

# Akut Miyokard İnfarktüsünün Primer Stent İmplantasyonu ile Tedavisi Sırasında Gelişen No-Reflow Fenomeni İnterakoronar Verapamil İle Önlenebilir

Dr.İbrahim Demir, Dr.Hüseyin Yılmaz, Dr.Aytül Belgi, Dr.Oktay Sancaktar  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

## Giriş

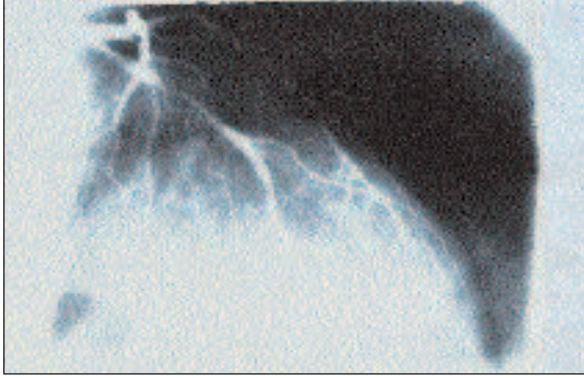
AMI sonrası antegrad koroner akımın sağlanması miyokardiyal nekrozu sınırlar (1). Reperfüzyonun iskemik miyokard fonksiyon bozukluğunu önlediği bilinmektedir (2). Bununla birlikte bazı çalışmalarda epikardiyal koroner arterde normal akımın sağlanmasına rağmen sol ventrikülde beklenen fonksiyonel iyileşmenin olmadığı gösterilmiştir (3). Perkütan koroner girişimlerde koroner arterde akımı engelleyen diseksiyon, mekanik engel, distal emboli olmaksızın sorumlu arterin açılmasına rağmen miyokardiyal perfüzyonun sağlanamaması "no-reflow" fenomeni olarak tanımlanır (4, 5). "No-reflow" fenomeni anjiyografi (3), sintigrafi (6, 7), kontrast ekokardiyografi (8-10) ve Doppler flow wire (11) gibi yöntemlerle saptanabilir. Anjiyografik olarak "no-reflow" mekanik engel olmaksızın TIMI akımın  $\leq 2$  olması olarak tanımlanır (4). AMI sonrası gelişen anjiyografik "no-reflow" ile kardiyak morbidite ve mortalite arasında kuvvetli korelasyon vardır (3, 12). AMI'nde direkt stent implantasyonu sonrası gelişen bir "no-reflow" olgusunda akımın, infüzyon kateteri ile distal damar yatağına yüksek doz verapamil verilerek düzeltildiğini literatüre kazandırmak istedik.

## Vaka

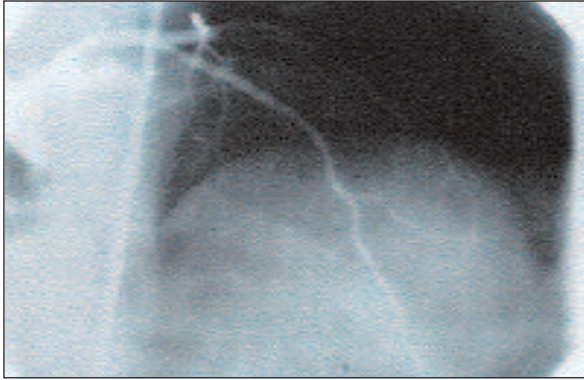
K.B. 54 yaşında kadın hasta, saat 04 de yanıcı, sıkıştırıcı tarzda göğüs ağrısı başlamış. Acil servise saat 06.30 da geldiğinde şiddetli göğüs ağrısı devam ediyordu. Hasta göğüs ağrısıyla uykudan uyandığını ve daha önce buna benzer yakınmasının olmadığını söyledi. Hastanın öz geçmişinde özellik yok. Soy geçmişinde, baba ve kardeşlerinin koroner arter hastası olduğu öğrenildi. Koroner arter hastalığı risk faktörle-

rinden aile hikayesinin yanısıra, erken menapoz (40 yaşında) ve obezitesi vardı. Hastanın vital bulguları normaldi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S1 ve S2 normal, S3(+), S4(-), üfürüm ve frotman saptanmadı. Akciğer bazallerinde ince krepitan raller dışında patolojik bulgu saptanmadı. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu. Nabız 96/dakika düzenli, kan basıncı 110/70 mmHg ölçüldü. Elektrokardiyografide (EKG), ritim sinüs, hız 90/dakika, D1-aVL de 2 mm, V2-V4 de 4 mm, V5-V6 da 2 mm ST segment yüksekliği saptandı.

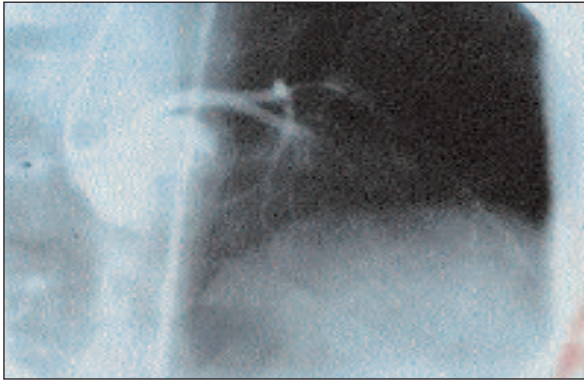
EKG ve anamnez verileri ile hastaya, akut yaygın ön duvar miyokard infarktüsü tanısı koyuldu. Kardiyak enzimler, renal, hematolojik ve rutin biokimya parametreleri için laboratuvara kan örneği gönderildi. Kliniğimizin 3 yıldır uygulamakta olduğu akut miyokard infarktüsünde primer girişimsel revaskülarizasyon protokolü kapsamında hastanın koroner anjiyografi laboratuvarına alınmak üzere hazırlıkları başlatıldı. Hastaya aspirin, ticlopidin, heparin, analjezik verildi. Hasta saat 6.50 de koroner anjiyografi laboratuvarına alındı. Konvansiyonel yöntemlerle sağ koroner anjiyografisi yapıldı ve normal bulundu. Takiben 7F XB 3.5 kılavuz kateter ile sol ana koroner ostiumuna yerleşildi. Çekilen anjiyografide LAD orta segmentte %95 trombotik darlık ve distale TIMI 1 akım olduğu saptandı (Şekil 1). Wizdom 0.014 kılavuz tel ile darlık geçildi. Lezyona 3.0x18 mm R stent 25 sn x13 atm ile implante edildi. Kontrol anjiyografide TIMI 3 akım sağlandığı görüldü (Şekil 2). LAD proksimal ostiuma yakın lezyon da oldukça kiritik kabul edildi. Klinik deneyimlerimiz doğrultusunda bu lezyonun akut oklüzyona neden olabileceği düşüncesi ile buraya NIR 3.5 x 16 mm stent 10 sn x 14 atm. ve 20 sn x 14 atm ile implante edildi. İkinci stent implante edildikten sonra akım TIMI 0 oldu (Şekil 3). Koroner içine verilen verapamil ve nitrat ile akım sağlanamadı. Uzun balon ile girilip her iki



**Şekil 1: Girişim öncesi infarktten sorumlu LAD lezyonu**

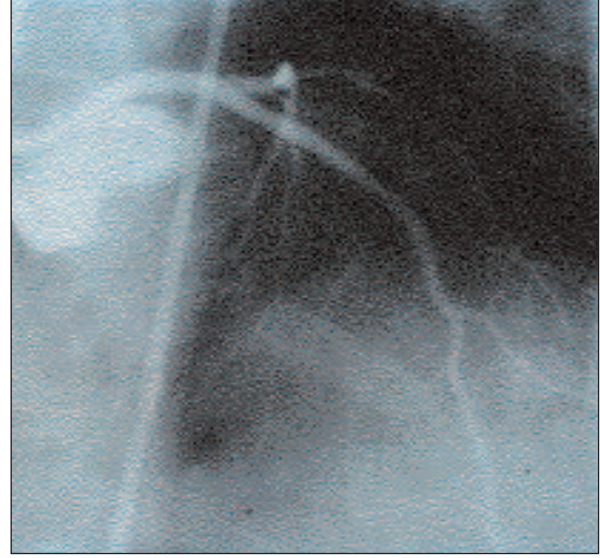


**Şekil 2: Birinci stent sonrası TIMI 3 akım ve LAD ostial lezyon**



**Şekil 3: LAD ostial lezyona ikinci ve üçüncü stent yerleştirilmesi sonrası TIMI 0 akım**

stente aynı anda yüksek basınç uygulandı yine akım sağlanamadı. Stent stratları arasından zaman zaman karşılaştığımız disseke doku prolapsusu olabileceği düşüncesi ile üçüncü bir stent (R stent 3.0 x 38 mm) iki stenti kapsayacak şekilde 25 sn 14 atm ile impalante edildi. Çekilen kontrol filminde görüntü değişmemişti (Şekil 3). Balonu damar distaline kadar ilerletip geri



**Şekil 4: İnfüzyon kateteri ile lezyon distaline verapamil verilmesi sonrası TIMI 3 akım**

çektik ancak yine akımın sağlanmadığını gördük. Bu durum bize, distal damar yatağında ve mikrovasküler sahada ciddi vazospazm olabileceğini düşündürdü. Koroner ostiumundan ziyade distal damar yatağına verapamil ve nitrat vererek burada oluşmuş olabileceğini düşündüğümüz spazmı çözmeyi hedefledik. İntra-koroner infüzyon kateterini (Cordis) lezyon distaline yerleştirdik. İnfüzyon kateteri içinden 2x200 µg verapamil verdiğimizde distal damar yatağının görülmeye başladığını gördük. Verapamil dozunu bir kez daha 2x200 µg tekrarlayıp infüzyon kateterini çıkardık. Çektiğimiz kontrol anjiyografisinde TIMI 3 akımın sağlandığını saptadık (Şekil 4). Hasta ticlopidin 2x1 tb, isosorbid-5-mononitrat 60 mg/gün, fraxiparin 2 x 0.6cc, aspirin 300 mg, metoprolol 50 mg tedavisi ile koroner yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın seri enzim takipleri işlem öncesi, işlemden hemen sonra, 6. saat, 12. saat, 24. saat, 36. saat, 48. saatte yapıldı. Sırasıyla CK: 740-3895-4186-3995-2390-705-269 IU/l ve CK-MB: 190-943-1038-922-399-92 IU/l olarak saptandı. Koroner yoğun bakım ünitesinden 3. gün kardiyoji servisine alındı. Ticlopidin, aspirin, nitrat, metoprolol, statin tedavisi ile 6.günde evine gönderildi. AMİ'nün 5. günü yapılan ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45 olarak saptandı. Birinci ay ve üçüncü ay kontrolleri yapılan hasta halen yakınmasız olup medikal takibine devam edilmektedir. Üçüncü ay kontrolünde Bruce protokolüne göre yapılan efor testinde 9 MET iş yaptı, göğüs ağrısı ve iskemik EKG değişimi olmadı.

## Tartışma

Anjiyografik "no-reflow" fenomeni ve AMİ'nde kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite arasında sıkı ilişki olduğu bilinmektedir (13). AMİ sonrası "no-reflow" gelişen hastalarda, tehlikeli aritmi, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak ölüm, akım sağlananlara oranla daha fazla görülmektedir (3, 12-14). AMİ sonrası klinik seyir belirleyicileri yaş, Killip klas, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi parametrelerdir. Anjiyografik "no-reflow" fenomeni de bağımsız morbidite ve mortalite belirleyicisidir (12).

Patofizyolojik olarak "no-reflow" infarkt arterinin açık olmasına rağmen doku akımının düşük olmasıdır (5). No-reflow gelişiminde, mikrovasküler spazm (4) endotel hücre hasarı, inflamasyon ve doku ödemi (5, 11), preinfarktüs anjina (13), ve mikrovasküler sahada nötrofil tıkaçlar oluşması (15) etkili faktörler olarak bilinmektedir. Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi doku perfüzyon derecesini çok iyi gösterdiğinden dolayı "no-reflow" sıklığını da ortaya koyabilmektedir (8-10). Ancak kontrast ekokardiyografi uygulaması zordur. Klinik pratikte her hastaya uygulanamamaktadır. TIMI flow grade ise ilave yöntemlere ve ilave zamana gerek kalmadan "no-reflow" u tayin edebilecek basit bir alternatif yöntem olarak kabul edilmektedir (3). AMİ'nde revaskülarizasyon sonrası sorumlu arterdeki kan akımının mekanik bir engel olmaksızın TIMI grade flow  $\leq 2$  olarak saptanması anjiyografik "no-reflow" olarak tanımlanır (4, 12). Lezyon bölgesindeki mikrovasküler dirençte artış olması, epikardiyal koroner kan akımını azaltabilir. Doppler guidewire ile yapılan çalışmalarda mikrovasküler direnç artışı ve anjiyografik "no-reflow" ilişkisi gösterilmiştir (16).

AMİ sonrası sol ventrikül "remodeling" i ve "no-reflow" arasında da sıkı bir bağlantı vardır. Remodeling oluşumunu etkileyen faktörler, infarkt genişliği, infarkt arterindeki akım, asinerji, artmış duvar stresi vb. dir (12). "No-reflow" bu parametrelerin tamamına katkıda bulunmaktadır. Anjiyografik "no-reflow" saptanan olgularda ejeksiyon fraksiyonu düşüktür.

"No-reflow" sıklığı elektif perkütan girişimlerde %2 düzeyinde (4) rastlanırken AMİ'nde primer girişimsel revaskülarizasyonda sıklığı %11-40 gibi yüksek orandadır (14, 17, 18). AMİ'nde direkt revaskülarizasyonun sık rastlanan bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan "no-reflow" fenomenini tedavi etmenin zorunluluğu iyi bilinmektedir. Bu nedenledir ki fenomenin fizyopatolojisine göre tedavi yaklaşımları denenmektedir. İntrakoroner adenozin (24-48  $\mu$ g) bo-

lus uygulamalarıyla bir çalışma yapılmış. Bu çalışmada adenozin alan grupta "no-reflow" oranı %5.9 bulunurken adenozin almayan grupta %28.6 bulunmuştur (17). Yine bu çalışmada hastane içi ve dışı major kardiyak olay sıklığı adenozin verilen grupta çok daha az saptanmıştır. Bir başka çalışmada safen ven greftlerinde perkütanöz girişim yapılırken intrakoroner kullanılan adenozinin 11 vakadan 10 olguda "no-reflow" u düzelttiği bildirilmiştir (19). Adenozinin "no-reflow" üzerine olumlu etkisine rağmen etki biçimi açık değildir. Bir başka sunumda ise AMİ'nde primer perkütan revaskülarizasyon sonrası "no-reflow" gelişen olgularda intrakoroner bolus glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü verilmesiyle 3 vakadan ikisinde TIMI 3 akımın sağlandığı bildirilmiştir (20). Aynı sunumda predilatasyonsuz direkt stent uygulanan olgularda "no-reflow" fenomeni sıklığının daha düşük olduğu vurgulanmıştır.

Perkütan koroner revaskülarizasyon girişimlerinde spazmı çözmek için sıklıkla kullandığımız farmakolojik ajanlar nitrogliserin ve verapamildir. Nitrogliserin epikardiyal koroner spazmı gidermede daha başarılıdır. Mikrovasküler düzeydeki koroner spazma ise kalsiyum kanal blokerlerinin özellikle nicardipin ve verapamilin daha etkili olduğu vurgulanmaktadır (18, 21). Verapamil ve nicardipin dozu intrakoroner olarak 100-1000  $\mu$ g aralığında güvenle uygulanabilmektedir (4). Perkütan revaskülarizasyonda kalsiyum kanal blokerlerinin direkt kardiyoprotektif etki ve koroner kollateral akımı artırarak miyokardiyal iskemi azalttığı söylenmektedir (22). AMİ'nde erken reperfüzyon sırasında "reperfüzyon injurisi" olur. Kalsiyum kanal blokerlerinin verilmesi, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını ve myofibrillerin kalsiyuma olan affinitesini baskılayarak "reperfüzyon injurisi" ni azaltabilir (22, 23).

AMİ'nde "no-reflow" oranının yüksek olmasının nedenleri, endotel hasarı, inflamasyon, nötrofil yığılması ve distale mikroembolizasyon olmasıdır. Bunların yanısıra önemli bir oranda da neden, özellikle reperfüzyon sonrası infarkt bölgesindeki düzeyi çok yükselen serbest oksijen radikallerinin neden olduğu ciddi dirençli mikrovasküler spazmdır (23). Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasarı azaltmada kalsiyum kanal blokerlerinin etkili olduğu da bilinmektedir. Sunmuş olduğumuz vakanın anjiyografik görüntüleri ile invazif kardiyologların sıklıkla karşılaştıklarından şüphemiz yok. Ancak literatürü gözden geçirdiğimizde TIMI 3 akımdan TIMI 0 akıma kayan ve dirençli mikrovasküler spazmın neden olduğu "no-

reflow" olgusunu infüzyon kateteriyle lezyon distaline geçip verapamil vererek çözen sunuma rastlanmıştır. Bu nedenle uyguladığımız yöntemi vakayı tartışarak literatüre kazandırmak istedik.

Sonuç olarak, perkütan girişimlerde, nitrat ve verapamil dirençli ciddi mikrovasküler spazm olabilir. Bu olgularda infüzyon kateteri ile damar distal yatağına yüksek doz verapamil verilmesi spazmı çözerek "no-reflow" u düzeltebilir.

### Kaynaklar

- Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
- The GUSTO angiographic investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
- Morishima I, Sone T, Mokuno S, et al. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995; 130: 239-43.
- Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.
- Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, et al. Early detection of the no-reflow phenomenon in reperfused acute myocardial infarction using technetium-99m tetrofosmin imaging. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 208-14.
- Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of microvascular no-reflow phenomenon using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 898-903.
- Ragosta M, Camarano G, Kaul S, et al. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction. New insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994; 89: 2562-9.
- Porter TR, Li S, Oster R, Deligonul U. The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998 15; 82: 1173-7.
- Leclercq F, Messner-Pellenc P, Descours Q, et al. Combined assessment of reflow and collateral blood flow by myocardial contrast echocardiography after acute reperfused myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 62-7.
- Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *Am J Cardiol* 2000; 85: 50B-60B.
- Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1202-9.
- Takahashi T, Anzai T, Yoshikawa T, et al. Absence of preinfarction angina is associated with a risk of no-reflow phenomenon after primary coronary angioplasty for a first anterior wall acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2000; 75: 253-60.
- Marzilli M, Gliozheni E, Marraccini P, Fedele S. Primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction: clinical correlates of the 'no reflow' phenomenon. *Int J Cardiol* 1998; 65 (Suppl 1): S23-8.
- Meisel SR, Shapiro H, Radnay J, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction. Possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 120-5.
- Iwakura K, Ito H, Nishikawa N, et al. Early temporal changes in coronary flow velocity patterns in patients with acute myocardial infarction demonstrating the "no-reflow" phenomenon. *Am J Cardiol* 1999; 84: 415-9.
- Assali AR, Sdringola S, Ghani M, et al. Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of "no reflow" phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 27-31.
- Vallejo E, Pena-Duque MA, Norono O, et al. The no-reflow phenomenon: its incidence and clinical characteristics in a series of cases. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998; 68: 247-52.
- Fischell TA, Carter AJ, Foster MT, et al. Reversal of "no reflow" during vein graft stenting using high velocity boluses of intracoronary adenosine. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45: 360-5.
- Hamon M, Richardeau Y, Lecluse E, et al. Direct coronary stenting without balloon predilation in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 138: 55-9.
- Fugit MD, Rubal BJ, Donovan DJ. Effects of intracoronary nicardipine, diltiazem and verapamil on coronary blood flow. *J Invasive Cardiol* 2000; 12: 80-5.
- Chouairi S, Carrie D, Puel J. Myocardial protection with calcium-channel blockers during ischaemia and reperfusion by PTCA. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl H): 3-8.
- Villari B, Ambrosio G, Golino P, et al. The effects of calcium channel antagonist treatment and oxygen radical scavenging on infarct size and the no-reflow phenomenon in reperfused hearts *Am Heart J* 1993; 125: 11-23.