografik olarak disseksiyon, trombus, spazm veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI 0-1) "no-reflow" olarak kabul edilirken akımda daha az bozulma (TIMI 2) genellikle yavaş akım olarak tanımlanır (2). Fakat anjiyografide yavaş akımın bile olmadığı durumlarda da mikrovasküler düzeyde "no-reflow" gözlemlenebilir (3). Tam mekanizması bilinmemekle birlikte, mikrovasküler yapının bozulması (endotelde ödem, trombosit agregasyonu, hızlı miyosit ödemi sonucu damarın kompresyonu) sorumlu tutulmaktadır (1). Tehdit altındaki dokuda mikrovasküler direnç artışı, trombosit kümelenmesi, fibrin embolileri, endotel hasarı ve vazospazm diğer olası nedenlerdir.

İlk önce beyinde gösterilen "no-reflow" olayının miyokardda da olabileceği 1974'de Kloner ve ark. tarafından gösterilmiştir (1). Köpekler üzerinde yapılan bu çalışmada koroner arterler proksimal bölgelerinden oklüde edilmiş, koroner oklüzyon 40 dakika sonra kaldırıldığında tiyoflavin S ve karbon kömürü ile miyokard perfüzyonunun yeniden sağlandığı, darlığın 90 dakikadan sonra giderilmesi durumunda ise miyokard dokusunda perfüzyonun kısmen sağlandığı görülmüştür (1). "No-reflow" alanlarındaki mikrovasküler yapı elektron mikroskopuyla incelendiğinde endotelde şişme, intralüminal endotelde protrüzyonlar, lumen içinde trom-

Mekanizma - Patofizyoloji

İlk önce beyinde gösterilen "no-reflow" olayının miyokardda da olabileceği 1974'de Kloner ve ark. tarafından gösterilmiştir (1). Köpekler üzerinde yapılan bu çalışmada koroner arterler proksimal bölgelerinden oklüde edilmiş, koroner oklüzyon 40 dakika sonra kaldırıldığında tiyoflavin S ve karbon kömürü ile miyokard perfüzyonunun yeniden sağlandığı, darlığın 90 dakikadan sonra giderilmesi durumunda ise miyokard dokusunda perfüzyonun kısmen sağlandığı görülmüştür (1). "No-reflow" alanlarındaki mikrovasküler yapı elektron mikroskopuyla incelendiğinde endotelde şişme, intralüminal endotelde protrüzyonlar, lumen içinde trom-

bositler ve fibrin kümeleri gözlenmiştir. İskemi süresi uzadıkça "no-reflow" gelişme olasılığı artmaktadır. Perkütan girişimlerin gelişmesi ve "no-reflow" un anjiyografik olarak gözlenmesi nedeniyle "no-reflow" artık daha çok dikkat çekmektedir.

Akut miyokard infarktüsü sonrası "no-reflow" gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde "no-reflow" un geriye dönebilir olduğu gösterilmiştir (4). 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 (4). "No-reflow" yapısal ve fonksiyonel olarak iki gruba ayrılabilir. Yapısal "no-reflow" da nekrotik miyokardı besleyen mikrovasküler yatak hücresel elemanlarında geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler; fonksiyonel "no-reflow" da ise vazospazm ve/veya mikroembolizasyon söz konusudur (5).

Deneysel çalışmalarda iskemi ile oluşturulan mikrovasküler hasarda gözlenen morfolojik değişiklikler arasında kapiller endotelde bölgesel şişmeler ve protrüzyonlar en sık karşılaşılanlardır (1,6). Bu oluşumlar kapiller lümeni tıkayarak veya kan akımını azaltarak o alanda doku perfüzyonunun sağlanmasını önlemektedir. Reperfüzyon sonrası kapiller düzeyde sıkı bir şekilde kenetlenmiş eritrosit kümelerinin gözlenmesi koroner tıkanmanın giderildiği ilk aşamada bu alanlara bir miktar akımın geldiğini göstermektedir (6).

Hayvan deneylerinde "no-reflow" alanlarında mikrovasküler yatakta lökosit sayısında belirgin artış olduğu gözlenmiştir (6). Ancak lökositlerin "no-reflow" oluşunda mutlaka gerekli olmadığı fakat "no-reflow" u şiddetlendirebileceği anlaşılmaktadır. Mikrovasküler yatağın lökositler tarafından mekanik olarak tıkanması yanı sıra 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 (ICAM-1) ve P-selektin gibi adezyon molekülleri, nitrik oksit, prostasiklin, endotelin, trombosit aktiveleştirici faktör gibi maddeler ile endotel hücreleri de lökosit fonksiyonlarına etki edebilirler. Benzer şekilde tromboksan A2, trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, lipooksijenaz ürünleri, proteazlar ve adenozin salınımlarıyla trombositler de lökositlere etki edebilirler.

Mikrosirkülasyondaki geçici tıkanmayı izah edebilecek iki mekanizma mikrovasküler spazm ve distal mikroembolizasyondur. Dejenere safen ven greftlerinde (SVG) ve direksiyonel/rotasyonel atarektomi uygulanan girişimlerde "no-reflow" ile daha sık karşılaşılmaktadır. Bu durum klinik olarak mikroembolizasyonun "no-reflow" a katkıda bulunan bir durum olduğunu düşündürmektedir. Perkütan koroner girişim (PKG) sırasında koroner plağın fibröz kapsülünün yırtılması ve subendotelyal içeriğin açığa çıkması trombus oluşumuna ve distal embolizasyona neden olabilir.

Mikroembolizasyon kreatinin fosfokinaz (CPK) yüksekliği ile giden mikroinfarktüse neden olabilir. Çok merkezli araştırma verilerinde hastaların %8.5'inde CPK'nın normalin 1.5 katından fazla arttığı, uzun lezyonlarda, trombus yükü fazla olan ve ani tıkanma ile koroner spazm gelişen hastalarda ise bunun daha sık geliştiği belirlenmiştir (7).

Epikardiyal rekanalizasyon ve doku düzeyindeki reperfüzyon uyumsuzluğunda trombus oluşumu ve vazoaktif maddelerin potansiyel etkisi nedeniyle trombositlerin önemli rolü olabilir (6). Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibisyonunun PKG sonrası ani tekrar tıkanmayı önlediği ve TIMI akımını olumlu etkilediği gösterilmekle beraber doku düzeyine etkisi açık değildir. Yakın dönemde mi-

yokard kontrast ekokardiyografi ile yapılan bir hayvan çalışmasında non-trombotik oklüzyon-reperfüzyon sonrası glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibisyonunun epikardiyal kan akımından bağımsız olarak mikrovasküler akımı olumlu etkilediği, infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir (8). Koroner oklüzyonun mekanik olarak gerçekleştirildiği bu çalışmada histolojik incelemede mikrovasküler yatakta trombosit kümelenmesinin görülmemesi trombositlerden salınan vazoaktif veya kemotaktik faktörlerin "no-reflow" olayına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Hayvan deneylerinde iskemi sonrası reperfüzyon sağlandığında asetilkoline vazodilatasyon cevabının azaldığı görülmüştür. İskemik ön koşullanmanın fonksiyonel vasküler bozulmayı azalttığı gösterilmiştir (9). Hayvan modeli çalışmalarında miyokard kontrast ekokardiyografi ile incelemede, endotelin antagonistlerinin perfüzyonu arttırmaları ve intrakoroner epinefrin ile refrakter "no-reflow" un çözülmesi, "no-reflow" un mekanizmasında vazokonstriksiyonun rolünü göstermektedir (10).

İskemi semptomları ve elektrokardiyografik bulgular ile seyreden "yavaş akım" "no-reflow" un kısmen daha önemsiz veya daha hafif bir şekli olabilir. Trombolitik tedavi ve perkütan girişimler sonrası "no-reflow" mekanizmasında yer alan mikroemboliler, trombosit kümeleri ve vazoaktif ajanlar gibi faktörler doku perfüzyonunu tümüyle engelleyebileceği mikrovasküler yatakta akımın daha yavaş olmasına da neden olabilir (11).

Sıklık ve Prognoz

Çalışmaya alınan hasta alt gruplarına göre değişmekle beraber perkütan koroner girişimler sırasında "no-flow" insidansı %2-%5 arasında bildirilmektedir (12-14). "No-reflow" ile trombus yükü lezyonların (AMI gibi) ve dejenere safen ven greftlerinin revascularizasyonu sonrası daha sık karşılaşırlar. "No reflow" sıklığı rotablator atarektomi kullanılması durumunda daha yüksek olup (1.2-9.0%) genellikle reverzibildir (15,16). "No-reflow" acil PKG uygulanan 1919 hastanın incelendiği ve "no-reflow" un girişim yeri ve proksimalinde bir oklüzyon olmaksızın TIMI akımın 3. derecenin altında olması olarak tanımlandığı bir çalışmada "no-reflow" olguların %2'sinde saptanmıştır (4). No-reflow, AMI'ye yapılan PKG'de (%11,5), safen grefte yapılan girişimlerde (%4) ve direksiyonel koroner atarektomi uygulanan olgularda (%3) olmak üzere diğer olgulara göre kısmen daha yüksek bulunmuştur. Anjiyografik "no-reflow" un konjestif kalp yetersizliği (KKY), malign aritmi ve kardiyak ölüm gibi majör kardiyovasküler olayların güçlü bir prediktörü olduğunun saptanması önemini artırmaktadır (18,19). Perkütan girişim yapılan 4264 hastanın incelendiği diğer bir çalışmada "no-reflow" olguların % 3.2'sinde saptanmıştır (14). İşlem sonrası MI ve ölüm sıklığı "no-reflow" gelişen olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (olasılık oranı 3.6, p<0.001) (14). "No-reflow" un nativ koroner arterlere oranla SVG girişimlerinde daha sık (%2.5 vs % 10.7) olmasına karşın nativ arterde "no-reflow" gelişmesi ile komplikasyon gelişme riski SVG'de "no-reflow" gelişmesine göre daha yüksek bulunmuştur (% 19.4 vs % 7.7) (14).

Tanı

Miyokard perfüzyonunu değerlendirmek için pratikte kullanılacak basit bir yöntem yoktur. On iki derivasyonlu elektrokardiyografide ST elevasyonunun gerilemesi reperfüzyon cevabını değerlendirmede en sık kullanılan kriterdir. Fibrinolitik tedaviden 90-180 dakika sonra ST elevasyonu tamamen gerileyen ol-

gulara infarktten sorumlu arter (İSA) büyük olasılıkla (%90-95) açık ve TIMI 3 akım (%80) sağlanmış (11). Ayrıca ST elevasyonunun gerilememesi İSA'nın mutlaka oklüde olduğu anlamına gelmemektedir. Fibrinolitik tedavi sonrasında ST elevasyonu devam eden hastaların en az yarısında erken anjiyografi ile İSA açık bulunmuştur (11). Ancak İSA'nın açık olmasına rağmen ısrar eden ST elevasyonu olan olgularda ölüm ve kalp yetersizliği daha yüksektir (20).

Epikardiyal koroner oklüzyonun giderilmesine rağmen bazı hastalarda kan akımı yavaşlayabilir veya hiç olmayabilir. Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım sınıflaması yöntemi ile miyokard perfüzyonundan ziyade epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir (21). Buna göre:

TIMI 0: Distal akım, perfüzyon yoktur.

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

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

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

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

Miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi için ileri sürülen diğer bir anjiyografik yöntem miyokardiyal "blush grade" (MBG) ile anjiyografide tek tek görüntülenemeyen küçük damarların opak madde ile kontrast yoğunluğuna göre görüntülenmesi olarak tanımlanabilir.

MBG 0: kontrast tüllemesi yok

MBG 1: kontrast tüllemesi minimal

MBG 2: kontrast tüllemesi orta derecede

MBG 3: kontrast tüllemesi normal bölge ile aynı

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

TMP 0: Opak madde mikrosirkülasyona girmiyor: miyokardda kontrast oluşmuyor veya çok az oluşuyor.

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

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

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

TIMI 3 akım görülen hastaların sadece yaklaşık üçte birinde TMP 3 olduğu bildirilmektedir (22). Ayrıca TIMI 3 akım olmasa bile miyokardiyal perfüzyon iyi olabilmektedir. Koroner arterlerin açık olması ve TIMI 3 akım saptanması doku seviyesinde perfüzyonun sağlandığı anlamına gelmemektedir. Kontrast ekokardiyografi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan çalışmalarda TIMI 3 koroner akım sağlanan hastaların üçte birinden fazlasında doku perfüzyonunun yeterli olmadığı gösterilmiştir (6, 23,

24). Kontrast maddenin mikrokabarcıklarının ekokardiyografi ile görüntülenmesi mikrovasküler dolaşımın ve miyokard dokusunun sağlam olduğunu gösterir.

Kantitatif miyokard kontrast ekokardiyografi (MKE) ile yapılan çalışmalarda

TIMI 3 akım varlığında bile doku perfüzyonunun sağlanamamış olabileceği gösterilmiştir (8). Ito ve ark. (25) PTCA sonrası TIMI 2 akım gözlenen hastalarda MKE ile önemli düzeyde kontrast kusuru olduğunu göstermişlerdir. Ancak TIMI 3 akım sağlanan hastaların %16'sında da "no-reflow" saptanmış ve sol ventrikül fonksiyonunda iyileşmenin sadece reflow sağlanan hastalarda olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla miyokard kontrast ekokardiyografi ile değerlendirilen mikrovasküler bütünlük miyositlerin canlılığı ile yakından ilişkilidir.

Semptomların başlaması ile reperfüzyon arasındaki sürenin uzaması, ileri yaş, geniş anterior MI, düşük kan basıncı ve preinfarktüs anginanın olmaması MKE'de perfüzyon kusuru saptanması ile ilişkili bulunmuştur (25-27). Miyokard kontrast ekokardiyografi "no-reflow" saptanan hastalarda intrakoroner Doppler akım hızları, erken sistolik retrograd akım, yüksek diyastolik deselerasyon hızı ve daha düşük koroner akım rezervi gibi karakteristik özellikler sergilemektedir (25-27).

Perfüzyon kusurları sintigrafik yöntemlerle de gösterilebilir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) miyokard metabolizmasının değerlendirildiği referans yöntemlerdendir. Ancak pahalı olması nedeniyle güncel pratikte mikrosirkülasyonun sağlam olma prensibini kullanan talyum miyokard perfüzyon sintigrafisi kabul görmektedir. Manyetik rezonans görüntülemeye kontrast enjeksiyonundan 1-2 dakika sonraki hipoenhasman "no-reflow" alanlarını gösterir (28).

Tedavi

Yapısal "no-reflow" iskeminin şiddeti ve süresi ile doğrudan ilişkilidir. Reperfüzyonun sağlanması ile iskemiye maruz kalmış dokuda hızlı sıvı artışı, serbest oksijen radikalleri ve elektrolitlerin hızlı akışı ilave hasara yol açarak miyokard ve endotel hücrelerinin şişmesine, kontraksiyon bant nekrozuna ve yapının daha da bozulmasına neden olabilir. Bu bozuk mikrovasküler yatağa gelen kan hücrelerinin esnekliklerini kaybetmeleri ve lökosit aktivasyonu ile adeziv özelliklerin artması neticesinde eritrosit, trombosit ve lökosit kümelenmesi gerçekleşebilir. Dolayısıyla yapısal "no-reflow"un en iyi tedavisi infarktten sorumlu arterin en kısa sürede açılması, beta-bloker ve kalsiyum kanal blokerleri ile oksijen ihtiyacının azaltılmasıdır (23).

"No-reflow"u önlemeye ve olumsuz etkilerini gidermeye yönelik yaklaşımlar araştırılmaya devam etmektedir. Anatomik olarak "no-reflow" alanının küçülmesi ile infarktın yayılmasının azalması ve uzun dönemde sol ventrikül dilatasyonunun daha az olması beklenir. Hayvan modellerinde infarkt alanını küçülttüğü gösterilen ön koşullanma, hipotermi ve cariporide (birtransmembransodyum-hidrojen inhibitörü) ile "no-reflow"un da azaldığı gözlenmiştir (29,30).

Hayvan deneylerinde mekanik (non-trombotik) koroner arter oklüzyonlarında trombolitik ajanların ve asetil salisilik asit'in infarkt büyüklüğü ve "no-reflow" üzerine etkisi gösterilememiştir (24). Kunitchika ve ark.'nın (8) yaptığı bir çalışmada ise bir glikoprotein reseptör inhibitörü olan tirofibanın non-trombotik koroner oklüzyon modelinde infarkt alanını ve "no-reflow"u azalttığı bildirilmiştir. Trombolitiklerle kombine edildiklerinde veya PKG ile bir-

likte kullanıldıklarında glikoprotein reseptör inhibitörlerinin koroner trombusü azalttığı, TIMI akımı iyileştirdiği, ST-segment rezolüsyonunu hızlandırdığı, koroner arter akım rezervini ve MBG'yi arttırdığı gösterilmiştir (31-33).

Koroner stent implantasyonu ile açığa çıkan plak içeriğinin trombosit kümelenmesine ve distal embolizasyona yol açmasıyla distal akımda yavaşlama ve "no-reflow" gerçekleşebilir. Dolayısıyla trombotik zeminde glikoprotein reseptör antagonistlerinin faydalı olması beklenir. Glikoprotein inhibitörlerinin non-trombotik zeminde "no-reflow"u azaltması ise trombositlerden vazoaaktif ve kemotaktik ajanların salınmasını önlenmelerine bağlı olabilir (24). Glikoprotein IIb/IIIa antagonistlerinin "no-reflow"u azalttığını belirten klinik çalışmalar olduğu gibi bazı çalışmalarda faydası gözlenmemiştir (34, 35)

Hayvan deneylerinde ve bazı klinik çalışmalarda adenosin, papaverin, nitroprussid ve kalsiyum antagonistlerinin etkileri araştırılmıştır. Bazı hayvan modeli çalışmaları ile "Acute Myocardial Infarct Study of Adenosine Trial" (AMISTAD I-II) ve "Attenuation by Adenosine of Cardiac Complications" (ATTACC) gibi klinik çalışmalarda adenosinin ventrikül fonksiyonlarına ve "no-reflow" üzerine olumlu etkide bulunduğu gösterilmiştir (36). İleri sürülen mekanizmalar arasında bölgesel miyokardiyal kan akımının artması, endotel hücre bütünlüğünün korunması, lökosit aktivasyonunun önlenmesi yer almaktadır.

Hayvan çalışmalarında yararlı bulunan nötrofil azaltılması (lökositlerin filtrelendiği kanla reperfüzyon) ve oksijen radikallerinin uzaklaştırılması gibi yöntemlerin klinik düzeyde etkili olmadıkları görülmüştür (6, 37).

Araştırılan bir diğer ilaç sınıfı kalsiyum antagonistleridir. Nisoldipin ve gallopamil ile yapılan hayvan çalışmalarında "no-reflow" alanının küçüldüğü gösterilmiştir (37, 38). Elektif ve acil perkütan girişimlerde intrakoroner verapamil uygulaması ile TIMI akımının iyileştiği ve MKE'de kontrast tutulumunun arttığı gösterilmiştir (39). Akut anterior miyokard infarktüsünde iv nikorandil uygulanan bir MKE çalışmasında nikorandil grubunda perfüzyon kusuru daha az gözlenmiştir (40). Küçük koroner arterlerde vazodilatasyon yapan nikorandil aynı zamanda nötrofilleri inhibe etmekte ve kemotaktik ajanların salınmasını baskılamaktadır. Dolayısıyla vazospazmı ve mikroembolizasyonu önleyerek fonksiyonel "no-reflow"u azaltabilir. İlave antiinflamatuvar etkilerinden dolayı nikorandilin, "no-reflow"u önlemede, primer PKG'de, verapamilen daha etkili olabileceği düşünülmektedir (40).

Anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında stentleme sonrası koroner akımda yavaşlamanın daha fazla olduğu bildirilmektedir (41). Burada stent yerleştirilmesi ile koroner plağın daha fazla ezilmesi sonucunda plak içi materyalin distale embolize olması ve neticede kan akımında yavaşlamaya neden olduğu ileri sürülmektedir. Akut MI'de predilatasyon sonrası stentleme ile predilatasyon yapılmadan doğrudan stentlemenin karşılaştırıldığı bir çalışmada direk stent ile "no-reflow" sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (42).

Direksiyonel ve rotasyonel atektomi ile daha sık olmak üzere perkütan girişimlerde belli bir sıklıkta "no-reflow"la karşılaşmaktadır. Özellikle dejenere SVG'de trombus yükü fazla olduğu için distal embolizasyon riski daha yüksektir. Distal mikroembolizasyonu azaltan Fitler Wire-Ex, PercuSurge GuardWire device, Angiogard umbrella sistemi gibi distal koruma cihazlarının da miyokard reperfüzyonunu, TIMI kare sayısı, MBG, ST rezolüsyonu, CK düzeyleri ve sol ventrikül sistolik fonksiyonunu olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir (43, 44). Distal koruma cihazları nativ koroner arter lezyonlarında da "no-reflow"u önleyebilmektedir (45).

Koroner girişim sonrası "no-reflow"un devam ettiği durumlarda (özellikle trombus yükü fazla ise) intrakoroner trombolitik ajan uygulanabilir, veya glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri verilebilir. Intrakoroner ürokinaz uygulanan bazı çalışmalarda ürokinazın "no-reflow"u çözmede tek başına faydalı olmadığı görülmüştür (46, 47).

İntraaortik balon pompasının (İABP) koroner perfüzyonu artırması, vazoaaktif maddelerin uzaklaştırılmasına katkıda bulunması ve infarkt sahasını sınırlamasına karşın "no-reflow"u giderdiği gösterilememiştir (2). İskeminin devam ettiği, hipotansiyonun giderilemediği hastalarda İABP kullanılması operasyona geçiş döneminde sistemik ve koroner dolaşıma olumlu katkıda bulunur (2).

Yukarıda bahsi geçen literatürlerin ve kendi klinik pratiğimizin ışığında ülkemiz koşullarında şu önerilerde bulunabiliriz: Kater laboratuvarında "no-reflow"la karşılaşıldığında öncelikle rezidüel darlık, disseksiyon, trombus ve spazm gibi akımı önleyici faktörler dışlanmalıdır. Hipotansiyon var mı bakılmalıdır. Intrakoroner nitrogliserin uygulanması (100-400 mcg, cevaba ve hemodinamiye göre doz arttırılabilir) spazmı çözebilir. Hızlı ve güçlü intrakoroner serum fizyolojik verilmesi mikrovasküler kümelenmeyi çözmeye katkıda bulunabilir. Biz kendi kliniğimizde "no-reflow" gelişen vakalarımızda verapamili çok kullanmaktayız. Intrakoroner verapamil (100-400 mcg-maksimum 1-1.5 mg) veya diltiazem (0.5-2.5 mg- maksimum 5-10 mg) olguların % 65-95'inde "no-reflow"u giderebilir (12, 17, 48, 49). Adenosin çok seyrek kullanılmaktadır (ülkemizde adenosin olmaması, genellikle araştırma amacıyla gelmesi nedeniyle). "No-reflow" sonucunda meydana gelen hipotansiyon intrakoroner kalsiyum antagonisti uygulaması için kontraendikasyon teşkil etmez. Ancak sistemik ve koroner perfüzyonu sağlamak için vazopressor, pozitif inotropik ajanların ve intraaortik balon pompasının kullanılması gerekir. Total oklüzyonlarda ve akut koroner sendromlarda klopidogrel ve glikoprotein IIb/IIIa antagonistlerinin mümkünse işlemden önce başlanması gerektiğini düşünüyoruz. Trombus yüklü lezyonlarda ve dejenere safen ven grefti lezyonlarında distal koruma cihazlarının kullanılması distal mikroembolizasyonu azaltacaktır. Bu imkanın olmadığı durumlarda girişim öncesi profilaktik intrakoroner kalsiyum antagonisti uygulanması da faydalı olabilir.

Sonuç

Reperfüzyon sonrası doku perfüzyonunun gerçekleşmesine engel olan yapısal ve fonksiyonel mikrovasküler değişikliklerle karakterize olan "no-reflow"un mekanizması ve tedavisi hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. "No-reflow"u önlemenin en etkili yolu miyokard iskemisini en kısa sürede gidermek ve etkin anti - iskemik tedaviyi sağlamaktır.

Kaynaklar

1. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in dogs. J Clin Invest 1974; 54: 1496-508.
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, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, et

- al. Temporal evolution and functional outcome of no-reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization. *Heart* 2003; 89: 731-7.
5. L Galiuto. Optimal therapeutic strategies in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathogenic classification. *Heart* 2004; 90: 123-5.
 6. Reffelmann, Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87: 162-8.
 7. Popma JJ, Topol EJ, Hinohara T, Pinkerton CA, Baim DS, King 3rd SB, et al. Abrupt vessel closure after directional coronary atherectomy. The U.S. Directional Atherectomy Investigator Group. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1372 - 9.
 8. Kunichika H, Ben-Yehuda O, Lafitte S, Kunichika N, Peters B, DeMaria AN. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 276-83.
 9. Richard V, Kaeffer N, Tron C, Thuillez C. Ischemic preconditioning protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation* 1994; 89: 1254-61.
 10. Gailuto L, DeMaria AN, del Balzo U, May-Newman K, Flaim SF, Wolf PL et al. Ischemia-reperfusion injury at the microvascular level: treatment by endothelin-a selective antagonist and evaluation by myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2000; 102: 3111-6.
 11. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F et al. ST-segment resolution and infarct related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 299-304.
 12. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, et al. Incidence and treatment of "no-reflow" after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
 13. Vallejo E, Pena-Duque MA, Norono O, Ban Hayashi E, Gaspar J, Villavicencio R et al. The no-reflow phenomenon: its incidence and clinical characteristics in a series of cases. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998; 68: 247-52.
 14. Resnic FS, Wainstein M, Lee MKY, Behrendt D, Wainstein RV, Ohno-Machado L, et al. no reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 42-6.
 15. Safian RD, Niazi KA, Strzelecki M, Lichtenberg A, May MA, Juran N, et al. Detailed angiographic analysis of high-speed mechanical rotational atherectomy in human coronary arteries. *Circulation* 1993; 88: 961-8.
 16. Warth DC, Leon MB, O'Neill WW, Zacca N, Polissar NL, Buchbinder M, et al. Rotational atherectomy multicenter registry: Acute results, complications and 6-month angiographic follow-up in 709 patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 641-8.
 17. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, O'Neill WW, Byrd D, Grines CL, et al. No-reflow after percutaneous coronary intervention: Clinical and angiographic characteristics, treatment and outcome. *Am J Cardiol* 1995; 75: 778-82.
 18. Morishima I, Sone T, Okamura A, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1202-9.
 19. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon. *Circulation* 1996; 93: 223-8.
 20. van't Hof A, Liem A, de Boer M, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 615-9.
 21. Abacı A. Miyokard perfüzyonunun anjiyografik olarak değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2002; 2: 257-63.
 22. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125-30.
 23. L Galiuto. Optimal therapeutic strategies in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathogenic classification. *Heart* 2004; 90: 123-5.
 24. Kloner RA, Dai W. Definition and biology of no-reflow. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 284-6.
 25. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1993-9.
 26. Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994; 89: 2562-9.
 27. Sakuma T, Hayashi Y, Sumi K, Imazu M, Yamakido M. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 890-7.
 28. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765-72.
 29. Reffelmann T, Kloner RA. Is microvascular protection by cariporide and ischemic preconditioning causally linked to myocardial salvage? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1134-41.
 30. Hale SL, Dae MW, Kloner RA. Hypothermia during reperfusion limits "no-reflow" injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 715-22.
 31. Zhao X-Q, Theroux P, Snappinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: angiographic results from the PRISM-PLUS trial (platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). *Circulation* 1999; 100: 1609-15.
 32. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observation from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-43.
 33. Gibson CM, Cohen DJ, Cohen EA, Lui HK, Murphy SA, Marble SJ, et al. Effect of eptifibatid on coronary flow reserve following coronary stent implantation (an ESPRIT substudy). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1293-5.
 34. Grantham JA, Hasdai D, Holmes DR. Antiplatelet therapy with abciximab in percutaneous intervention of thrombus containing bypass grafts. *Circulation* 1998; 98 (suppl I): I-572.
 35. Mak KH, Challapalli R, Eisenberg MJ, Anderson KM, Califf RM, Topol EJ. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on distal embolization during percutaneous revascularization of aorto-coronary saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 1997; 80: 985-8.
 36. Quintana M, Kahan T, Hjendahl P. Pharmacological prevention of reperfusion injury in acute myocardial infarction. A potential role for adenosine as a therapeutic agent. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 159-67.
 37. Rezkalla SH; Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002; 105: 656-62.
 38. Pislaru SV, Barrios L, Stassen T, Jun L, Pislaru C, Van de Werf F. Infarct size, myocardial hemorrhage, and recovery of function after mechanical versus pharmacological reperfusion. Effects of lytic state and occlusion time. *Circulation*. 1997; 96: 659-66.
 39. Tanjiyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Beneficial effects of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1193-9.
 40. Ito H, Tanjiyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 654-60.

41. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, Overlie PA, et al, on behalf of the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Improved short-term outcomes of primary coronary stenting compared to primary balloon angioplasty in acute myocardial infarction at experienced centers: the PAMI study group experience. *J Intervent Cardiol* 1999; 12: 101-8.
42. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Bolognese L, Cerisano G, et al. Direct artery stenting without predilatation and no-reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142: 684-90.
43. Limburno U, Michelli A, De Carlo M, Amoroso G, Rossini R, Palagi C, et al. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty. Safety, feasibility, and impact on myocardial perfusion. *Circulation* 2003; 108: 171-6.
44. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Kuo FY, Yang CH, Chen SM, et al. Transradial application of PercuSurge GuardWire device during primary percutaneous intervention of infarct-related artery with high-burden thrombus formation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 503-11.
45. Karadağ B; Eberli FR, Roffi M. Distal emboli protection intervention in native coronary artery occlusion. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 279-82.
46. Kloner RA, Alker K, Campbell C, Figures G, Eisenhauer A, Hale S. Does tissue-type plasminogen activator have direct beneficial effects on the myocardium independent of its ability to lyse intracoronary thrombi? *Circulation* 1989; 79: 1125-36.
47. Kloner RA, Alker KJ. The effect of streptokinase on intramyocardial hemorrhage, infarct size, and the "no-reflow" phenomenon during coronary reperfusion. *Circulation* 1984; 70: 513-21.
48. Ellis SG, Popma JJ, Buchbinder M, Franco I, Leon MB, Kent KM, et al. Relation of clinical presentation, stenosis morphology, and operator technique to the procedural results of rotational atherectomy and rotational atherectomy-facilitated angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 882- 92.
49. Demir İ, Yılmaz H, Belgi A, Sancaktar O. Treatment of no-reflow phenomenon with intracoronary verapamil after primary stent deployment during myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2001; 3: 213-6.