T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KORONER PERKÜTAN GİRİŞİM SONRASI GELİŞEN NO-REFLOW TEDAVİSİNDE KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE PERFORE EDİLMİŞ BALON ARACILI TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ozan OĞUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KORONER PERKÜTAN GİRİŞİM SONRASI GELİŞEN NO-REFLOW TEDAVİSİNDE KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE PERFORE EDİLMİŞ BALON ARACILI TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ozan OĞUZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Göktuğ ERTEM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecime bilgi, beceri ve tecrübeleriyle katkı sağlayan tüm saygıdeğer hocalarıma, tez sürecimdeki desteklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Göktuğ Ertem'e, kıymetli hocam Prof. Dr. Çağrı Yayla'ya, kardeşim Dr. Ali Can Özkan'a uzman büyüklerimize ve asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji kliniği ekibine çok teşekkür ederim.

Tüm tıp eğitimim boyunca beni sabırla destekleyen babam Orhan Oğuz, annem Taliha Oğuz ve ablam Açelya Oğuz'a sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca tüm sıkıntılarıma ortak olan, desteğini esirgemeyen, kendinden çok beni düşünen sevgili eşim Sedenay Oğuz'a teşekkür ederim.

Dr. Ozan Oğuz

Ankara/2023

ÖZET

Giriş: Kardiyovasküler hastalıklar bütün dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Koroner no-reflow fenomeni, koroner arterlerde belli bir tıkanıklık olmadan beslenen miyokard dokusunda oluşan reperfüzyon hasarıdır. Yayınlanmış veriler, no-reflow gelişen hastalarda, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ölüm insidansında önemli bir artış olduğunu göstermektedir. Biz çalışmamızda no-reflow tedavisinde konvansiyonel tedaviye alternatif olabilecek bir yöntem sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız tek merkezli gözlemsel retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 81 hasta alınmıştır. Hastalara PKG yapılmış ve sonrasında no-reflow gelişen hastalar üç gruba ayrılmıştır. İlk gruba perfore balon aracılı tedavi yapılan 21 hasta, ikinci gruba intrakoroner tirofiban yapılan 35 hasta, üçüncü gruba ise intrakoroner tirofiban-adenozin yapılan 25 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar TIMI akım skorlamasına bakılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastalar arasında TIMI-3 akım PBT grubunda daha yüksek izlendi. Bu durum üçlü testte gösterilirken (P=0,033) ikili testlerin hepsinde geçerli olmamıştır. İkili testler içerisinde PBT ile tirofiban-adenozin grubunda anlamlı fark mevcuttu (P=0,005). Regresyon analizinde tedavi uygulama şekli tekli regresyon analizinde anlamlı fark gösterirken (P=0,02), çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız prediktör olarak saptanmamıştır (P=0,07). Hastalar arasında damar çapı tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı fark izlendi (P=0,009). Damar çapı çok değişkenli regresyon analizinde de anlamlı izlenip bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır (P=0,019). Damar çapı ile TIMI akım arasında negatif korelasyon saptadık.

Sonuç: Çalışmamızın sonucu PBT ile verilen tirofiban, adrenalin ve gliseril trinitrat kombinasyonunun konvansiyonel tedaviye bir alternatif olabileceğidir. Çalışmamızın tek merkezli, retrospektif ve hasta sayısının az olması çalışmamızın eksiklerindendir. Bu konuyla ilgili olarak daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: No-reflow fenomeni, Perfore edilmiş balon, Perkütan koroner girişim

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity worldwide. Coronary no-reflow phenomenon is a reperfusion injury to the myocardial tissue that occurs in the absence of a specific occlusion in the coronary arteries. Published data show a significant increase in the incidence of congestive heart failure, cardiogenic shock and death in patients with no-reflow. In our study, we aimed to present a method that may be an alternative to conventional therapy in the treatment of no-reflow.

Materials and Methods: Our study was a single-center observational retrospective study. The study included 81 patients who met the inclusion criteria. Patients who underwent PCI and subsequently developed no-reflow were divided into three groups. The first group included 21 patients who underwent perforated balloon-mediated therapy, the second group included 35 patients who received intracoronary tirofiban, and the third group included 25 patients who received intracoronary tirofiban and adenosine. These patients were compared based on TIMI flow scoring.

Results: Among the patients, TIMI-3 flow was higher in the PBT group. This was shown in the triple test (P=0.033) but not in all of the dual tests. Among the binary tests, there was a significant difference between PBT and tirofiban and adenosine group (P=0.005). In regression analysis, the type of treatment administration showed a significant difference in univariate regression analysis (P=0.02), but was not found to be an independent predictor in multivariate regression analysis (P=0.07).Vessel diameter showed a significant difference between patients in univariate regression analysis (P=0.009). Vessel diameter was also significant in multivariate regression analysis and was found to be an independent predictor (P=0.019). We found a negative correlation between vessel diameter and TIMI flow.

Conclusion: The conclusion of our study is that the combination of tirofiban, adrenaline and glyceryl trinitrate given with PBT may be an alternative to conventional treatment. The shortcomings of our study are that it was single-center, retrospective and the number of patients was small. More randomized controlled studies are needed on this topic.

Keywords: No-reflow phenomenon, Perforated balloon, Percutaneous coronary intervention

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
İÇİNDEKİLER iv
KISALTMALAR VE SEMBOLLER vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. ATEROSKLEROZ 3
2.1.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi 3
2.1.2 Risk Faktörleri 3
2.1.3 Patofizyoloji 4
2.2. AKUT KORONER SENDROM 8
2.2.1 Epidemiyoloji 8
2.2.2 Tanım ve Sınıflama 9
2.2.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü (STEMI) 12
2.2.4 Tedavi 16
2.2.5. Primer Perkütan Koroner Girişim (PKG) 18
2.2.6 ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom (NSTE-AKS) 19
2.2.7 Reperfüzyon Tedavisinin Değerlendirilmesi 20
2.3. NO-REFLOW FENOMENİ 21
2.3.1 No-reflow Tanımı 21
2.3.2 No-reflow Risk Faktörleri 22
2.3.3 No-Reflow Tedavisi 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 28
3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ 30
4. BULGULAR 31

5. TARTIŞMA 36
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 40
KAYNAKLAR 41
EKLER 54
EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU 54
EK 2. ETİK KURUL ONAYI 57
ÖZGEÇMİŞ 58

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

AHA	American Heart Association
AKS	Akut Koroner Sendrom
BMS	Bair Metal Stent (çıplak metal stent)
BVD	Boyun Venöz Dolgunluğu
CoCr	Kobalt-Krom
CRP	C Reaktif Protein
DES	İlaç Salınımlı Stent
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
E-selektin	Endotelyal selektin
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	Hücreler arası adezyon molekülü-1
KAG	Koroner Anjiografi
LDL	Düşük Dansiteli Protein
LP-a	Lipoprotein-A
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
M-CSF	Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
NSTEMI	ST Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü
PKG	Perkütan Koroner Girişim
P-selektin	Platelet selektin
PtCr	Platin-Kromdan

SES	Sirolimus Salınımlı Stent
STEMI	ST Yükselmeli Miyokard Enfaktüsü
TIMI	Trombolysis in Myocardial Infarction
TUİK	Türkiye istatistik kurum
UA	Kararsız Anjina
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri 4

Tablo 2.2. Plakların Histopatolojik Sınıflandırması 7

Tablo 2.3. Türkiye İstatistik Kurumunun Nedenlere Göre Ölüm Oranları..... 9

Tablo 2.4. Dolaşım Sistemi Hastalarından Ölenlerin Oranı 9

Tablo 2.5. Dördüncü Evrensel Miyokard İnfarktüsü Tanımı..... 11

Tablo 2.6. Göğüs Ağrısı Etyolojisinde Yer Alan Hastalıklar ve Acil Servise Göğüs Ağrısı Şikayetiyle Başvuran Hastalarda Tanı Algoritması 13

Tablo 2.7. Sol Dal Bloğu Yokluğunda EKG'de ST Elevasyonu Kriterleri 13

Tablo 2.8. Sol Dal Bloğu Varlığında Akut MI Tanısı İçin EKG Kriterleri 14

Tablo 2.9. STEMI'de Lokalizasyon Bölgelerine Göre EKG Bulguları 14

Tablo 2.10. Biyobelirteçlerin Yükselme ve Normale Dönme Zamanları 15

Tablo 2.11. Fibrinolitik Kontrendikasyonları 17

Tablo 2.12. Nste-Aks'de Yüksek Riskli Hastalar..... 19

Tablo 2.13. Nste-Aks'de Çok Yüksek Riskli Hastalar 20

Tablo 2.14. Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Sınıflaması 20

Tablo 2.15. Myocardial Blush Grade (MBG) Sınıflaması..... 21

Tablo 4.1. Hastaların bazal karakteristik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması 31

Tablo 4.2. Hastaların anjiyografik karakteristik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması..... 33

Tablo 4.3. TIMI 3 akımı öngördüren parametrelerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi..... 34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Aterosklerotik plak oluşumu 5

Şekil 2.2. Ateroskleroz oluşumu 7

Şekil 2.3. Akut Koroner Sendrom Spektrumu 10

Şekil 2.4. STEMI'de Reperfüzyon Yönetimi 16

Şekil 4.1. TIMI akım ve damar çapı arasındaki ilişkinin gösterilmesi 34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar bütün dünyada ön planda olan mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Dünya'da yılda yaklaşık olarak 17,9 milyon kişi kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamını yitirmektedir (1). Akut koroner sendrom (AKS) hassas plakların yırtılması veya plağın erozyona uğramasından kaynaklanan pıhtılaşma kaskatını ve trombositleri uyararak oluşan akut durumdur (2). Akut koroner sendrom, koroner arterlerin bir kısmının veya tamamının tıkanmasıyla ortaya çıkar. AKS terimi, ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI), ST segment yükselmesi olan akut miyokard infarktüsü (STEMI) ve kararsız anjinadan oluşmaktadır (UA) (3) ve perkütan koroner girişim (PKG) tedavisi çoğu hastada tedavinin temelini oluşturmaktadır (4). Teknolojinin gelişmesiyle beraber PKG daha başarılı hale gelmiştir. Fakat işleme bağlı komplikasyonlar izlenebilmektedir (5).

PKG sırasında gelişen ve prognozu kötü etkileyen komplikasyonlardan biri de no-reflow fenomenidir (6). Anjiografik olarak mekanik bir tıkanıklık olmadan belli bir miyokard dokusunun yetersiz perfüze olmasına No-reflow fenomeni denir (7). Akut koroner sendrom ile başvuran ve PKG yapılmış hastalarda, işlem sırasında %20'nin üzerinde no-reflow gelişebilmektedir. Hastaya elektif işlem yapılıyorsa eğer bu oran %2'nin altında seyretmektedir (8). No-reflow fenomeni için risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir; hastanın st elevasyonlu miyokard enfarktüsü geçirmesi, gecikmiş revaskülarizasyon, safen ven greftlerine müdahale etmek, lezyonun sol ön inen arterde (LAD) olması, yüksek trombüs yükü, balonun yüksek basınçta şişirilmesi ve aterektomi için cihazların kullanılmasıdır (9). Ayrıca no-reflow fenomeni iskeminin süresinin uzaması, CHA2DS2-VASc skoru, hemodinaminin stabil olmaması, yüksek lipid seviyesi ve yaşın ileri olmasıyla da ilişkilidir(10).

Kılavuzda no-reflow fenomenin tedavisiyle ilgili olarak net bilgi yoktur. Fakat no-reflow fenomeninin tedavisi için konvansiyonel olarak çeşitli farmakolojik yöntemler intrakoroner olarak uygulanmaktadır, fakat bu yöntemler için yeterli klinik çalışma ve kanıt düzeyi sağlanamamıştır. Bunlar adenozin, glikoprotein (GP) 2B/3A inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, Beta (B)-2 reseptör agonistleri,

fibrinolitik ajanlardır(11). Daha önce yapılmış çalışmalarda intrakoroner perfore edilmiş balon aracılı olarak adenozin uygulanmıştır (12). Bizim çalışmamızda intrakoroner perfore edilmiş balon içerisinden adrenalin, glesiril trinitrat ve GP 2B/3A inhibitörlerinin kullanılarak konvansiyonel tedaviyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu bağlamda no-reflow tedavisinin daha çok anlaşılması, tedavi ve komplikasyonlarının daha iyi yönetilmesi sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

2.1.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi

Ateroskleroz, orta ve büyük lümenli arterlerin intima tabakasında oluşan aterom plaklarıyla seyreden durumdur. Endotel disfonksiyonu aterosklerozdaki kaskatı başlatan temel faktördür.

Ateroskleroz gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde neden olduğu hastalıklarla en önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri sıklığı taraması (TEKHARF) verileri koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı 55-64 yaş grubunda %17 dolayına, 45-54 yaş grubunda %6, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 düzeyinde izlenmektedir. 1990 yılına göre bu prevalanslar 50 yaş üstünde %80 oranında daha fazladır. TEKHARF'in verileri ülkemizdeki ölümlerin %10'u da serebrovasküler hastalıklara, %42'si koroner kalp hastalığına bağlı olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda ülkemizdeki ölümlerin yaklaşık yarısı ateroskleroza bağlı gelişmektedir (13). Aterom plaklarının fibröz yapısı zamanla artmaya başlar. Bu oluşan plaklar arter lümeninde yer edinerek iskemiye sebep olur. İskemi yaratmayan bazı aterom plakları da rüptür ile trombüs oluşmasına neden olarak daha akut hadiseler oluşturur. Koroner arterdeki iskemi kronik koroner sendromlara veya miyokard enfarktüsüne veya serebral damarlardaki iskemi geçici iskemik ataklara ve iskemik inmeye yol açabilirken, periferdeki damarlarda oluşan iskemi periferik arter hastalıklarına yol açar (14).

2.1.2 Risk Faktörleri

Ateroskleroz için risk faktörleri temel olarak çevresel ve genetik olarak ikiye ayrılabilir. Bu risk faktörleri **Tablo 2.1'de** gösterilmiştir

Tablo 2.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Yaş	Sigara Kullanımı
Cinsiyet	Hipertansiyon
Aile Öyküsü	Hiperlipidemi
Etnik köken	Diyabetes Mellitus
Genetik varyasyonlar	Obezite
	Mental stres
	Sedanter yaşam

Ayrıca bu risk faktörleri yanında lipoprotein-a (Lp(a)), fibrinojen, homosistein, C-reaktif protein (CRP), myeloperoksidaz ve bazı gen mutasyonları sayılabilir. Bu risk faktörleri arasında hareketsiz yaşam, beslenme tarzı ve kirli hava dolayısıyla oluşan ateroskleroz gittikçe artmaktadır (14).

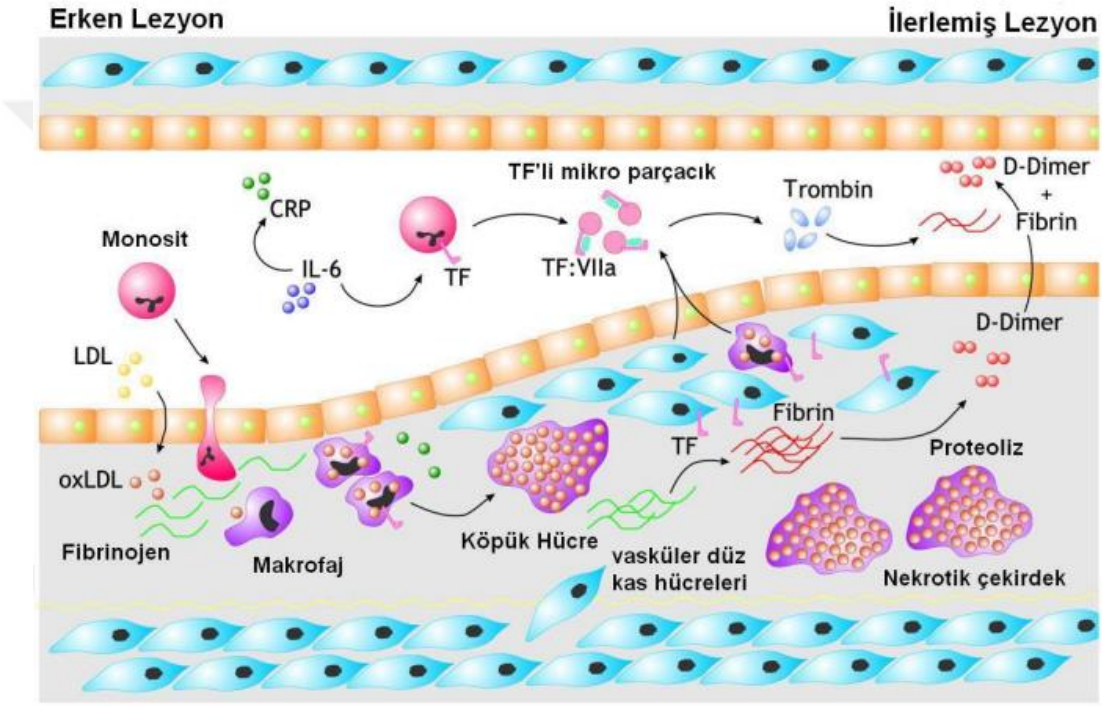
2.1.3 Patofizyoloji

Aterosklerozun patogenezinde ana etmen endotel disfonksiyonudur. Risk faktörleri endotelin yapısını bozar ve sonrasında endotelin seçici geçirgenliği azalmaya başlar. Hasarsız endotelde antitrombotik ve tromboz süreci bir dengede ilerler. Hasarlı endotelde bu denge tromboz tarafına kayar. Ve endotelden sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri ve büyüme faktörleri salgılanmaya başlar(15) . Hiperlipidemi ile birlikte düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve doymuş yağlar endotelin intima tabakasında artarak yerleşmeye başlar. Artan lipoproteinler farklı proteoglikanlarla birleşerek intimada okside olmaya başlarlar. Bu oluşan okside LDL'ler makrofajlar tarafından fagosite edilerek, daha fazla sitokin kemokin ve büyüme faktörlerinin oluşmasını sağlar (16)(13).

Uyarılmış endotel hücreleri Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), p-selektin, e-selektin ile diğer

lökositlerin bölgeye göç etmesine neden olur. Ve diğer salgılanan sitokinlerle adezyon daha güçlü hale gelir.

Sonrasında oluşan intimaya göç kemotaktanlarla sağlanır. En fazla uyarı monosit kemotaktik protein (MCP)-1 ve LDL'nin okside olmuş haliyle gerçekleşir. Sonuç olarak salınan sitokinler kemokinler, MCP-1 ve oksidasyona uğramış LDL lökositlerin endotele güçlü bağlanmasına neden olur (17-19). **Şekil 2.1'de** aterosklerotik plak oluşumu gösterilmiştir (20).



Şekil 2.1. Aterosklerotik plak oluşumu

Endotel disfonksiyonu sonrasında oluşan kaskat plak oluşumuna neden olur. Plak oluşurken esas kilit hücreler intimada makrofaja dönüşen monositlerdir. Bu migrasyonda ise esas rolü M-CSF (monosit- koloni stimüle edici faktör) oynar. Oksidasyona uğramış kolesterolü makrofaj fagosite eder ve sonrasında köpük hücresine dönüşür. Köpük hücresi oluşumu inflamasyonu artırır ve yağlı çizgilenmeler oluşmaya başlar (18).

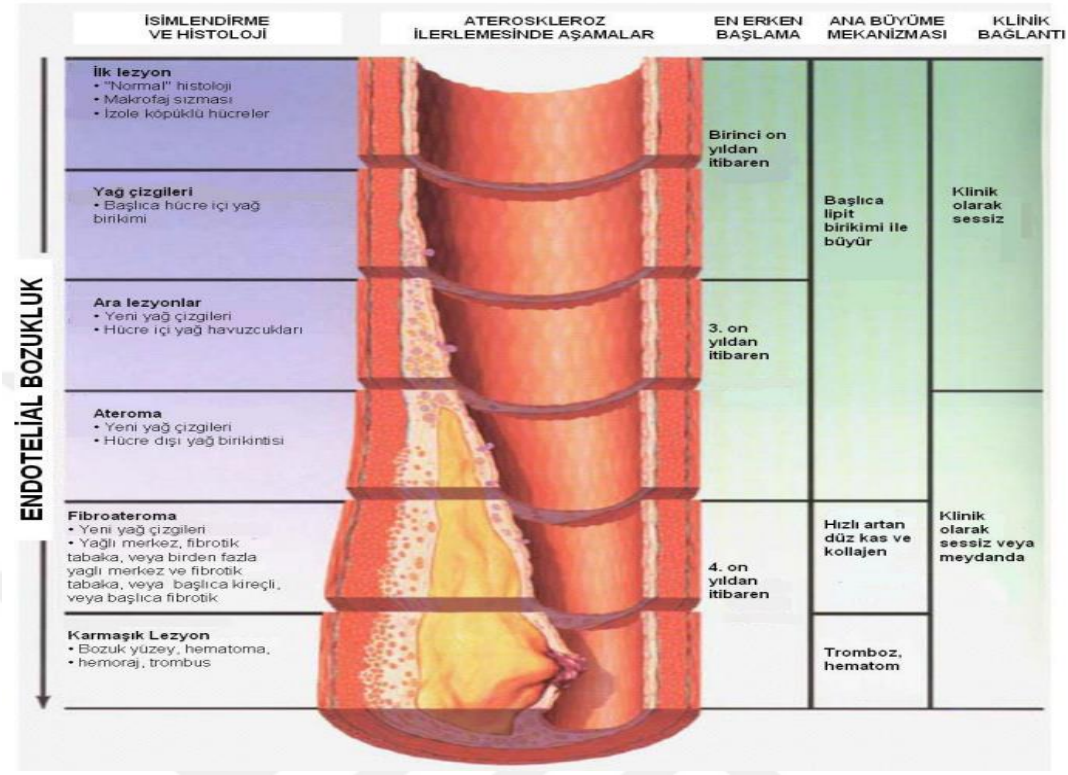
Aterosklerozla oluşan damar duvarındaki kalınlaşma difüzyonla beslenmek için olan süreyi ve geçişi uzatır. Bozulan difüzyonla beraber büyüme faktörleri salınır. Bu

faktörlerle beraber neovaskülarizasyon oluşmaya başlar. Yeni oluşmuş bu damarlar daha hassas, kanama ihtimali yüksek olan damarlardır. Buna plak neovaskülarizasyonu denir. Yeni oluşan damarlarla plaklar daha çok gelişir ve rüptür oluşma riski artar. Hızlı ilerleyen ateroskleroz düz kas hücrelerinin apoptozuna neden olur. Böylece ekstraselüler matriks azalmaya başlar. Bu nedenlerle plağın stabilizasyonu azalır ve fibröz kapsül zayıflar. Plaklar erozyona ve yırtılmaya açık hale gelir. Fibröz kapsül yapısı itibariyle stabildir. Bir yandan lökositler tarafından salgılanan proteazlar nedeniyle yıkım devam ederken bir taraftan düz kas hücreleri tarafından kolajen üretilir (17-20).

Hassas plaklarda;

- Metalloproteinaz aktivitesi yüksek,
- Fibröz kapsül ince,
- İnflamatuar hücreler fazla,
- Kolesterol içeriğiyoğundur.

Böyle oluşan plakların rüptür olma riski fazladır ve rüptür olunca ismi komplike plak olur. **Şekil 2.2'de** bu süreç gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Ateroskleroz oluşumu

American Heart Association (AHA) ateroskleroz gelişimini beşe ayırmıştır. Histopatolojik olarak plakların içeriğine göre altı sınıfta incelenir (**Tablo 2.2**).

Tablo 2.2. Plakların Histopatolojik Sınıflandırması

Tip-I	En erken lezyon; izole lipid birikimi ve seyrek köpük hücreleri Doğumdan itibaren bebeklerin %45'inde vardır. Çocukluğun ilk yıllarında azalıp 10 yaş civarında tekrar artmaya başlar.
Tip-II	Yağlı çizgilenmeler; çok sayıda köpük hücresi
Tip-III	Preaterom; ekstraselüler lipid depozitleri mevcuttur. Gelecekteki klinik hastalığın göstergesidir.
Tip-IV	Aterom; büyük lipid çekirdek, fibröz kep tam oluşmamıştır.
Tip-V Va: Vb: Vc	 Fibroaterom; olgunlaşmış aterom yapısı Kalsifiye aterom yapısı Fibrotik aterom.
Tip-VI	Komplike plaklar; trombotik deposit, kanama içerir. Plak rüptürü/erozyonu ile gelişir.

Faz 1 (Erken Faz): Tip I-III tip plakları içerir. Lezyonlar yeni gelişmektedir.

Faz 2 (İleri Faz): Tip IV-Va tip plakları içerir. Plak tam olarak oluşmuştur. Ateroskleroz damar duvarında anlamlı daralmaya yol açmaz. İnflamasyona bağlı olarak rüptüre olabilirler.

Faz 3 (Komplike Faz): Tip VI tip plakları içerir. Tam daralmaya neden olmayan trombüs mevcuttur. Bu dönemde akut koroner sendrom gelişmesi nadirdir. Asemptomatik olarak rüptür sonrasında iyileşme dönemleri gözlenir. Sonrasında plak hızlıca gelişir.

Faz 4 (Tromboze Faz): Komplike tip VI tip plakları içerir. Akut koroner sendromlar bu dönem de oluşmaktadır. Eğer rüptürler asemptomatik olursa faz 5'e ilerleyebilir. Bu dönemde trombüs lümeni tam olarak tıkamıştır ya da subtotal tıkayıcı trombüs mevcuttur.

Faz 5 (Kronik Total Oklüzyon): Tip Vb-Vc tip lezyonları içerir. Kalsifik veya fibrotik lezyonlardan ortaya çıkar. Bu evre aterotrombozun son evresi olmaktadır. Kronik total oklüzyonları oluşturur.

2.2. AKUT KORONER SENDROM

2.2.1 Epidemiyoloji

Avrupa'da 65 yaş üstü kadın ve 45 yaş üstü erkeklerde en sık ölüm nedeni aterosklerotik kalp hastalığıdır. Acil servise göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran hastaların yaklaşık %15-25'i akut koroner sendrom tanısı alır (21, 22). Ülkemizde ise en sık ölüm nedeni dolaşım sistemi hastalıklarıdır. Dolaşım sistemi hastalıkları içerisindeki en sık neden ise iskemik kalp hastalıklarıdır. 2020 ve 2021 Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından paylaşılan bilgiler **Tablo 2.3 ve 2.4'te** verilmiştir.

Tablo 2.3. Türkiye İstatistik Kurumunun Nedenlere Göre Ölüm Oranları

Ölüm Nedenleri	2020	2021
Dolaşım sistemi hastalıkları	%36	%33,4
Benign ve malign neoplazi	%15,7	%14
Solunum sistemi hastalıkları	%15,8	%13,4
COVİD-19	%4,4	%11,5
Endokrin, beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıkları	%4,6	%4,2
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	%4,0	%3,3
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler	%3,5	%3,1
Diğer	%12,1	%11,7
Bilinmeyen	%3,9	%5,4

TÜİK resmi internet sitesinden uyarlanmıştır

Tablo 2.4. Dolaşım Sistemi Hastalarından Ölenlerin Oranı

Ölüm Nedenleri	2020	2021
İskemik Kalp Hastaları	%41,5	%41,8
Diğer Kalp Hastalıkları	%23,8	%23,3
Serebro-vasküler hastalıkları	%19,6	%18,9
Hipertansif hastalıklar	%10,8	%10,9
Diğer	%4,3	%5,0

TÜİK resmi internet sitesinden uyarlanmıştır

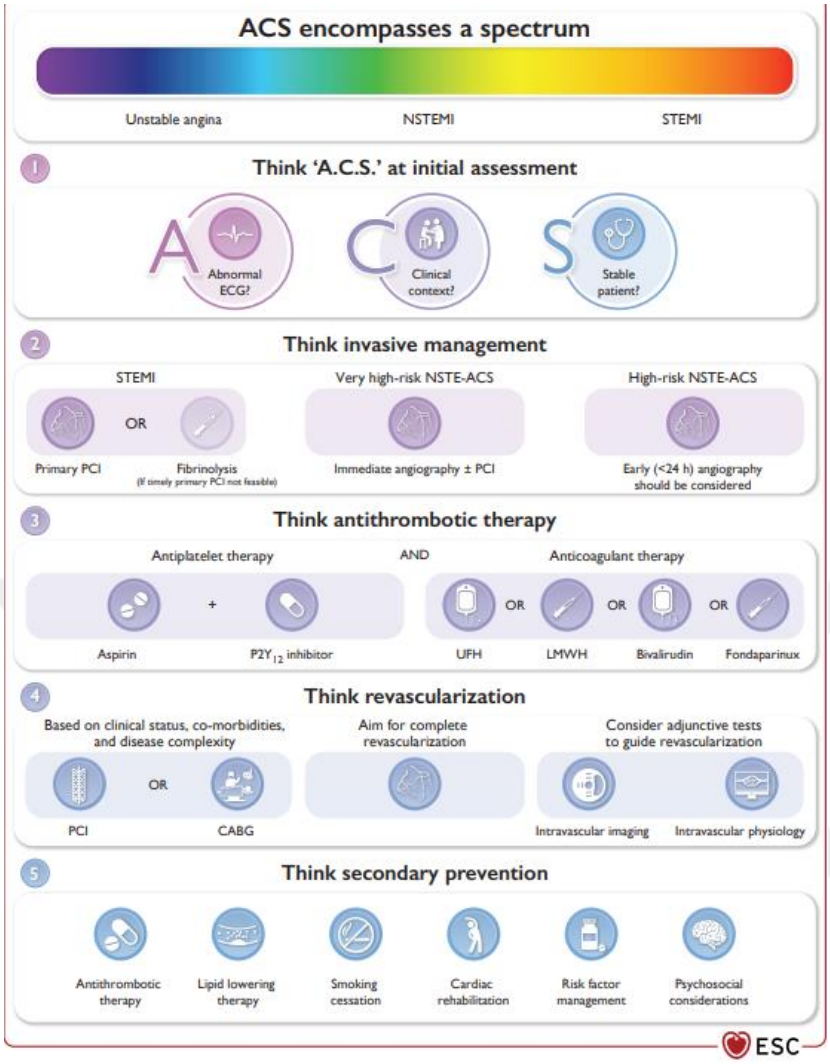
2.2.2 Tanım ve Sınıflama

Akut koroner sendrom, iskemik kalp hastalığının aniden ortaya çıkmasıyla oluşan klinik tablodur. 3 şekilde karşımıza çıkabilmektedir (**Şekil 2.3**).

1. Unstable (kararsız) anjina pektoris (USAP)

2. ST yükselmesiz miyokart infarktüsü (NSTEMI)

3. ST yükselmeli miyokart infarktüsü (STEMI)



ESC 2023 akut koroner sendrom kılavuzundan alıntıdır

Şekil 2.3. Akut Koroner Sendrom Spektrumu

Miyokard enfarktüsü (MI) tanısı; ESC 2018 kılavuzunda dördüncü evrensel miyokard infarktüsü tanımıyla karşımıza çıkmaktadır (**Tablo 2.5**)

Tablo 2.5. Dördüncü Evrensel Miyokard İnfarktüsü Tanımı

Evrensel Miyokardiyal Hasarlanma ve Miyokardiyal Enfarktüsü Tanımı

Miyokardiyal Hasarlanma Kriterleri

Miyokardiyal hasarlanma terimi kardiyak troponin değerinin 99.persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması olarak tanımlanır. Troponin değerinde düşme veya artma olması ise hasarın akut olduğunu gösterir.

Akut Miyokart Enfarktüsü Tanımı (Tip 1-2-3 MI)

Akut miyokart enfarktüsü tanımı miyokardiyal hasar ile birlikte troponin değerinin yükselmesi veya düşmesi ve miyokardiyal iskeminin kanıtları olarak aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi olarak tanımlanır:

- Miyokardiyal iskemi semptomları
- Yeni iskemik EKG değişiklikleri
- Patolojik Q dalgası gelişimi
- Görüntüleme ile yeni viable miyokardiyum kaybı ya da yeni gelişen iskemi ile uyumlu duvar hareket kusurunun bulunması
- Anjiyografi veya otopside koroner trombüsün gösterilmesi (tip-2 ve tip-3 MI için geçerli değil)

Postmortem incelemedeki miyokardı besleyen akut koroner atero-tromboz Tip-1 MI kriteridir.
Miyokart oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki atero-tromboza bağlı olmayan dengesizlik Tip-2 MI kriteridir.
Miyokardiyal iskemiyi düşündüren semptomları olan ve EKG'de yeni iskemik değişiklikleri bulunan kardiyak troponin henüz sonuçlanmamış hastalarda gelişen ölüm Tip-3 MI kriteridir.

Koroner Prosedürle İlişkili MI Kriterleri (Tip-4 Ve Tip-5 MI)

Perkütan koroner girişim (PKG) ile ilişkili MI: Tip-4a MI
Koroner arter bypass greftleme (KABG) ile ilişkili MI: Tip-5 MI
İndeks işlemden 48 saat sonra troponin değerinde PKG ilişkili Tip-4a MI için >5 kat artış ve KABG ilişkili Tip-5 MI için >10 kat artış olması ile belirlenir. İşlem öncesi bazal troponin değeri yüksek hastalarda %20 den fazla bir değişiklik göstermesi anlamlıdır. Bu ikinci durumda işlem sonrası değer ÜRS değerinin 5 katından mutlak fazla olmasıdır. Ek olarak aşağıdakilerden birinin bulunması gerekir

- Yeni iskemik EKG değişiklikleri (sadece Tip-4a MI kriteridir)
- Patolojik Q dalgası gelişimi
- Görüntüleme ile iskemik etiyolojiyi açıklayan yeni viable miyokardiyum kaybı
- Anjiyografik olarak major epikardiyal koroner arterlerde veya greftlerde oklüzyon, yan dalı tıkayan trombüs, kollateral akımının bozulması, distal embolizasyon veya diseksiyonun gösterilmesi

Yeni gelişen patolojik Q dalgası mevcut ise, revaskülarize edilmiş Tip-4a ve Tip-5 MI hastalarında troponin yükselme eşiği daha az tutulmalıdır.
Tip-4 MI'ın diğer tipleri Tip-4b stent trombozu ve Tip-4c stent restenozu Tip-1 MI kriterlerine göredir.
Postmortem incelemede trombüs gösterilmesi Tip-4a MI, stent ile ilişkili ise Tip-4b MI olarak sınıflanır.

Sessiz veya tanınmayan Miyokart enfarktüsü kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden birisinin olması gerekir:

- İskemik olmayan nedenlerin varlığında semptom olsun ya da olmasın anormal Q dalgası gelişimi
- Görüntüleme ile iskemik etiyolojiyi açıklayan viable miyokart kaybı
- Daha önceki geçirilmiş MI'ın patoanatomik bulguları

Tip 1 MI: Plak erozyonu, rüptürü veya diseksiyonu ile oluşan miyokardın nekrozunu içerir.

Tip 2 MI: Miyokartta koroner arter hastalığı haricinde oluşan oksijen sunum dengesini bozarak oluşan miyokard nekrozlarını içermektedir. Taşikardi ve bradikardiler, koronerlerde emboli veya spazm, akciğer patolojileri, akut kanamalar, hipotansiyon vb. olayların sonucunda ortaya çıkar.

Tip 3 MI: Hastadan kan örneği alamadan veya hastanın kardiyak belirteçlerde yükselmeden önce kardiyak iskemi semptomlarıyla beraber, yeni gelişen sol dal bloğu veya iskemik yeni olan EKG değişiklikleri beraber oluşan ani kardiyak ölümdür.

Tip 4a MI: Miyokart infarktüsünün perkütan koroner girişim (PKG) ile ilişkili oluşmasıdır. Hastanın başlangıçta troponin değeri yüksekse %20'den fazla yükselmesi veya troponin bazal değeri normal olan hastalarda PKG den sonra troponin değerinin beş katından daha fazla artması olarak tanımlanmıştır.

Tip 4b MI: Miyokard infarktüsünün stent trombozuyla oluşmasıdır. Bu MI tipinde tanı anjiografi veya otopsiyle konulur. Bununla beraber troponin değerinde artış olmalıdır.

Tip 4c MI: Miyokard infarktüsünün restenozla oluşmasıdır. Troponin değerinde anlamlı azalma veya artmayla beraber sorumlu lezyonda oluşan difüz ya da fokal daralmadır.

Tip 5 MI: Miyokard infarktüsünün koroner arter by-passla ilişkili olan türüdür. Troponin değerinin başlangıçta normalken by-pass sonrasında 10 katından fazla artmasıyla tanı konmaktadır.

2.2.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü (STEMI)

Her yıl 785.000 Amerikalı yeni bir koroner olay geçirmekte ve 475.000'i tekrarlayan koroner olay yaşamaktadır. Elektrokardiyografi (EKG) bulguları ile ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) tanısı, bu hastaların triyajı, hızlı müdahalesi ve prognozunun belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (23). 12 derivasyonlu EKG, göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda klinik karar vermenin temel taşı olmaya devam etmektedir ve STEMI değerlendirmesinde temel tanı aracıdır.

EKG yalnızca STEMI'nin varlığı hakkında değil, aynı zamanda iskemi ve hasarın yeri ve kapsamı hakkında da bilgi sağlar.

Akut koroner sendrom hastaları daha çok acil serviste karşımıza çıkmaktadır Ayırıcı tanıda birçok durum akılda bulundurulmalıdır. **Tablo 2.6'da** göğüs ağrısı etyolojisinde yer alan hastalıklar gösterilmiştir (24).

Tablo 2.6. Göğüs Ağrısı Etyolojisinde Yer Alan Hastalıklar ve Acil Servise Göğüs Ağrısı Şikayetiyle Başvuran Hastalarda Tanı Algoritması

Kalp	Akciğer	Göğüs Duvarı	Aort	Özofagus	Üst Batın
Miyokard İnfarktüsü	Pnömoni	Konstrokondrit	Diseksiyon	Özofajit	Biliyer kolik
Kardiyomiyopati	Pulmoner emboli	Kot kırığı	Anevrizma	Özofagus rüptürü	Peptik ülser
Kardiyak tamponad	Tansiyon pnömotoraks	Artrit		Özofagial spazm	Pankreatit
USAP	Mediastinit	Kas Spazmı			Gastroözofagial reflü
Koroner spazm	Plörit				
Kalp Kapak Hastalıkları	Tümör				

STEMI tanısı için hızlıca bir EKG çekilmelidir. EKG' de oluşan bulgular sol dal bloğu olup olmamasına göre değişkenlik gösterir. Sol dal bloğu mevcutsa hastada Sgarbossa kriterleri kullanılmalıdır (25). **Tablo 2.7** ve **Tablo 2.8**'de ST elevasyonu kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Sol Dal Bloğu Yokluğunda EKG'de ST Elevasyonu Kriterleri

Birbirini takip eden iki derivasyonda ≥1 mm ST elevasyonu (V2-V3 derivasyonları hariç)
V2-V3 derivasyonları için; • 40 yaş altındaki erkeklerde ≥2,5 mm ST elevasyonu • 40 yaş ve üzerindeki erkeklerde ≥2 mm ST elevasyonu • Kadınlarda 1,5 mm ST elevasyonu

Tablo 2.8. Sol Dal Bloğu Varlığında Akut MI Tanısı İçin EKG Kriterleri

Kriterler	**Puan***
QRS ile aynı yönlü ≥1 mm ST elevasyonu	5
V1-V3 derivasyonlarında ≥1 mm ST depresyonu	3
QRS ters yönünde ≥5 mm ST segment elevasyonu	2

*Toplam 3 ve üzeri puanda %90 özgüllük ve %88 pozitif prediktif değere sahiptir

STEMI'de EKG bulguları infarktüsün lokalizasyonuna göre de bilgi verir (**Tablo 2.9**).

Tablo 2.9. STEMI'de Lokalizasyon Bölgelerine Göre EKG Bulguları

İnfarktüs Lokalizasyonu	**Primer EKG Değişikliği Oluşan Derivasyonlar**
Anterior	V3-V4
Septal	V1-V2
Anteroseptal	V1-V4
Lateral	D1-aVL+V6
Yüksek Lateral	D1-aVL
Anterolateral	D1-aVL+V3-V6
Yaygın Anterior	D1-aVL+V1-V6
İnferior	D2-D3-aVF
İnferolateral	D2-D3-aVF+V5-V6+ D1-aVL
İnferoseptal	D2-D3-aVF+V1-V3
Anteroinferior (Apikal)	D2-D3-aVF+V1-V4
Sağ	V3R, V4R
Posterior	V7, V8, V9

STEMI'de fizik muayene sıklıkla normaldir. Fakat iskemik olmayan diğer hastalıkların ayırıcı tanısı için önemlidir. İnfarktüsle beraber gelişecek komplikasyonların tanısı tedavi planlamasında önemlidir. Hasta genelde acil servise

başvuru yapmıştır. Ölüm korkusunun eşlik ettiği ajitasyon ve anksiyete mevcuttur. Hastada olan infarktüs anterior duvardaysa sol ventrikül yetmezliği eşlik edebilir ve akciğerde ince ral duyulur. Miyokard infarktüsü eğer sağ ventrikülde nekroza yol açarsa, ciddi hipotansiyon ve boyun venöz dolgunluğu (BVD) izlenebilir. Akciğerler de ral yoktur. Buna Cushing üçlemesi denir. Hastada kalp yetmezliği oluşmuşsa oskültasyon ile S3 kalp sesi duyulabilir. Mekanik komplikasyonlarda ise hastanın bazal muayenesinde olmayıp sonrasında klinik bozulmayla yeni kalp üfürümü duyulur. Hastaları klinik olarak değerlendirip prognozunu öngörmede ve hemodinamik değerlendirme için Killip sınıflaması kullanılır

Killip 1: Hastada kalp yetmezliği bulguları yoktur. Mortalite %6 civarı olup prognozları selimdir.

Killip 2: Hastada hafif orta kalp yetmezliği bulguları mevcuttur. Akciğerde orta zona kadar ral mevcuttur ve mortalite %15'tir.

Killip 3: Hasta akciğer ödemindedir. Hastalarda prognoz genel olarak iyi değildir ve mortalite %38'dir.

Killip 4: Hasta şok durumundadır. Prognoz kötüdür. Mortalite %80 civarındadır.

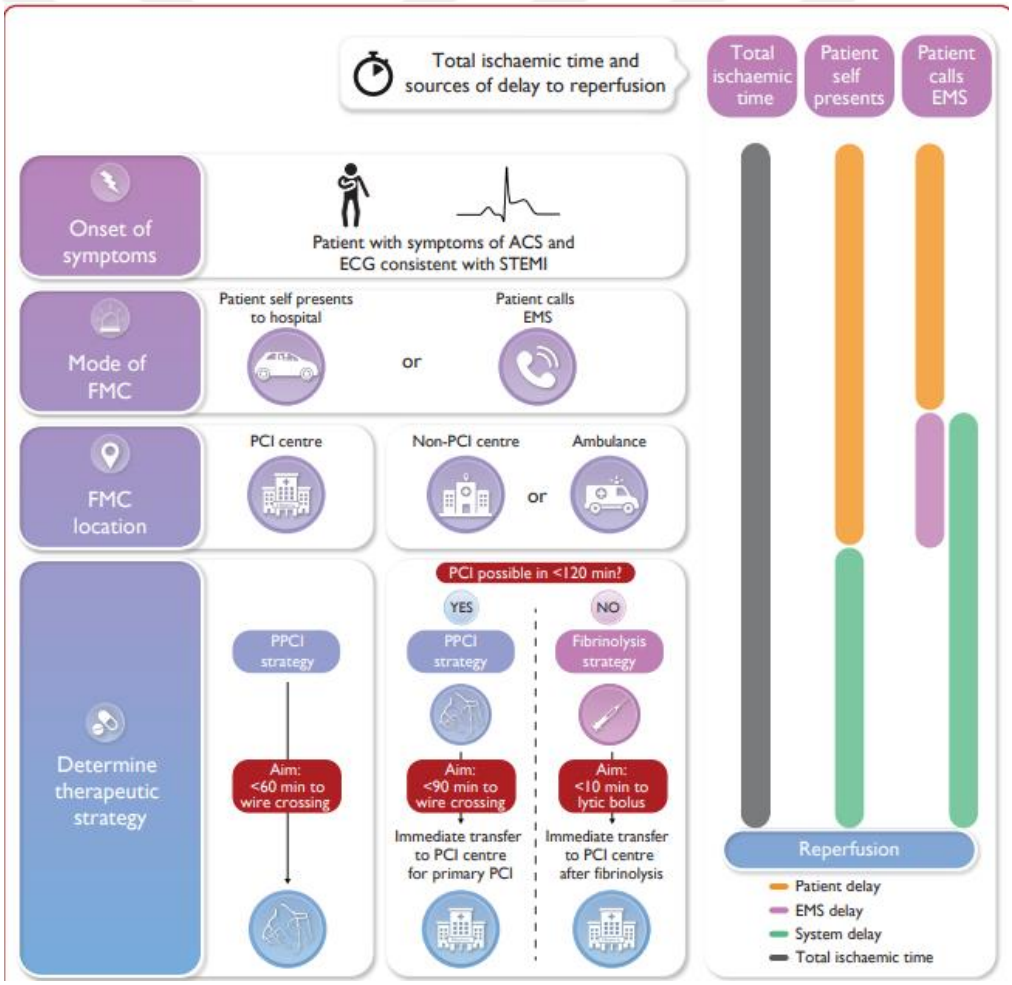
Ne kadar tanı EKG bulguları ile konulsa da biyobelirteçlerin yüksekliği de söz konusudur (26). **Tablo 2.10'da** biyobelirteçler gösterilmiştir (26).

Tablo 2.10. Biyobelirteçlerin Yükselme ve Normale Dönme Zamanları

Belirteç	**İlk yükseliş için zaman aralığı (saat)**	**Pik artış için ortalama zaman (reperfüzyon yokken) (saat)**	**Normale dönme saati**
CK-MB	3-12	24	48-72 saat
Troponin-I	3-12	24	5-10 gün
Troponin-T	3-12	12-48	5-14 gün
Miyoglobin	1-4	12	24 saat
Laktat Dehidrogenaz	10	24-48	10-14 gün

2.2.4 Tedavi

Tanısı konulan STEMI hastalarında hızlıca tedavi stratejisi belirlenmelidir. Amaç tıkanan damarın hızlıca açılmasını sağlayarak verilen zararı en aza indirmek ve kan akımını yeniden sağlamaktır. Bunun için tedavi yöntemleri: fibrinolitik tedavi, primer perkütan girişim ya da cerrahidir. STEMI tanısı olan hastalarda PKG stratejisi tercih edilen reperfüzyon yöntemidir. EKG'ye dayalı tanının 120. Dakikasına kadar gerçekleştirilebilmesi koşuluyla strateji, öncelikle PKG olmalıdır. Randomize kontrollü çalışmalar bize göstermiştir ki, tedaviye gecikme benzer ise, PKG fibrinolizden mortalite, reinfarktüs ve inmede daha üstündür (27, 28). **Şekil 2.4'te** reperfüzyon yönetimi gösterilmiştir.



ESC 2023 akut koroner sendromlar kılavuzundan alıntıdır

Şekil 2.4. STEMI'de Reperfüzyon Yönetimi

STEMI hastalarında ‘’ESC 2023 AKS kılavuzu’’ önerisi doğrultusunda iskemik bulguların ortaya çıkışından 48. saate kadar sınıf lla öneri ile hastalar PKG açısından değerlendirilmelidir. Hastanın iskemik semptomları yoksa 48. saatten sonra rutin PKG önerilmemektedir. Daha geç başvuran hastalarda ise hastanın kronik koroner sendrom kılavuzundaki gibi değerlendirilmesini önerilir. Hastaların tanısı konulduktan sonra PKG yapılan merkeze 120 dakikadan daha kısa sürede gönderilmelidir. Süre daha uzun olacaksa fibrinolitik tedavi planlanmalı ve STEMI tanısı konulduktan sonra 10 dakika içinde tedavi başlanmalıdır. Bu tedaviyi vermeden önce hastada olası kontrendikasyonlar dikkatle incelenmelidir. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları **Tablo 2.11’de** verilmiştir.

Tablo 2.11. Fibrinolitik Kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar
Daha önceden oluşan sebebi bilinmeyen inme öyküsü ve intrakraniyal kanama
Son altı ay içerisinde iskemik inme hikayesi
Santral sinir sistemi arteriovenöz malformasyonu veya neoplazmı
Son bir ay içerisinde majör travma, cerrahi ve kafa travması
Son bir ay içerisinde gastrointestinal kanama
Menstrüasyon dışında aktif kanama olması
Aort diseksiyonu
Son 24 saat içinde baskı yapılamayacak ponksiyon öyküsü (karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)
Rölatif Kontrendikasyonlar
Son altı ay içerisinde geçici iskemik atak
Oral antikoagülan tedavi alması
Gebelik veya postpartum ilk bir hafta içerisinde bulunması
Dirençli hipertansiyon (Sistolik kan basıncı>180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı>110 mmHg)
İleri karaciğer yetmezliği
Enfektif endokardit
Aktif peptik ülser olması
Uzamış veya travmatik resüsitasyon hikayesi

2.2.5. Primer Perkütan Koroner Girişim (PKG)

Koroner arter hastalığının tedavisinde ilk dönüm noktası, 1977 yılında Andreas Grüntzig tarafından gerçekleştirilen Balon anjiyoplastinin tanıtılmasıyla elde edilmiştir. Ancak bu tekniğin iki önemli dezavantajı vardı: İşlemden hemen sonra hastaların %5-10'unda damarın yeniden eski haline dönmesinin yani recoilin neden olduğu tromboz, ardından buna bağlı akut oklüzyon meydana gelmiş ve hastaların %30'unda ilk altı ay içinde restenoz ile birlikte neointimal proliferasyon gelişmiştir. Recoille mücadele etmek amacıyla Sigwart ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen öncü çalışma, balon anjiyoplastiyi takiben ilk kendiliğinden genişleyen çıplak metal stenti (BMS) geliştirmiş ve implante etmiştir. 1987 yılında BMS, ABD'de gıda ve ilaç idaresi (FDA) onaylı ilk stent olmuştur (29). Bu yeni teknoloji erken recoili azaltmasına rağmen, iki önemli sorunu da beraberinde getirmiştir: stent trombozu ve stent içi restenoz (ISR) (30). Prosedürle ilişkili potansiyel olarak ciddi komplikasyonlara rağmen, 1993 yılında BMS implantasyonlarının tek başına balon anjiyoplastiden üstün olduğunu gösteren STRESS ve BENESTENT gibi iki dönüm noktası niteliğindeki çalışmanın sonuçlarının yayınlanmasının ardından BMS implantasyonu standart tedavi haline geldi (31). Ancak, takip çalışmaları neointimal proliferasyona bağlı stent içi restenozun hala %20-30 oranında devam ettiğini ortaya koymuştur (32).

1999 yılında Edwardo Sousa ilk sirolimus salınımlı stenti (SES) implante etmiştir. Bunu takip eden birkaç randomize kontrollü çalışma (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS ve ISAR-DESIRE) SES'in ISR'yi azaltmada ve hedef lezyon revaskülarizasyon başarısında BMS'den üstün olduğunu ortaya koydu (33-36).FDA 2003 yılında SES, CYPHER ve kısa bir süre sonra da paklitaksel salınımlı stent (PES), TAXUS'u onayladı. Ancak takip çalışmaları, ilaç salınımlı stent (DES) takılan hastaların, BMS ile karşılaştırıldığında geç stent trombozu nedeniyle miyokard enfarktüsü ve ölüm gibi geç klinik olaylar gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (37, 38). Bu yıkıcı komplikasyon, uzun süreli ikili anti-platelet tedavi rejimlerinin kullanılmasını zorunlu kılmıştır. Gelişen teknolojiyle birlikte inflamasyonun daha iyi baskılanıp stent trombozu ve restenozları azaltmak amacıyla ikinci nesil DES'ler üretilmeye başlandı. Stent trombozu insidansı ile ilgili güvenlik

endişeleriyle mücadele etmek için ikinci nesil DES'ler geliştirilmiştir. Kobalt-krom (CoCr) veya platin-kromdan (PtCr) yapılan geliştirilmiş platformlar kalınlığı azaltıp ve radyal gücü ve görünürlüğü artırmak için kullanılırken, everolimus ve zotarolimus gibi yeni sirolimus türevleri lipofilikliği artırmak için kullanıldı.

İkinci nesil DES'ler, binlerce hastayı kapsayan büyük randomize kontrollü çalışmalara göre, sadece daha düşük hedef lezyon revaskülarizasyon oranlarıyla değil, aynı zamanda kobalt-krom everolimus içeren stent (CoCr-EES), kobalt-krom-zotarolimus içeren stent (CoCr-ZES) veya platin-krom-everolimus içeren stent (PtCr-EES) arasında önemli bir fark olmaksızın daha düşük stent trombozu oranlarıyla birinci nesil DES'e üstünlük göstermiştir (39-43). Stent teknolojisi giderek gelişmiş ve günümüzde stent trombozu ve restenoz en aza indirilmeye çalışılmıştır.

2.2.6 ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom (NSTE-AKS)

Hastanın ekg sinde ST yükselmesi olmadan akut koroner sendrom geçirmesine denir. NSTE-AKS hastalarının hepsinde acil invaziv girişim endikasyonları olmamasına rağmen 2023 de yayınlanan "ESC Akut Koroner Sendrom" kılavuzuna göre bazı hastalar öncelikli olmaktadır. Bunlar çok yüksek ve yüksek riskli hastalar olmak üzere ikiye ayrılır(44). Çok yüksek riskli hastalarda perkütan girişim, tanı ile beraber 2 saat içerisinde olacak şekilde planlanmalıdır. Yüksek riskli hastalar da 24 saat içinde işlem planlanmalıdır. **Tablo 2.12** ve **Tablo 2.13'te** yüksek ve çok yüksek riskli hastalar gösterilmiştir.

Tablo 2.12. Nste-Aks'de Yüksek Riskli Hastalar

Yüksek riskli hastalar
• NSTE-AKS tanısı konulmuş olanlar
• Yeni gelişmiş ST/T segment değişiklikleri
• Kardiyojenik şok ve ST segment elevasyonu yokluğunda resüsite edilmiş kardiyak arrest
• GRACE skorunun 140 üzerinde hesaplanması

Tablo 2.13. Nste-Aks'de Çok Yüksek Riskli Hastalar

Çok yüksek riskli hastalar
• Hemodinamik instabilite
• Kardiyojenik şok
• Medikal tedaviye rağmen devam eden ve tekrarlayan dirençli göğüs ağrısı
• Ölümcül aritmiler
• NSTE-AKS nedeniyle gelişen akut kalp yetersizliği
• MI ilişkili mekanik komplikasyon gelişmesi
• 6 derivasyonda >1 mm ST segment depresyonu ile birlikte aVR ve/veya V1 derivasyonunda ST segment elevasyonu

Yüksek riskli hastalarda yapılan birkaç meta-analiz, NSTE-AKS hastalarında invaziv anjiyografinin farklı zamanlama aralıklarını değerlendiren çok sayıda randomize kontrollü çalışmadan elde edilen verileri bir araya getirmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde erken invaziv stratejilerin rutin invaziv stratejilere kıyasla ölüm veya ölümcül olmayan MI açısından üstünlüğü gözlenmemiştir ancak erken invaziv stratejilerde daha az tekrarlayan iskemi riski gözlenmiş, daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir (45-47).

2.2.7 Reperfüzyon Tedavisinin Değerlendirilmesi

A. Miyokart İnfarktüsünde Tromboliz (TIMI) Sınıflaması

Koroner akım sınıflaması tedavide başarıyı gösteren bir sınıflamadır. Miyokart infarktüsünde tromboliz (TIMI) sınıflaması **Tablo 2.14'te** gösterilmiştir.

Tablo 2.14. Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Sınıflaması

TIMI 0	Lezyon sonrasına kontrast madde geçici hiç yoktur
TIMI 1	Lezyon sonrasına kontrast madde geçer, fakat distal koroner yatak tam dolmaz
TIMI 2	Lezyon sonrası distal koroner yatak dolar ancak gecikmeli olarak dolar
TIMI 3	Lezyon sonrası normal koroner akım mevcuttur

GUSTO-1 çalışmasında TIMI akım skorlaması göre hastalar incelendiğinde 30 günlük mortalite TIMI 3 olanlarda %4 saptanmış, TIMI 0-1 olanlarda ise %8.6 olarak belirlenmiştir (48). **Tablo 2.15'te** Miyokardial Blush Grade (MBG) sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2.15. Myocardial Blush Grade (MBG) Sınıflaması

MBG-0	Mikrovasküler yatakta opak madde giriş ve çıkışı hiç yoktur.
MBG-1	Opak madde yavaşça girer ama boya çıkışı bozulmuştur. Opak madde damarda bir sonraki enjeksiyona kadar kalabilir.
MBG-2	Opak madde yavaş girer, yavaş yıkanır. Genelde 3 kardiyak siklusun üzerine bir zamanda opak madde çıkışı izlenir.
MBG-3	Opak madde giriş ve çıkışı normaldir (3 kardiyak siklus içerisinde olur.)

TIMI 0-2 (49) VE MBG 0-1 (50) No-reflow olarak tanımlanır.

B. Anjiografik Değerlendirme

Hedef lezyon olan bölgede anjiyografide akımın TIMI-3 olmasıyla beraber lezyon olan damarda stent implantasyonu yapılmışsa; rezidüel darlığın en fazla yüzde 20, balon dilatasyon yapılmışsa en fazla yüzde 50 olarak sonuçlanması anjiografik başarı olarak değerlendirilir.

2.3. NO-REFLOW FENOMENİ

2.3.1 No-reflow Tanımı

Koroner no-reflow fenomeni, oklüde damarın açılmasına rağmen kardiyak dokunun normal perfüze edilememesi durumuna denir. Deneysel bir köpek miyokard enfarktüsü modelinde kısa (40 dakika) bir proksimal koroner arter oklüzyonu uygulandığında ve ardından serbest bırakıldığında, kan akışı perfüze edilen miyokardiyal segmente normal olarak dağıldığı izlenmiştir. Buna karşın, uzun süreli oklüzyondan sonra (90 dakika), büyük epikardiyal koroner arterin açılmasına rağmen kalp dokusunun bir kısmı normal perfüzyona kavuşmamıştır, bu da uzun süreli iskeminin mikrovasküler hasara yol açtığını ve normal perfüzyonu engellediğini göstermektedir (51). No-reflow fenomeninin daha sonra insanlarda da meydana geldiği gösterilmiştir, ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI)

sırasında no-reflow hayvan modellerinde bulunmayan ek bir patolojik değişkene sahiptir. İnsan koroner arterinde her zaman mevcut olan trombüs ve aterosklerotik materyaller küçük distal emboliler üreterek perkütan girişim sırasında, özellikle de kısa vadede koroner akımda daha fazla azalmaya neden olabilir. 1980'lerdeki reperfüzyon çağında, patofizyolojik no-reflow fenomeni giderek daha fazla tanınmaya ve önemi anlaşılmaya başlanmıştır (52, 53). Altta yatan patolojik mekanizmaların iskemi, reperfüzyon hasarı, endotel disfonksiyonu ve distal tromboembolizm ile ilişkili hasarı içerdiği artık bilinmektedir (54). Mikrovasküler arteriyolar spazm, insanlarda bu fenomenin patogenezine katkıda bulunan bir başka faktördür (55). Klinisyen için büyük önem taşıyan husus, kan akışının olmamasının uzun vadeli sonuçlarıdır. Kan akışı nekrotik miyokard alanına giremez veya bu alandan çıkamazsa, artıkların uzaklaştırılması için gerekli olan makrofajlar gibi hücreler işlev göremez ve uygun iyileşme için gerekli olan humoral faktörler dokuya erişemez. Bu nedenle, yeniden akımın olmaması infarktın kötü iyileşmesine, sol ventrikül yetmezliğinde artışla birlikte olumsuz yeniden şekillenmeye ve daha yüksek mortaliteye neden olur (56-59). Reperfüzyonun amacı, sadece açık bir epikardiyal arter elde etmek değil, kardiyak dokulara normal kan akışını sürdürmektir. Revaskülarizasyon yönteminden bağımsız olarak no-reflow oluşabilse de, STEMI'de akut perkütan koroner girişim sırasında kesin olarak kolayca teşhis edilir. TIMI sınıflamasında TIMI-III den düşük ya da MBG sınıflamasında 0 ya da 1 olarak değerlendirilmesi no-reflow olduğu anlamına gelmektedir (49, 50, 60, 61).

2.3.2 No-reflow Risk Faktörleri

No-reflow için kabul edilen risk faktörlerinin çoğu hipertansiyon, sigara, dislipidemi, diyabet ve diğer enflamatuvar süreçler gibi genel-geçer kabul edilen, diğer kardiyovasküler risk faktörlerine benzerdir. Bu nedenle, STEMI için PKG sonrasında daha düşük no-reflow insidansı ile ilişkili genel kabul görmüş bazı önlemler vardır. Örneğin, diyabetli hastalarda işlemden önce kan şekerinin optimum düzeyde kontrol edilmesi no-reflow oluşumunu azaltabilir. Bu etki hem koroner mikrovasküler dolaşımın iyileştirilmesi yoluyla dolaylı hem de akut hipergliseminin reperfüzyon hasarı üzerindeki etkileri yoluyla doğrudan olabilir. Benzer şekilde, hiperlipidemisi olan bireylerde, PKG öncesi yoğun statin tedavisi no-reflowu

azaltmada faydalıdır. PKG öncesinde statinlerle tedavi edilen 3.086 hastayı inceleyen 7 çalışmanın meta-analizinde, plasebo, olağan bakım veya daha düşük doz statin tedavisi alan kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, statinlerle tedavi edilen hastaların %4,2'sinde no-reflowun tamamen önlendiği ve %5'inde no-reflowun zayıfladığı görülmüştür. Etkiler, statinler PKG'den 2 saat ila 30 gün önce herhangi bir yerde başlatıldığında görülmüştür. Bu genel önlemler basit koroner arter hastalığı olan hastalarda kılavuzlarda yer almasına rağmen, STEMI'nin akut prezantasyonu olanlarda faydaları sınırlıdır (62-65).

PKG öncesinde no-reflow riski taşıyan hastaların öngörülmesi, no-reflowu önleme açısından faydalı olabilir. Risk farkındalığı, no-reflow derecesini iyileştirebilecek belirli tekniklerin kullanılmasına yol açacaktır. Bu tür önleme stratejileri arasında primer stentlemede yüksek basınçlı stent uygulamasından kaçınma ve girişimden önce trombektomi yer almaktadır. STEMI hastalarında yüksek no-reflow riski ile ilişkili olduğu bilinen hastaya özgü özellikler arasında kateterizasyon laboratuvarına geç başvuru (66), hiperglisemi ve hiperkolesterolemi yer almaktadır. Daha yeni kanıtlar, no-reflowun kadın cinsiyet, hipertansiyon, hafif-orta derecede böbrek yetmezliği ve yüksek inflamatuar belirteçlerle birlikte daha sık görüldüğünü göstermektedir (67-70). İntravasküler ultrason ile tespit edilen plak bileşimi ve trombüs yükü gibi no-reflow riskini etkileyebilecek lezyona özgü özellikler de vardır (71, 72). Bununla birlikte, intavasküler ultrasonun gerçekleştirilmesi için harcanan zaman, kapıdan balona geçiş süresini geciktirebilir ve STEMI hastalarında önerilmemelidir.

2.3.3 No-Reflow Tedavisi

A. Trombüs Aspirasyonu

No-reflow fenomeninin tanımlanmasına hizmet eden ilk hayvan çalışmalarında, koroner oklüzyon mekanik yollarla sağlanmıştır. Bu tür modeller ile insanlardaki no-reflow fenomeni arasındaki önemli bir fark, oklüzyon bölgesinde bir trombüs bulunmasıdır. Tıkalı bölgenin balonlar ve stentlerle manipüle edilmesi genellikle trombüsün distal embolizasyonuyla sonuçlanır ve bu da no-reflow

gelişimine katkıda bulunabilir. Distal embolizasyonu önlemeye yönelik girişimler no-reflow derecesini azaltmaya yardımcı olabilir.

Koroner doppler çalışmalarının kullanılması, trombüs aspirasyonu da dahil olmak üzere girişim sırasında no-reflowun izlenmesine olanak sağlar (73). Bu strateji Svilaas ve arkadaşlarının (74)PKG öncesinde trombüs aspirasyonunun daha iyi klinik sonuçlara yol açtığını göstermelerini sağlamıştır. Bu bulgu daha sonra ATTEMPT (Analysis of Trials on Thrombectomy in Acute Myocardial Infarction Based on Individual Patient Data) çalışmasında (75) doğrulanmış ve trombüs aspirasyonu o zamandan beri STEMI için girişim prosedürünün ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Trombüs aspirasyonu, oklüzyonun proksimalinden başlayarak ileri aspirasyonla başlamalı ve damarın iyileşmiş antegrad akımla kanalizasyonu gösterilinceye kadar birden fazla geçiş yapılmalıdır. Mongeon ve arkadaşları (76) tarafından yayınlanan bir meta-analiz uzun vadeli fayda gösterememiş olsa da, trombüs aspirasyonu STEMI müdahalesi sırasında, özellikle görünür bir trombüs mevcut olduğunda, birçok kardiyolog tarafından hala uygulanmaktadır. Yukarıda bahsedilen meta-analiz, bazı hastalarda no-reflowu artırabilecek reolitik trombektomi de dahil olmak üzere çeşitli teknikler kullanan birçok farklı çalışmayı içermektedir (77). Daha yeni bir meta-analizde (78), aspirasyon daha düşük bir no-reflow insidansı ile ilişkilendirilmiş, ancak uzun vadeli klinik fayda kanıtı bulunamamıştır. Rutin aspirasyondan kaçınılmalı ve anjiyografik olarak görülebilen trombüs varlığıyla sınırlandırılmalıdır.

B. Adenozin

Miyokard infarktüsü müdahalesinin ardından sonuçları iyileştirmek için adenozin kullanımına ilişkin ilk araştırmalarda, AMISTAD (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) ve AMISTAD-II çalışmaları (79, 80) yüksek doz adenozin (3 saat boyunca infüze edilen 70 μg/kg/dk) ile enfarktüs boyutunda anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Ancak, adenozin grubunda konjestif kalp yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği nedeniyle yeniden hastaneye yatış veya ölüm gibi klinik sonuçlar açısından herhangi bir fayda görülmemiştir. AMISTAD II çalışmasının Kloner ve arkadaşları (81) tarafından yapılan ayrı bir analizinde, adenozin uygulaması erken reperfüzyon sağlanan hastalarda daha iyi klinik

sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, no-reflow tedavisi için adenozin kullanımına ilişkin daha fazla araştırmanın önünü açmıştır (82).

Şu anda, adenozin PKG sırasında rutin olarak kullanılmamaktadır, ancak no-reflow tedavisinde kullanılabilir. Niccoli ve arkadaşları (83) tarafından 2013 yılında yayınlanan REOPEN-AMI (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction) çalışması, STEMI'li 240 hastada adenozin veya nitroprussidin etkisini araştırmıştır. İntrakoroner trombüs aspirasyonunu takiben, hastalar 120 µg bolus olarak adenozin ve ardından 2 dakika boyunca 33 ml salin içinde 2 mg yavaş infüzyon, 60 µg bolus olarak nitroprussid ve ardından 2 dakika boyunca 33 ml %5 glukoz içinde 100 µg veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. ST-segment rezolüsyonu 90 dakikada adenozin grubunda belirgin şekilde daha iyiydi, ancak intrakoroner nitroprussid ile istenen etki sağlanamadı. Adenozin grubunda 30 günde istatistiksel olarak anlamlı bir klinik fayda gözlenmemiş, adenozin grubunda sol ventrikülün yeniden şekillenmesi daha olumlu olmuştur. Bu olumlu etki, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve ölüm gibi bileşik olayların daha düşük insidansı ile ilişkilendirilmiştir (84). Daha küçük çalışmalar uzun süreli 3 saatlik intravenöz adenozin infüzyonu kullanılarak yapılmıştır (85).

Adenozinin bir sınırlaması da çok kısa bir yarılanma ömrüne sahip olmasıdır. Hayvan modellerinden elde edilen son veriler, 2 saatlik intrakoroner adenozin infüzyonunun no-reflowu iyileştirmede adenozin bolusundan daha üstün olduğunu göstermiştir (86). Adenozin kullanımını sınırlayan en önemli endişe, infüzyonun atriyoventriküler blok ile sonuçlanabileceğidir.

C. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Günümüzde, bazı girişimsel kardiyologlar no-reflow tedavisi için intrakoroner verapamil, nikardipin veya diltiazemi kullanmaktadır. No-reflowun önlenmesi veya tedavisi için kalsiyum kanal blokerlerini araştıran birkaç küçük çalışma vardır (87-93). Son zamanlarda, no-reflow tedavisi için verapamil ve diltiazem veya tek başına verapamilin etkinliğini değerlendiren meta-analizler, no-reflow açısından standart tedaviye göre daha üstün olduğunu göstermiştir (94, 95). Özellikle nikardipin, rotasyonel aterektomi kullanıldığında (96) ve safen greftlere

perkütan girişimler (97) sırasında gelişen no-reflowu önlemek için uygulandığında faydalı bulunmuştur (98).

Bununla birlikte, yayınlanan raporlardaki veriler şu anda etkinlikle ilgili kesin sonuçlara varmak için yetersizdir bu konuda daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

D. Nitropurissid

Nitropurissid bir guanilat siklaz aktivatörü olduğundan no-reflow tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. STEMI'li 162 ardışık hastada nitroprussidin etkileri araştırılmıştır. Hastalar tek başına tirofibana karşı tirofiban artı nitroprussid kullanımı için randomize edilmiştir. Nitroprussid grubunda, daha hızlı ST-segment yükselmesinin rezolüsyonu, daha az majör advers kardiyak olay ve daha yüksek sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olmak üzere daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (99). Sonrasında küçük çaplı olmak üzere nitropurissid çalışmaları devam etmiştir. Nitroprussidin etkisini bildiren çalışmaların çoğu küçük olduğu için 2 meta-analiz yapılmıştır. Her ikisi de PKG sırasında no-reflow yönetiminde nitroprussidin faydası olduğunu doğrulamıştır (100, 101).

E. Adrenalin

Adrenalin güçlü bir beta agonisttir. No-reflow tedavisinde kullanılan adenozin, nikardipin, verapamil veya nitroprussid kullanımı hipotansiyon yaratacağından adrenalin karşıt olarak ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalardaki dirençli vakalarda etkili bulunmuştur (102, 103). COAR (Akut Koroner Sendromla No-reflow gelişen Normotansif Hastalarda İntrakoroner Adrenalin ve Adenozinin Karşılaştırılması) çalışmasında adrenalin ve adenozin karşılaştırılmış TIMI ve MBG sınıflamasına göre adrenalin kullanılanlarda no-reflow sonrasında akımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (104).

F. Glikoprotein 2b-3a İnhibitörleri

Gp IIB/IIIA trombosit reseptör antagonistleri no-reflow tedavisinde umut vaat etmektedir ancak şu anda klinik uygulamada no-reflow tedavisi için rutin olarak kullanılmamaktadır (105-107). ST-segment yükselmesi nedeniyle PKG uygulanan 71

hastadan oluşan bir seride, aspirasyon ve uzun süreli balon şişirme ile ek gp IIB/IIIA trombosit reseptör antagonisti uygulamasını birleştiren bir strateji tanımlanmış ve bu tedavi kombinasyonunun no-reflowu önlediği görülmüştür (108).

G. Perfore Balon Aracılı Tedavi

No-reflow patofizyoloji nedeniyle, çoğunlukla dinamiktir dolayısıyla tersine çevrilebilir. No-reflowda distal embolizasyonu en aza indirmek ve potansiyel bölgede hedeflenen ilaç dağılımını arttırmak asıl amaç olmalıdır. No-reflowda distal akım bozulmuştur; bu nedenle farmakolojik ajanların kılavuz kateter yoluyla uygulanması faydalı olmayabilir. En distale farmakolojik tedavilerin uygulanması, tel üstü balonlar ve mikro kateterler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Fakat bu stratejiler kullanılarak uzun süreli ve hızlı infüzyon zaman zaman zorlaşır. Bu nedenle, ideal olan hedef lezyon bölgesini geçmiş olan telin erişiminin sürdürülmesi ve aynı zamanda delikli balon tekniği kullanılarak hızlı ve hedefe yönelik uygulama yapılmasıdır. Perfore balon tekniğiyle delikli balon içerisinden nicorandil uygulanmış, etkili ve güvenli olarak bulunmuştur (109). Yine Patel ve arkadaşları perfore balon tekniğini kullanarak intrakoroner adenozin kullanmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda kullanılan yöntemin hem güvenli hem de etkin olduğu gösterilmiştir (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmamız tek merkezli retrospektif olarak tasarlandı. Ankara Bilkent Şehir Hastanesinde Mart 2019 ve Nisan 2023 tarihleri arasında perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalar tarandı. Bu grup içerisinden no-reflow gelişen hastalar çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaşları, cinsiyetleri, kronik hastalıkları, laboratuvar bilgileri, KAG, PKG görüntüleri ve verileri Ankara Bilkent Şehir Hastanesi bilişim sisteminden kaydedilmiştir.

Diyabetes Mellitus (DM) olan hastalar daha önce DM tanısı olanlar hastalardan alınmıştır. HBa1c değeri ≥6.5 ölçülen hastalar ya da DM tanısı olmayan ve iki kez ölçülen açlık kan şekeri (AKŞ) 126 mg/dl ve üzeri veya iki kez ölçülen tokluk kan şekeri 200 mg/dl ve üzeri ölçülenler olarak tanımlandı. HT hastaları ise daha önce sistolik kan basıncı 140mmHg ve daha fazla diyastolik kan basıncı 90 mmHg veya daha fazla olan hastalar HT hastası olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar;

- ≥ 18 yaş üstü olan hastalar
- PKG yapılmış olan hastalar

Çalışmada dışlama kriterleri;

- Aktif infeksiyonu olanlar
- Son 1 ay içerisinde majör cerrahi geçiren hastalar
- Aktif malignite
- Madde bağımlılığı olan hastalar
- Ailesel hiperlipidemisi olan hastalar

Dahil etme ve dışlanma kriterlerini sağlayan no-reflow hastaları çalışmaya dahil edildi. Tez için yapılan etik kurul başvurusu Ankara Bilkent Şehir hastanesi etik kurulu tarafından 26/05/2023 tarihinde onaylandı.

Çalışmamızdaki hastalarda no-reflow fenomeni TIMI skorlamasına göre tanımlanmış olup, skoru 2 veya altında olan hastalar alınmıştır.

Hastalarımız 3 gruba ayrılmıştır;

- İntrakoroner tirofiban verilen hastalar
- İntrakoroner tirofiban-adenozin verilen hastalar
- Perfore balon aracılı tedavi (PBT) yapılanlar

1:1000'lik 1 mg/ml olan adrenalin ampul 10cc salinde sulandırılmış. Sonrasında 1cc de 100 mcg olan adrenalinde 10 cc ye sulandırılarak 1 cc alınmıştır. 1cc de 10 mcg olacak şekilde indeflatöre alındı.

Çalışmamızda yapılan perfore balon aracılı tedavi de kullanılan balon pre-dilatasyonda kullanılan balonlardır. Balon indeflatör aracılığıyla 12 atm atmosfere kadar şişirilip insülin iğne ucuyla delinmiştir. Sonrasında sistemde hava kalmadığından emin olunarak lezyon distaline gidilerek balon indeflatör aracılığyla sürekli 2-3 atm de kalacak şekilde şişirilerek lezyona doğru çekilmiştir. İndeflatörün içinde 250 mcg gliseril trinitrat ve 1:1000'lik 1 mg/ml olan adrenalin ampul 10cc salinde sulandırılmış, sonrasında 1cc de 100 mcg olan adrenalinde 10 cc ye sulandırılarak 1 cc alınmıştır. 1cc de 10 mcg olacak şekilde indeflatöre alındı. Tirofiban ise 0.0125 mg/kg olacak şekilde hazırlandı.

Diğer gruplarda ise intrakoroner adenozin 100 mcg veya 200mcg, intrakoroner tirofiban ise yine 0.025 mg/kg olarak verilmiştir. Bu bilgiler hastane bilişim sisteminden alınmıştır.

Hastaların TIMI skorlamasına Prof. Dr. Ahmet Göktuğ Ertem ve Dr. Ozan Oğuz tarafından hastaların koroner anjiografisi izlenerek karar verildi.

Çalışmamızın primer sonlanım noktası TIMI akım skorlamasındaki iyileşmedir.

Bu çalışmayla ilgili olarak Prof. Dr. Ahmet Göktuğ Ertem ve Dr. Ozan Oğuz'un herhangi bir maddi manevi çıkar çatışması beyanı bulunmamaktadır.

3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için Windows için SPSS 21.0 İstatistik Paket Programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak gösterildi, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Dağılımın normalliğini test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip sürekli sayısal parametrelerde gruplar arasındaki farkları göstermek için One-Way ANOVA testi kullanıldı. Gruplar arası post-hoc analiz için Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, istatistiksel anlamlılık olması durumunda eşleşmeyen gruplar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için tedavi grupları arasındaki farklar ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. TIMI akım ve damar çapı arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. TIMI 3 akım ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p değeri <0,1 olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edildi P <0,05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmamız PKG yapılan 22 (27,2%) kadın, 59 (72,8%) erkek hasta olmak üzere toplamda 81 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 64,1 ± 11 yıldır. Hastalarda görülen komorbiditelerden hipertansiyon 35 (43,2%), diyabetes mellitus 35 (43,2%), koroner arter hastalığı öyküsü 31 (38,3%) kişide mevcuttu. Hastaların 21'ine perfore balon aracılı tedavi, 35'ine kılavuz kateterden tirofiban, 25'ine tirofiban-adenozin kılavuz kateterden intrakoroner olacak şekilde uygulanmıştır. PBT grubundaki hastaların yaş ortalaması 69,3±11,7'dir. Tirofiban ile tirofiban-adenozin grubunda yaş açısından anlamlı fark izlenmedi. PBT grubunda, tirofiban ve tirofiban-adenozin gruplarına kıyaşla yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (69,3±11,7 vs 62,5±9,7; P=0,023 ve 69,3±11,7 vs 61,9±11,2; P=0,035, sırasıyla). Albumin, PBT ve tirofiban grubunun karşılaştırılmasında anlamlı fark izlenirken, diğer gruplar arasındaki analizlerde anlamlı fark saptanmadı (39,5(35,5-41,7) vs 42(40-43); P=0,005). Trigliserid değerlerinde PBT ve tirofiban grubunda anlamlı fark mevcutken diğer gruplarda anlamlı fark izlenmedi (85(71,5-95,5 vs 122 (91-190); P=0,007).

Tablo 4.1'de gösterilen hastaların komorbiditeleri benzerdi ve diğer karakteristik özellikleri arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 4.1. Hastaların bazal karakteristik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

Değişkenler		**PBT (N=21)**	**Tirofiban (N=35)**	**Tirofiban Ve Adenozin (N=25)**	**p***	**p^{α}**	**p^{β}**	**p^{γ}**
Yaş, yıl		69,3±11,7	62,5±9,7	61,9±11,2	0,040	0,023	0,035	0,831
Erkek Cinsiyet, n(%)		14 (66,6)	28 (80)	17 (68)	0,448			
KAH, n(%)		10 (47,7)	13 (37,1)	8 (32)	0,546			
DM, n(%)		11 (52,3)	14 (40)	10 (40)	0,615			
HT, n(%)		13 (61,9)	14 (40)	8 (32)	0,110			
AF, n(%)		2 (9,5)	0 (0)	2 (8)	0,196			
KY, n(%)	Normal	33 (14,2)	12 (34,2)	6 (24)	0,134			
	Gri-zon	5 (23,8)	9 (25,7)	2 (8)				
	Düşük EF	12 (57,1)	14 (40)	17 (68(				
AKS, n(%)	Yok	1 (4,7)	0 (0)	0 (0)	0,290			
	STEMI	14 (66,6)	28 (80)	16 (64)				
	NSTEMI	5 (23,8)	7 (20)	9 (36)				

Tablo 4.1. devamı Hastaların bazal karakteristik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

Değişkenler	PBT (N=21)	Tirofiban (N=35)	Tirofiban Ve Adenozin (N=25)	p*	p^{α}	p^{β}	p^{γ}
Killip 1, n(%)	14 (66,6)	20 (57,1)	13 (53)	0,359			
Killip 2, n(%)	2 (9,5)	6 (17,1)	8 (32)				
Killip 3, n(%)	1 (4,7)	4 (11,4)	3 (12)				
Killip 4, n(%)	4 (19,0)	5 (14,2)	1 (4)				
Hastane İçi Ölüm, n(%)	6 (28,6)	4 (11,4)	1 (4)	0,047			
Opak Nefropati, n(%)	3 (14,2)	3 4 (8,5)	3 (12)	0,783			
EF, %	35 (26,25-47)	45 (35-55)	40(31.5-47.5)	0,194			
Glukoz, mg/dl	156(116.5-210)	128(114-236)	134(106-168.5)	0,662			
Kreatinin, mg/dl	0,91(0.75-1.20)	0.91(0.83-1.06)	0.85(0.76-0.91)	0,152			
HbA1c, %	6,3(5,5-7,6)	6,1(5,7-7,5)	6,1(5,7-7,0)	0,998			
Total Kolesterol, mg/dl	170±45	190±41	194±39	0,119			
LDL, mg/dl	109±40	125±37	128±34	0,179			
Nötrofil, $10^3/mm^3$	8,63±3,04	9,7±3,5	9,7±4,9	0,533			
Platelet, $10^3/mm^3$	276±90	247±65	257±71	0,393			
Lökosit, $10^3/mm^3$	10,94(8,74-12,68)	12,8(9,24-13,8)	11,6(7,1-17,7)	0,305			
Hemoglobin, g/dL	13,3(11,85-15,0)	14,5 (13,2-15,3)	14,0 (12,8-14,9)	0,255			
Pik Troponin, ng/L	23504 (5423-25000)	25000 (16175-25000)	25000 (19107-25000)	0,299			
Trigliserid, mg/dL	85(71,5-95,5)	122 (91-190)	111(74-151,5)	0,024	0,007	0,1	0,261
HDL, mg/dL	41(36,5-44,5)	36(29-40)	39(31,5-48)	0,105			
Albumin, mg/L	39,5(35,5-41,7)	42(40-43)	41(38,5-43,5)	0,018	0,005	0,089	0,237

AKS, akut koroner sendrom; AF, atriyal fibrilasyon; DM, diyabetes mellitus; EF, ejeksiyon fraksiyonu; HDL, high-density lipoprotein; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı öyküsü; LDL, low-density lipoprotein.

***** Tüm gruplar arasındaki p değeri

$^{\alpha}$ PBT grubu ile Tirofiban grubu arasındaki P değeri

$^{\beta}$ PBT grubu ile Tirofiban-Adenozin grubu arasındaki P değeri

$^{\gamma}$ Tirofiban grubu ile Tirofiban-Adenozin grubu arasındaki P değeri

Tablo 4.2. Hastaların anjiyografik karakteristik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

Değişkenler	PBT (N=21)	Tirofiban (N=35)	Tirofiban - Adenozin(N=25)	p *	p $^{\alpha}$	p$^{\beta}$	p$^{\gamma}$
Damar Çapı, mm	3,0(2,62-3,87)	3,0(3,0-3,0)	3,5(3,0-4,0)	0,053			
Stent Uzunluğu, mm	36(24-47)	29(20-38)	24(20-32)	0,024	0,048	0,006	0,434
Hedef Damar				0,001	0,003	0,001	0,231
LAD, n (%)	2 (9,5)	9 (25,7)	12 (48,0)				
CX, n (%)	11 (52,3)	4 (11,4)	1 (4,0)				
RCA, n (%)	3 (14,2)	16 (45,7)	7 (28,0)				
Safen, n (%)	5 (23,8)	6 (17,1)	5 (20,0)				
Predilatasyon, n (%)	19 (90,4)	33 (94,2)	24 (96,0)	0,732			
Postdilatasyon, n (%)	11(52,3)	24 (68,5)	12 (48,0)	0,234			
DAPT yükleme				0,016	0,398	0,076	0,007
Klopidogrel, n (%)	4 (19,0)	3 (8,5)	9 (36,0)				
Tikagrelor, n (%)	17 (80,9)	31 (88,5)	13 (52,0)				
Prasugrel, n (%)	0 (0)	1 (2,8)	3 (12,0)				
DES, n (%)	20 (95,2)	28 (80,0)	19 (76,0)	0,195			
TIMI 0, n (%)	1 (4,7)	1 (2,8)	0 (0)	0,033	0,165	0,005	0,266
TIMI 1, n (%)	1 (4,7)	9 (25,7)	12 (48,0)				
TIMI 2, n (%)	10 (47)	17 (48,5)	10 (40,0)				
TIMI 3, n (%)	9 (42,8)	8 (22,8)	3 (12,0)				

CX, sirkumfleks arter; LAD, sol ön inen arter; RCA, sağ koroner arter; TIMI, Thrombolysis in myocardial infarction.

***** Tüm gruplar arasındaki p değeri

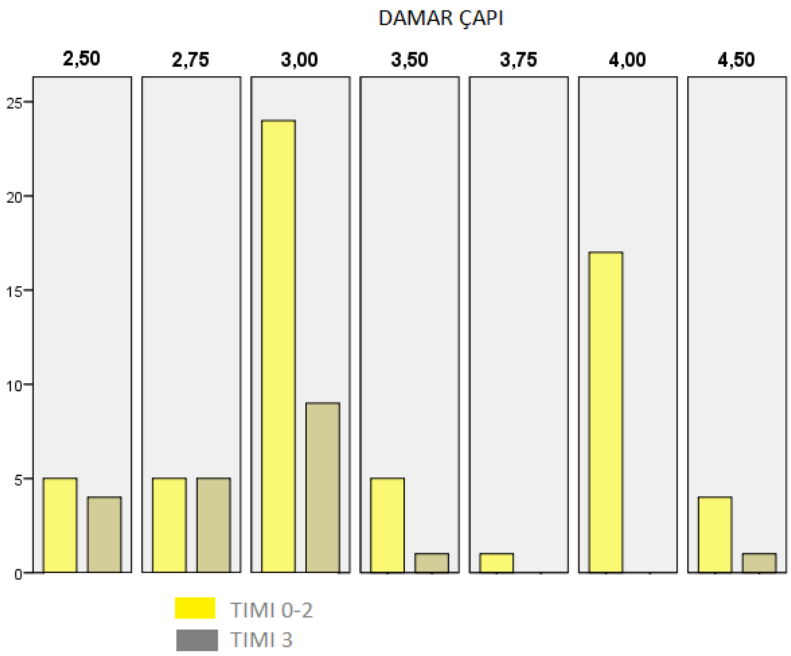
$^{\alpha}$ PBT grubu ile Tirofiban grubu arasındaki P değeri

$^{\beta}$ PBT grubu ile Tirofiban-adenozin grubu arasındaki P değeri

$^{\gamma}$ Tirofiban grubu ile Tirofiban-adenozin grubu arasındaki P değeri

Hastaların anjiyografik karakteristik özellikleri **Tablo 4.2'de** gösterilmiştir. PBT yapılan grupta diğer gruplara göre stent uzunluğu ortalaması daha fazlaydı ve anlamlı fark izlendi (36(24-47) vs 29(20-38); P=0,048) (36(24-47) vs 24(20-32); P=0,006).

Damar çapı ile TIMI akım arasında negatif korelasyon saptadık. **Şekil 4.1'de** gösterilmiştir.



Şekil 4.1. TIMI akım ve damar çapı arasındaki ilişkinin gösterilmesi

Tablo 4.3. TIMI 3 akımı öngördüren parametrelerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	**TEK DEĞİŞKENLİ**			**ÇOK DEĞİŞKENLİ**		
	OR	95% CI	P değeri	OR	95% CI	P değeri
YAŞ	1,050	1,000-1,103	0,051			
CİNSİYET	0,830	0,272-2,526	0,742			
TRİGLİSERİT	0,998	0,991-1,005	0,564			
ALBUMİN	1,015	0,907-1,135	0,797			
DAMAR ÇAPI	0,181	0,050-0,648	0,009	0,227	0,066-0,781	0,019
STENT UZUNLUĞU	1,005	0,963-1,048	0,823			
HEDEF DAMAR	0,965	0,610-1,528	0,880			
DAPT YÜKLEME	0,739	0,257-2,122	0,574			
TEDAVİ UYGULAMA ŞEKLİ	0,421	0,203-0,875	0,020	0,482	0,219-1,061	0,070

Hastalar arasında TIMI-3 akımı ön gördüren parametrelerin tek ve çok değişkenli regresyon analizi **Tablo 4.3'te** gösterilmiştir. Hastalar arasında damar çapı tek değişkenli regresyon analizinde anlamlı fark izlendi (P=0,009). Damar çapı çok değişkenli regresyon analizinde de anlamlı izlenip bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır (P= 0,019).

Hastalar arasında TIMI-3 akım PBT grubunda daha yüksek izlendi (P=0,033). Regresyon analizinde tedavi uygulama şekli tekli regresyon analizinde anlamlı fark gösterirken (P=0,02), çok değişkenli regresyon analizinde bağımsız prediktör olarak saptanmamıştır (P=0,07).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PKG yapılıp no-reflow gelişen hastalarda PBT ile intrakoroner tirofiban, intrakoroner adenozin-tirofiban verilen hastalar karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmanın sonucu olarak PBT grubunda işlem sonucunda no reflow tedavisinde başarı kriteri olan TIMI 2 ve 3 akım daha fazla sağlandı.

Daha önce yapılan Khan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada no reflow tedavisinde intrakoroner adrenalin tedavisi, intrakoroner adenozin tedavisinden daha etkili ve güvenli bulunmuştur. Literatürün kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesinden sonra, AKS ortamlarında yaygın olarak kullanılan adenozin ile etkinliğini karşılaştıran verilerin yetersiz olduğundan bu çalışma planlanmış olup intrakoroner adrenalinin daha iyi etkinliğe sahip olabileceği ve adenozine iyi bir alternatif olabileceği düşünülmüş. Özellikle normotansif AKS hastalarında no-reflow tedavisi için intrakoroner adrenalinin etkinliğini belirlemek ve etkinliğini intrakoroner adenozin ile karşılaştırmak için bu çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya AKS hastaları alınmış olup no-reflow gelişen hastalar dahil edilmiştir. Toplam hasta sayısı 201 olup 101 hastaya intrakoroner adrenalin 100 hastaya adenozin uygulanmıştır. Bu hastalar TIMI skorlaması 2 veya altında olan hastalardan seçilmiş. Adrenalin 1:1000'lik ampulden 1 mg/ml alınmış. 10cc ye sulandırılmış tekrar 1 cc alınmış ve 10 cc ye sulandırılmıştır. 1cc de 10 mcg olacak şekilde intrakoroner verilmiş. Kontrol grubunda adenozin ise 60 mcg ile 1000mcg arasında uygulanmış. Adrenalin verilen hastalar da TIMI-3 olarak sonuçlanan hasta grubun %90'ı iken kontrol grubunda adenozin verilen grupta %78 olarak hesaplanmış. Sonuç olarak adrenalin grubunda TIMI skorlaması daha iyi sonuçlanmıştır (110). Adenozin hem intrakoroner hem de intravenöz infüzyon yoluyla no-reflow tedavisi için test edilmiştir. Stoel ve arkadaşları, PKG uygulanan 51 ST yükselmeli miyokard infarktüsü hastasını incelemiş ve çok yüksek dozda adenozinin intrakoroner uygulamasının, plasebo ile karşılaştırıldığında, elektrokardiyografik olarak elde edilen no-reflow indekslerinde erken bir iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (111). Bizim çalışmamızda da PBT yönteminde kullanılan adrenalin dozu, yukarıda bahsedilen çalışmanın benzer dozu ile benzer oranda uygulanmıştır.

Patel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PBT tekniği kullanılmıştır. Bu çalışmada no-reflow olarak alınan hastalar TIMI 2 ve altında olan hastalar olarak seçilmiştir. Hastalara stent takıldıktan sonra no-reflow gelişmiş ve önce 200 mcg adenozin kılavuz kateter içerisinden 2 kez uygulanmıştır. TIMI akım 3 olmadığında PBT tekniği uygulanmıştır. PBT tekniğinde 20 cc ye sulandırılmış adenozin 600 mcg olacak şekilde kullanılmış. Adenozin indeflatör içinden 1-2 atmosferik basınç sağlayarak balonu yavaşça distal segmentten hedef koroner arterin proksimaline çekmek suretiyle sürekli intrakoroner verilerek çekilmiş. Hastaların 21'inde (87,6%) TIMI III akım ve 2'sinde (8,3%) TIMI II akım sağlanmış. 1 hastada (4,1%) hasta akım sağlanamamıştır. Bu tekniğe bağlı olarak hava embolisi veya balon parçası embolisi görülmemiş. Sonuç olarak Patel ve arkadaşları bu küçük AKS serisinde dirençli no-reflow fenomeninin tedavisi için distal koroner yatakta farmakoterapi uygulamasına yönelik kullanışlı bir tedavi tanımlamışlardır (12).

Rezkalla ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada no-reflow, intravenöz nitroprussid ve kalsiyum blokerleri gibi farmakolojik tedavilerle tedavi edilebilmiş. Koroner trombektomi gibi kabul görmüş diğer tekniklerin de kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. No-reflow fenomeni çok faktörlü bir fenomen olduğundan, hakim mekanizmaya bağlı olarak kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın cazip olacağı öngörülmüş. Önemli pıhtı yükü olan bir hasta için trombektomi olmazsa olmaz olabilirken, geç başvuran, kapiller ve küçük arteriyollerde daha yaygın yapısal değişiklikleri olan bir hasta da önemli dozda vazoaktif ilaç gerektirebileceği düşünülmüş (66). Nitroprussid, küçük çalışmalarda no-reflow tedavisi için test edilmiştir ve PKG sırasında no-reflowu tersine çevirmek amacıyla verilen intrakoroner nitroprussid uygulamasından sonra TIMI akımında bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Ancak no-reflowun klinik sonuçları için kesin veriler mevcut değildir (112, 113). PBT grubunda nitroprussid 3 ucg/kg dozda verilmiş olup, total dozun 350 ucg üstü olamamasına özen gösterilmiştir.

Gibson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada GP 2B/3A inhibitörü olan eptifibatidin stent yerleştirildikten sonra miyokardiyal tüllenme derecelendirilmesine (MBG) göre adenozinle beraber daha iyi sonuç elde edildiğini göstermiştir. Bu bulgular, eptifibatid tedavisinin koroner stent implantasyonundan sonra mikrovasküler perfüzyonda iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir (114).

No-reflow fenomeni için intrakoroner tirofiban uygulamasının etkinliği ve güvenliği üzerine randomize kontrollü çalışmalarınnın toplandığı bir meta-analizde ise tirofibanın PKG sırasında gelişen no-reflow için geleneksel ilaçlardan daha etkili olduğu gösterilmiş. Ancak tirofibanın neden olduğu potansiyel kanama komplikasyonu riskinin göz önüne alınması gerektiği vurgulanmıştır (115). Çalışmamıza alınan tüm hasta gruplarında introkoroner veya intravenöz yolla verilenlerde, tirofiban dozu, önerilen doz şemasının PKG doz ve kilo değerine uygun olarak verilmiştir.

Lim ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastaların no-reflow tedavisinde, nikorandil ve adenozin kombinasyonu sadece adenozin kullanımıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya toplam 50 hasta alınmış 25'e 25 olacak şekilde randomize edilmiştir.Bu çalışmada no-reflow fenomeni balon anjiyoplasti veya stent yerleştirilmesi gibi başarılı PKG'ye rağmen TIMI 0 veya I akım gelişmesi olarak tanımlanmıştır. TIMI II veya III akım elde etmek için tek başına veya nikorandil (2mg/ml) ile intrakoroner adenozin (24µg/ml) enjeksiyonu intrakoroner olarak yapılmış. Bir enjeksiyonla no-reflow düzelmezse, 1 dakika sonra başka bir intrakoroner enjeksiyon yapılmış. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, kombine adenozin ve nikorandilin intrakoroner enjeksiyonu güvenli olduğu gösterilmiş. Hastane içi ölüm, TIMI skorlaması ve kalp yetmezliği insidansı üzerinde tek başına adenozinden daha iyi bir sonuç sağlamış. Kombine adenozin ve nikorandil uygulaması ile ilişkili herhangi bir komplikasyon görülmemiş (116). Huang ve arkadaşları nikardipinin etkinliği ve güvenliğini görmek için retrospektif bir çalışma yapmışlar. 72 hastayı retrospektif olarak taramışlar. Perkütan koroner girişim sonrasında gelişen no-reflow nikardipinin etkinliğine ilişkin yayınlanmış veriler yetersiz olduğundan bu çalışmayı planlamışlar. Bu çalışma sonucunda göstermiş ki nikardipin etkili ve güvenli olarak bulunmuş. Fakat bu ajanın rutin kullanıma girmesi için daha fazla ihtiyaç olduğu sonucuna varılmış (91). Mitokondrinin reperfüzyon hasarının no-reflowda yer alan çeşitli mekanizmalarda merkezi bir rol oynadığı görülmüştür; bu nedenle no-reflowu azaltmayı amaçlayan tedavilerde önemli hedeflerdendir. Çeşitli deneysel modellerde doğrulandıktan sonra Piot ve arkadaşları, PKG'den hemen önce uygulanan tek bir bolus siklosporin A'nın ST yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarında plaseboya kıyasla enfarktüs boyutunu önemli

ölçüde azalttığını göstermiştir (117). Bu çalışma no-reflow üzerinde önemli bir etki göstermemiştir. Bununla birlikte, domuz iskemi-reperfüzyon modelindeki sonuçlar, siklosporinin mikrosirkülasyon üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir (118). Taniyama ve arkadaşları tarafından yapılan küçük bir randomize çalışmada, bir kalsiyum antagonisti olan intrakoroner verapamil, ST yükselmeli miyokard infarktüsün geçiren 40 hastada plasebo ile karşılaştırıldığında daha iyi mikrovasküler fonksiyon (miyokardiyal kontrast ekokardiyografi ile değerlendirilmiş) ile ilişkilendirilmiştir (119). Diğer bir küçük çalışmada, perkütan girişim sırasında no-reflowu tersine çevirmek için intrakoroner verapamil kullanımından sonra miyokard enfarktüsünde TIMI sınıflandırmasına göre derecelendirildiğinde bir miktar iyileşme saptanmıştır (120).

İleri yaşın, hastalarda bozulmuş koroner akımdan sorumlu olabilecek endotel disfonksiyonunu ve arteriyel sertliği artırdığı bilinmektedir(121). Çalışmamıza katılan hastalarda PBT grubundaki yaş ortalaması diğer gruplardan fazlaydı. Bu duruma rağmen TIMI akım düzelmesinin PBT grubunda daha fazla olması, PBT tedavisinin yaşlı hasta popülasyonunda daha fazla tercih edilme nedenlerinden birisi olabilecektir.

Damar çapı ile TIMI-3 akım arasında negatif korelasyon saptadık. Literatürde bu durum ile ilgili direk bilgi olmamasına rağmen bu durumun post dilatasyona bağlı olduğunu düşündük. Stent yerleştirilmesi sonrasında stentin açılımını artırmak, damar duvarına daha iyi implante olmasını sağlamak amacıyla post-dilatasyon işlemi birçok girişimci tarafından uygulanmaktadır. Post-dilatasyon işlemi no-reflowun ana mekanizmalarından biri olan distal embolizasyona neden olduğundan no-reflow gelişme riskini artırdığı bilinmektedir (122-124).

Çalışmamızın tek merkezli, retrospektif ve hasta sayısının az olması çalışmamızın eksiklerindendir. Bu konuyla ilgili olarak daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda gelişen no-reflow fenomeninin tedavisinde, PBT ile verilen tirofiban, adrenalin ve gliseril trinitrat kombinasyonunun diğer konvansiyonel no-reflow fenomeni tedavilerine bir alternatif olabileceğini göstermiştir. Yaş ilişkili PKG sonrası no-reflow gelişme durumunun fazla olması ve çalışmamızda ileri yaş grubunda PBT tedavisinin başarısının yüksek olması da bu hasta grubunda PBT tedavisinin güvenli şekilde uygulanabileceğini göstermiştir. Ayrıca damar çapının artması, işlem sırasında ve sonrasında post-dilatasyon ihtiyacını doğrucağından no-reflow fenomenini artıracak etkenlerden biri olabileceğini gösterdik.

KAYNAKLAR

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25.

2. Mohan J, Yelamanchili VS, Zacharias SK. Acute Coronary Syndrome Catheter Interventions. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.

3. Dias CM, Macedo LB, Gomes LT, de Oliveira PL, Albuquerque IV, Lemos AQ, et al. Quality of life of patients after an acute coronary event: hospital discharge. J Clin Med Res. 2014;6(5):362-8.

4. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. JAMA. 2022;327(7):662-75.

5. Chen D, Jepson N. Coronary stent technology: a narrative review. Med J Aust. 2016;205(6):277-81.

6. Schwartz BG, Kloner RA. Coronary no reflow. J Mol Cell Cardiol. 2012;52(4):873-82.

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(4):898-903.

8. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2008;117(24):3152-6.

9. Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, Sethi P, Mukherjee A, Varadarajan P, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon. Int J Angiol. 2021;30(1):15-21.

10. Scarpone M, Cenko E, Manfrini O. Coronary No-Reflow Phenomenon in Clinical Practice. Curr Pharm Des. 2018;24(25):2927-33.

11. Case BC, Satler LF. The challenges of coronary no-reflow phenomenon. Catheter Cardiovasc Interv. 2021;97(4):612-3.

12. Patel T, Shah S, Gulati R, Kwan T, Cohen MG, Pancholy S. Perforated balloon technique: A simple and handy technique to combat no-reflow phenomenon in coronary system. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92(5):890-4.

13. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. Journal of experimental and clinical medicine. 2012;29(3s):101-6.

14. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56.

15. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. European heart journal supplements. 1999;1(T):T19-T26.

16. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. Atherosclerosis. 1998;139(2):205-22.

17. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1998;18(5):842-51.

18. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005;111(25):3481-8.

19. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res. 2002;91(4):281-91.

20. Luster AD. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. New England Journal of Medicine. 1998;338(7):436-45.

21. Fox KA, Goodman SG, Klein Wf, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). European heart journal. 2002;23(15):1177-89.

22. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. N Engl J Med. 2000;342(16):1187-95.

23. Members WG, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125(1):e2-e220.

24. Marx J, Hockberger R, Walls R. Rosen's Emergency Medicine-Concepts and Clinical Practice E-Book: 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2013.

25. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. New England Journal of Medicine. 1996;334(8):481-7.

26. Adams 3rd J, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation. 1993;88(2):750-63.

27. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. The lancet. 2003;361(9351):13-20.

28. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. Circulation. 2009;119(24):3101-9.

29. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty. New England Journal of Medicine. 1987;316(12):701-6.

30. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. New England Journal of Medicine. 1991;324(1):13-7.

31. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. New England Journal of Medicine. 1994;331(8):496-501.

32. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. Circulation. 1996;94(6):1247-54.

33. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. New England Journal of Medicine. 2004;350(3):221-31.

34. Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS, et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation: results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting

Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) trial. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(17):1488-97.

35. Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Clark MR, Cohen BM, et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) trial. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(7):1350-5.

36. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. New England Journal of Medicine. 2003;349(14):1315-23.

37. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice M-C, et al. Safety and efficacy of sirolimus-and paclitaxel-eluting coronary stents. New England Journal of Medicine. 2007;356(10):998-1008.

38. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. The Lancet. 2007;370(9591):937-48.

39. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(23):2496-507.

40. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. New England Journal of Medicine. 2016;375(13):1242-52.

41. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Maeng M, Ravkilde J, Hansen KN, et al. Safety and efficacy of everolimus-versus sirolimus-eluting stents: 5-year results from SORT OUT IV. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(7):751-62.

42. Piccolo R, Stefanini GG, Franzone A, Spitzer E, Blöchlinger S, Heg D, et al. Safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stents compared with everolimus-eluting stents: a meta-analysis. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2015;8(4):e002223.

43. Toyota T, Shiomi H, Morimoto T, Kimura T. Meta-analysis of long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents. The American Journal of Cardiology. 2015;116(2):187-94.

44. Collet J-P, Thiele H. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation and coexistent atrial fibrillation–Dual versus triple antithrombotic therapy. European heart journal. 2021;42(20):2020-1.

45. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AW, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 2017;390(10096):737-46.

46. Kite TA, Kurmani SA, Bountziouka V, Cooper NJ, Lock ST, Gale CP, et al. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. European Heart Journal. 2022;43(33):3148-61.

47. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y-H, Kozinski M, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non–st-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2013;158(4):261-70.

48. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades witk mortality and outcomes after acute myocardial infarction. The American journal of cardiology. 1996;78(1):1-8.

49. Group* TS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. New England Journal of Medicine. 1985;312(14):932-6.

50. van ‘t Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer M-J, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Circulation. 1998;97(23):2302-6.

51. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J Clin Invest. 1974;54(6):1496-508.

52. Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. 2011;16(3-4):244-50.

53. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. Circulation. 2002;105(5):656-62.

54. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: state of the art. Archives of cardiovascular diseases. 2015;108(12):661-74.

55. Fugit MD, Rubal BJ, Donovan DJ. Effects of intracoronary nicardipine, diltiazem and verapamil on coronary blood flow. The Journal of Invasive Cardiology. 2000;12(2):80-5.

56. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation. 2004;109(9):1121-6.

57. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55(21):2383-9.

58. 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(8):765-72.

59. Ertl G, Frantz S. Healing after myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2005;66(1):22-32.

60. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Circulation. 1999;99(15):1945-50.

61. Gibson CM, Dotani MI, Murphy SA, Marble SJ, Dauterman KW, Michaels AD, et al. Correlates of coronary blood flow before and after percutaneous coronary intervention and their relationship to angiographic and clinical outcomes in the RESTORE trial. American heart journal. 2002;144(1):130-5.

62. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, 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. Journal of the American College of Cardiology. 1995;26(1):57-65.

63. Di Carli MF, Janisse J, Ager J, Grunberger G. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(8):1387-93.

64. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon inpatients with acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(1):1-7.

65. Li X-d, Yang Y-j, Hao Y-c, Ying Y, Zhao J-l, Dou K-f, et al. Effect of pre-procedural statin therapy on myocardial no-reflow following percutaneous coronary intervention: a meta analysis. LWW; 2013. p. 1755-60.

66. Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB, Kloner RA. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. Journal of interventional cardiology. 2010;23(5):429-36.

67. Pantsios C, Kapelios C, Vakrou S, Diakos N, Pozios I, Kontogiannis C, et al. Effect of elevated reperfusion pressure on “no reflow” area and infarct size in a porcine model of ischemia–reperfusion. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2016;21(4):405-11.

68. Ipek G, Onuk T, Karatas MB, Gungor B, Osken A, Keskin M, et al. CHA2DS2-VASc score is a predictor of no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous intervention. Angiology. 2016;67(9):840-5.

69. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M, Duran M, Celik IE, Kilic A. Mild to moderate renal impairment is associated with no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Angiology. 2015;66(7):644-51.

70. Kurtul A, Yarlioglues M, Celik IE, Duran M, Elcik D, Kilic A, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the no-reflow phenomenon in patients who underwent a primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Coronary Artery Disease. 2015;26(8):706-12.

71. Amano H, Ikeda T, Toda M, Okubo R, Yabe T, Watanabe I, et al. Plaque composition and no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention of low-echoic structures in grayscale intravascular ultrasound. International Heart Journal. 2016;57(3):285-91.

72. Suda A, Namiuchi S, Kawaguchi T, Nihei T, Takii T, Saji K, et al. A simple and rapid method for identification of lesions at high risk for the no-reflow phenomenon immediately before elective coronary stent implantation. Heart and vessels. 2016;31:1904-14.

73. Ito H. No-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction: its pathophysiology and clinical implications. Acta Medica Okayama. 2009;63(4):161-8.

74. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2008;358(6):557-67.

75. De Vita M, Burzotta F, Biondi-Zoccai GG, Lefevre T, Dudek D, Antoniucci D, et al. Individual patient-data meta-analysis comparing clinical outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention with or without prior thrombectomy. ATTEMPT study: a pooled Analysis of Trials on ThrombEctomy in acute Myocardial infarction based on individual PatienT data. Vascular Health and Risk Management. 2009:243-7.

76. Mongeon F-P, Bélisle P, Joseph L, Eisenberg MJ, Rinfret S. Adjunctive thrombectomy for acute myocardial infarction: A bayesian meta-analysis. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2010;3(1):6-16.

77. Awadalla H, Salloum J, Moustapha A, Assali A, Sdringola S, Fujise K, et al. Rheolytic thrombectomy does not prevent slow-, no-reflow during percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. International Journal of Angiology. 2003;12(3):183-7.

78. Mancini JG, Filion KB, Windle SB, Habib B, Eisenberg MJ. Meta-analysis of the long-term effect of routine aspiration thrombectomy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. The American Journal of Cardiology. 2016;118(1):23-31.

79. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leesar MA, Browne KF, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction STudy of ADenosine (AMISTAD) trial. Journal of the American College of Cardiology. 1999;34(6):1711-20.

80. Ross A, Gibbons R, Stone G, Kloner R, Alexander R. AMISTAD-II Investigators: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). J Am Coll Cardiol. 2005;45(11):1775-80.

81. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. European heart journal. 2006;27(20):2400-5.

82. Fischell TA, Carter AJ, Foster MT, Hempsall K, DeVries J, Kim DH, et al. Reversal of “no reflow” during vein graft stenting using high velocity boluses of intracoronary adenosine. Catheterization and cardiovascular diagnosis. 1998;45(4):360-5.

83. Niccoli G, Rigattieri S, De Vita MR, Valgimigli M, Corvo P, Fabbiocchi F, et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction). JACC: Cardiovascular Interventions. 2013;6(6):580-9.

84. Niccoli G, Spaziani C, Crea F, Investigators R-A. Left ventricular remodeling and 1-year clinical follow-up of the REOPEN-AMI trial. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(14):1454-5.

85. Zhang H, Tian N-l, Hu Z-Y, Feng W, Liang C, Zhang Y-J, et al. Three hours continuous injection of adenosine improved left ventricular function and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Chinese Medical Journal. 2012;125(10):1713-9.

86. Yetgin T, Uitterdijk A, te Lintel Hekkert M, Merkus D, Krabbendam-Peters I, van Beusekom HM, et al. Limitation of infarct size and no-reflow by intracoronary adenosine depends critically on dose and duration. JACC: Cardiovascular Interventions. 2015;8(15):1990-9.

87. Michaels AD, Appleby M, Otten MH, Dauterman K, Ports TA, Chou TM, et al. Pretreatment with intragraft verapamil prior to percutaneous coronary intervention of saphenous vein graft lesions: results of the randomized, controlled vasodilator prevention on no-reflow (VAPOR) trial. J Invasive Cardiol. 2002;14(6):299-302.

88. Chouairi S, Carrie D, Puel J. Myocardial protection with calcium-channel blockers during ischaemia and reperfusion by PTCA. European heart journal. 1995;16(suppl_H):3-8.

89. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Fuernau G, De Waha S, Desch S, Metzler B, et al. The challenges and impact of microvascular injury in ST-elevation myocardial infarction. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2016;14(4):431-43.

90. Umemura S, Nakamura S, Sugiura T, Tsuka Y, Fujitaka K, Yoshida S, et al. The effect of verapamil on the restoration of myocardial perfusion and functional recovery in patients with angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. Nucl Med Commun. 2006;27(3):247-54.

91. Huang RI, Patel P, Walinsky P, Fischman DL, Ogilby JD, Awar M, et al. Efficacy of intracoronary nicardipine in the treatment of no-reflow during percutaneous coronary intervention. Catheter Cardiovasc Interv. 2006;68(5):671-6.

92. Huang D, Qian J, Ge L, Jin X, Jin H, Ma J, et al. REstoration of COronary flow in patients with no-reflow after primary coronary interVEntion of acute myocaRdial infarction (RECOVER). Am Heart J. 2012;164(3):394-401.

93. Fu Q, Lu W, Huang YJ, Wu Q, Wang LG, Wang HB, et al. Verapamil reverses myocardial no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Cell Biochem Biophys. 2013;67(3):911-4.

94. Wang L, Cheng Z, Gu Y, Peng D. Short-Term Effects of Verapamil and Diltiazem in the Treatment of No Reflow Phenomenon: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Biomed Res Int. 2015;2015:382086.

95. Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(5).

96. Fischell TA, Haller S, Pulukurthy S, Virk IS. Nicardipine and adenosine "flush cocktail" to prevent no-reflow during rotational atherectomy. Cardiovasc Revasc Med. 2008;9(4):224-8.

97. Fischell TA, Subraya RG, Ashraf K, Perry B, Haller S. "Pharmacologic" distal protection using prophylactic, intragraft nicardipine to prevent no-reflow and non-Q-wave myocardial infarction during elective saphenous vein graft intervention. J Invasive Cardiol. 2007;19(2):58-62.

98. Lambert CR, Pepine CJ. Effects of intravenous and intracoronary nicardipine. Am J Cardiol. 1989;64(15):8h-15h.

99. Zhao YJ, Fu XH, Ma XX, Wang DY, Dong QL, Wang YB, et al. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Exp Ther Med. 2013;6(2):479-84.

100. Su Q, Li L, Naing KA, Sun Y. Safety and effectiveness of nitroprusside in preventing no-reflow during percutaneous coronary intervention: a systematic review. Cell Biochem Biophys. 2014;68(1):201-6.

101. Zhao S, Qi G, Tian W, Chen L, Sun Y. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. J Interv Cardiol. 2014;27(4):356-64.

102. Aksu T, Guler TE, Colak A, Baysal E, Durukan M, Sen T, et al. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:10.

103. Skelding KA, Goldstein JA, Mehta L, Pica MC, O'Neill WW. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. Catheter Cardiovasc Interv. 2002;57(3):305-9.

104. Khan KA, Qamar N, Saghir T, Sial JA, Kumar D, Kumar R, et al. Comparison of Intracoronary Epinephrine and Adenosine for No-Reflow in Normotensive Patients With Acute Coronary Syndrome (COAR Trial). Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(2):e011408.

105. Porto I, Ashar V, Mitchell AR. Pharmacological management of no reflow during percutaneous coronary intervention. Curr Vasc Pharmacol. 2006;4(2):95-100.

106. Qin T, Xie L, Chen MH. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of intracoronary administration of tirofiban for no-reflow phenomenon. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:68.

107. Zhou SS, Tian F, Chen YD, Wang J, Sun ZJ, Guo J, et al. Combination therapy reduces the incidence of no-reflow after primary per-cutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. J Geriatr Cardiol. 2015;12(2):135-42.

108. Potdar A, Sharma S. The 'MAP strategy' (Maximum aspiration of atherothrombus and adjunctive glycoprotein IIb/IIIa inhibitor utilization combined with prolonged inflation of balloon/stent) for preventing no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective analysis of seventy-one cases. Indian Heart J. 2015;67 Suppl 3(Suppl 3):S43-6.

109. Sinha SK, Kumar P, Sharma AK, Razi M, Pandey U, Sachan M, et al. Perforated balloon technique mediated intracoronary delivery of nicorandil to treat coronary no-reflow phenomenon: a novel pharmacological solution to precarious situation. Am J Cardiovasc Dis. 2021;11(5):544-54.

110. Khan KA, Qamar N, Saghir T, Sial JA, Kumar D, Kumar R, et al. Comparison of intracoronary epinephrine and adenosine for no-reflow in normotensive patients with acute

coronary syndrome (COAR trial). Circulation: Cardiovascular Interventions. 2022;15(2):e011408.

111. Stoel MG, Marques KM, de Cock CC, Bronzwaer JG, Birgelen Cv, Zijlstra F. High dose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: A randomized placebo-controlled pilot study. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2008;71(3):283-9.

112. Pasceri V, Pristipino C, Pelliccia F, Granatelli A, Speciale G, Roncella A, et al. Effects of the nitric oxide donor nitroprusside on no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction. The American journal of cardiology. 2005;95(11):1358-61.

113. Airoldi F, Briguori C, Cianflone D, Cosgrave J, Stankovic G, Godino C, et al. Frequency of slow coronary flow following successful stent implantation and effect of nitroprusside. The American journal of cardiology. 2007;99(7):916-20.

114. Gibson CM, Cohen DJ, Cohen EA, Lui HK, Murphy SA, Marble SJ, et al. Effect of eptifibatide on coronary flow reserve following coronary stent implantation (an ESPRIT substudy). American Journal of Cardiology. 2001;87(11):1293-5.

115. Qin T, Xie L, Chen M-H. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of intracoronary administration of tirofiban for no-reflow phenomenon. BMC cardiovascular disorders. 2013;13(1):1-7.

116. Lim SY, Bae EH, Jeong MH, Kang DG, Lee YS, Kim KH, et al. Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention. Circulation Journal. 2004;68(10):928-32.

117. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 2008;359(5):473-81.

118. Zalewski J, Claus P, Bogaert J, Driessche NV, Driesen RB, Galan DT, et al. Cyclosporine A reduces microvascular obstruction and preserves left ventricular function deterioration following myocardial ischemia and reperfusion. Basic research in cardiology. 2015;110:1-17.

119. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 1997;30(5):1193-9.

120. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, Figulla HR. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Catheterization and cardiovascular interventions. 2002;57(4):444-51.

121. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. Journal of the American College of Cardiology. 1994;24(2):471-6.

122. Jiang J, Tian NL, Cui HB, Li CL, Liu XB, Dong L, et al. Post-dilatation improves stent apposition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous intervention: A multicenter, randomized controlled trial using optical coherence tomography. World J Emerg Med. 2020;11(2):87-92.

123. Soylu K, Ataş AE, Yenerçağ M, Akçay M, Şeker O, Aksan G, et al. Effect of routine postdilatation on final coronary blood flow in primary percutaneous coronary intervention patients without angiographic stent expansion problems. Journal of Investigative Medicine. 2018;66(8):1096-101.

124. Gao P, Lin W, Wang H, Du F. Application of post-dilation in ST-segment elevation myocardial infract patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2018;11:12657-63.

EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Ozan OĞUZ**
Uzmanlık Dalı:	**Kardiyoloji**
Eğitim Kurumu:	**Ankara Şehir Hastanesi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**24/06/2018**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Prof.Dr.Sinan AYDOĞDU**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Prof.Dr.Ahmet GÖKTUĞ ERTEM**

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) KORONER PERKÜTAN GİRİŞİM SONRASI GELİŞEN NO-REFLOW TEDAVİSİNDE KONVANSİYONEL YÖNTEM İLE PERFORE EDİLMİŞ BALON ARACILI TEDAVİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Araştırmamız no-reflow tedavisinde konvansiyonel yöntemler yerine perfore edilmiş balon aracılı tedavinin daha iyi olabilir mi ? sorusuna cevap aramaktadır.
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) koroner no-reflow fenomeni, koroner arterlerde belli bir tıkanıklık olmadan beslenen miyokard dokusunda oluşan reperfüzyon hasarıdır.(1-2). Yayınlanmış veriler, no-reflow gelişen hastalarda, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve ölüm insidansında önemli bir artış olduğunu göstermektedir (1) Tromboza bağlı mikrovasküler obstrüksiyon, distal embolizasyon ve mikrovasküler spazm, no-reflow fenomoni için sorumlu tutulan mekanizmalardır(3). Epikardiyal koroner arterlerin ani tıkanması, ister uzun süreli ister geçici olsun, dakikalar içinde miyokardiyal nekrozla sonuçlanan bir dizi olay başlatır . kaskadı başlatan , endotel hücre hasarı ve mikro dolaşımın bozukluğudur. Endotel hücre hasarı , hücreler arası geçirgenliği arttırır. Hücre geçirgenliğini artıran en önemli olay

vasküler endotelyal büyüme faktörlerinin (VEGF)artışırıdr. (4)Bu, hasarlı endotel tarafından salınan nitrik oksit (NO) üretimi ile birlikte lökositlerin ekstra vasküler alanda birikimine yol açar. Lökosit infiltrasyonu trombosit kümelerinin oluşumu, endotelin-1 ve diğer inflamatuar mediatörler tarafından vazokonstriksiyon oluşması, proinflamatuar yolakların aktivasyonu ve hücresel ödem, tümü koroner mikrovasküler inflamasyona ve lümenin obstrüksyonuna katkıda bulunur. Hücre hasarına yanıt olarak olusan mikrovasküler spazm da inflamasyona önemli bir katkıda bulunur. Uzun süren oklüzyon kardiyomiyositlere ve perisitlerin nekrozuna yol açar . hücre nekrozu ve ödem bu da obstruksyonu daha da artırır.(5.6.7.)Özellikle ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü (STEMI), ST elevasyonsuz akut koroner sendrom (NSTEACS), dejenere ven greft girişimi ve rotasyonel aterektomi gibi vakalarda daha sık görülür (1–8). ayrıca no-reflow fenomeni, daha fazla enfarkt alanı, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) dolayısıyla artmış kardiyak rüptür ve ölüm riski ile ilişkilidir.(9) no-reflow gelişimi için risk faktörleri bulunmaktadır. Klinik risk faktörleri arsında kadın cinsiyet, > 65 yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, CHADS2-VASc skoru ≥ 3(11), STEMI hastalarının kateter laboratuarına geç gelişi, hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği ve artmış inflamatuar belirteçler yer alır. Anjiyografik risk faktörleri arasında artmış trombüs yükü, plak yükü(12), reperfüzyon süresinin 6 saati geçmesi, SVG(safen ven grefti)ye girişim ve 15 mm'den uzun lezyonlar yer alır.13,14

Kılavuzda no-reflow fenomenin tedavisiyle ilgili olarak net bilgi yoktur. Fakat no-reflow fenomeninin tedavisi için konvansiyonel olarak çeşitli farmakolojik yöntemler intrakoroner olarak uygulanmaktadır, fakat bu yöntemler için yeterli klinik çalışma ve kanıt düzeyi sağlanamamıştır. Bunlar adenozin, GP 2B/3A inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, B-2 reseptör agonistleri, fibrinolitik ajanlardır.(15) daha önce yapılmış çalışmalarda ıntrakoroner perfore edilmiş balon aracılı olarak adenozin (16) uygulanmıstır. Bizim çalışmamızda ıntrakoroner perfore edilmiş balon içerisinden adrenalin, glesiril trinitrat ve GP 2B/3A inhibitörlerinin kullanılarak konvansiyonel tedaviyle karşılaştırılması amaçlanmıştır

Bu bağlamda no-reflow tedavisinin daha çok anlaşılması, tedavi ve komplikasyonlarının daha iyi yönetilmesi sağlanacaktır.

3-Araştırma amacı (Objectives)

No-reflow fenomeni birçok hastada görülen ve tedavi edilmediği zaman mortal komplikasyonlara yol açan bir durumdur. Araştırmamız no-reflow fenomeninin tedavisine ışık tutacağını düşünüyoruz.

4-Hipotez (Hypothesis)

Perkütan girişim yapılan hastalarda no-reflow gelişmesi halinde perfore balon aracılı tedavi konvansiyonel tedaviye üstündür.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Araştırmamız tek merkezli, retrospektif klinik çalışma

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Ankara Şehir Hastanesi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Ankara Şehir Hastanesinde perkütan girişim yapılıp no-reflow gelişen hastalar
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Çalışmanın primer sonlanım noktası perkütan koroner girişim sırasında no-reflow geliştiğinde perfore edilmiş balon aracılı tedavinin konvansiyonel tedaviye göre anjiografik olarak daha iyi sonuç alınmasıdır. Sekonder sonlanım noktası ise geliştiğinde perfore edilmiş balon aracılı tedavinin ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkidir.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Araştırma retrospektif çalışmadır. Etik kurul onayı alınmış olan çalışmada geriye dönük hasta dosyaları taranarak veri havuzu oluşturulacak ve ardından istatiksel analizi yapılacaktır. Hasta kimlik bilgileri saklı tutularak sadece araştırmada sorumlu olan Prof.Dr.Ahmet Göktuğ Ertem ve Dr. Ozab+n Oğuz tarafından verilerek incelenecektir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Çalışmamız Mart 2019 ve Mayıs 2023 tarihleri arasındaki hastalardan oluşmustur Çalışmamıza no-reflow gelişip perfore edilmiş balon aracılı 30 hasta konvansiyonel tedavi uygulanmış 60 hasta alınması planlanmıştır
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Bakılan parametrelere uygun SPSS analizlerinden faydalanılacaktır. (Çok değişkenli COX regresyon analizinden faydalanılacaktır)
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir. Araştırmanın etik kurul onayı alınmıştır.
13- Anahtar kelimeler (Key words) No-reflow fenomeni Perfore edilmiş balon Perkütan koroner girişim

Tez Danışmanı	Klinik Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. Ahmet Göktuğ Ertem	Prof. Dr. Sinan Aydoğdu
İmza	İmza

EK 2. ETİK KURUL ONAYI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –**E2-23-4159** No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde planlanan; Prof. Dr. Ahmet Göktuğ ERTEM'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Koroner Perkütan Girişim Sonrası Gelişen No-Reflow Tedavisinde Konvansiyonel Yöntem İle Perfore Edilmiş Balon Aracılı Tedavinin Karşılaştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

26/05/2023

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ozan OĞUZ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2018'den itibaren sırasıyla Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi – Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi.

2011-2017 Gazi Üniversitesi-Tıp Fakültesi

III- Ünvanları

2011-Halen: Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

06/07/2018- Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi – Ankara Bilkent Şehir Hastanesi- Asistan Doktor

09/11/2017- 27/06/2018: Kızılcahamam Devlet Hastanesi- Pratisyen Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kardiyoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

1. Ozcan Cetin, E. H., Korkmaz, A., Kara, M., Merovci, I., Gocer, K., Aksu, E., Oguz, O., … & Topaloglu, S. (2023). Multiple wide QRS tachycardias in the same individual with ischemic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *34*(1), 241-245

VII- Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. Dev korona-kameral fistülün perkütan tedavisi. **Ozan Oğuz,** İlyas Emre Yakıcı, Mehmet Kuzucu, Mustafa Karanfil, Kevser Gülcihan Balcı, Ender Örnek (2023). Girişimsel Kardiyoloji Zirvesi, Antalya (sözlü bildiri)

VIII- Kurslar

1. Koroner Bifurkasyon Lezyonlarına Simülasyon Temelli Yaklaşım Kursu, Ankara, 2023 (ulusal)