

Miyokart enfarktüsünde tromboz ve fibrin oluşumu ile mikrovasküler tıkanmanın gösterilmesi

Microvascular obstruction due to thrombosis and fibrin deposition in myocardial infarction

Dr. Emre Aslanger, Dr. Seyhun Solakoğlu,[#] Dr. Öner Doğan,^{*} Dr. Murat Sezer,[†] Dr. Sabahattin Umman[†]

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

[#]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

^{*}İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

[†]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Miyokart enfarktüsünde epikardiyal damar açıklığının sağlanmasından sonra miyokart hasarının hemen durmadığı yaygın olarak bilinmektedir. Epikardiyal damar açıklığının sağlanmasından sonra devam eden hasarın nedeni, tıkanıklık sırasında mikrovasküler ortamda oluşan *in situ* tromboz olabilir. Çalışmamızda iskemi ve reperfüzyonun mikrovasküler trombotik tıkanıklık üzerine etkilerini göstermeyi hedefledik.

Yöntemler: Otuz adet erkek Wistar cinsi sıçan çalışmaya dâhil edildi. Sıçanlar anestezisi altına alınarak torakotomi yapıldıktan sonra sol koroner arter bir grupta 30 dakika bağlandı, başka bir grupta buna 20 dakikalık reperfüzyon eklendi. On denek sham-operasyonlu olarak kullanıldı. Çalışma protokolü sonunda kalpler kesilip çıkarılarak immünohistokimyasal olarak ve elektron mikroskop ile incelemeye alındı.

Bulgular: İmmünohistokimyasal incelemede enfarktüs ve reperfüzyon grubunda mikrovasküler fibrin ve trombosit birikimi diğer gruplara göre belirgin olarak daha fazla bulundu. Morfolojik elektron mikroskop incelemesi mikrovaskülatürde tıkanıklık mevcudiyetini onaylar nitelikteydi.

Sonuç: Miyokart enfarktüsünde *in situ* trombus ve fibrin oluşumu ile mikrovasküler tıkanma gerçekleşmektedir. Bu sonuçlar, miyokart enfarktüsünün modern tedavisinde epikardiyal damar açıklığının yeniden sağlanmasının ardından mikrovasküler reperfüzyonu da sağlayacak ek yaklaşımların rutin olarak kullanılmasının gerektiğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

Objective: It is widely known that myocardial damage is not immediately terminated after the elimination of epicardial occlusion in cases of myocardial infarction. *In situ* thrombosis during epicardial occlusion might contribute to poor myocardial perfusion after reperfusion of an occluded epicardial artery. In the current study, we sought to determine the effects of ischemia and reperfusion on microvascular thrombotic occlusion.

Methods: Thirty male Wistar rats were included in the study. After the rats had been anesthetized and thoracotomized, the left coronary artery was occluded for 30 minutes in the first group, and it was occluded for 30 minutes and reperfused for an additional 20 minutes in the second group. Ten rats were used as a sham-operated control group. After completion of the study protocol, excised heart preparations were analyzed by immunohistochemistry and electron microscopy.

Results: A significant difference was found between the infarction plus reperfusion group and the other 2 groups, with respect to microvascular fibrin and thrombocyte deposition in immunohistochemistry analysis. These results were confirmed by morphological examination with electron microscopy.

Conclusion: *In situ* fibrin formation accompanies microvascular obstruction in acute myocardial infarction. Our results indicate that additional therapeutic approaches are needed in order to achieve better tissue perfusion in contemporary treatment of acute myocardial infarction after successful reopening of the infarct-related artery.

Geliş tarihi: 18.05.2015 Kabul tarihi: 29.06.2015

Yazışma adresi: Dr. Emre Aslanger, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İçerenköy Mahallesi, Hastane Yolu Sok., No: 102-104, 34752 Ataşehir, İstanbul.

Tel: +90 216 - 469 37 96 e-posta: mr_aslanger@hotmail.com

© 2016 Türk Kardiyoloji Derneği



ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsünün tedavisinde esas amaç doku düzeyinde reperfüzyonun sağlanmasıdır. Bu amaç doğrultusunda önerilen en etkin yöntem primer perkütan koroner anjiyoplastidir.^[1] Ancak, perkütan koroner anjiyoplasti ile sağlanan başarılı epikardiyal açıklığa rağmen, olguların önemli bir kısmında doku düzeyinde perfüzyonun istenen ölçüde sağlanamamasına bağlı olarak miyokart hasarı süreci devam etmektedir.^[2] Bu hasarda; reperfüzyonun yol açtığı serbest oksijen radikalleri,^[3,4] enflamatuvar hasar,^[5-7] doku içine kanama,^[8] doku ve endotel ödemi,^[9] aterosklerotik artıklar ve trombüs embolizasyonu,^[10-13] vazokonstriktif maddelerin salınması^[14-16] ve diğer pek çok neden suçlanmaktadır.^[17,18]

Koroner arter tıkanıklığı sonrası mikrovasküler ortamda akım yavaşlaması, iskeminin neden olduğu endotel hasarı ve prokoagülan çevre trombüs oluşumu için uygun zemini hazırlamaktadır.^[19] Bu durum mikrovasküler ortamda *in situ* trombüs ve fibrin oluşumu için tetikleyici faktör olabilir. Öncül klinik çalışmalarda, başarılı primer perkütan koroner girişim sonrasında fibrinolitik tedavinin mikrovasküler perfüzyonu iyileştirdiği ve enfarktüs alanını olumlu yönde sınırlandırdığı gözlemlenmiştir.^[19,20]

Bu çalışma, bu hipotezden hareketle majör epikardiyal arter tıkanıklığının mikrovasküler alanda trombosit agregasyonu ve *in situ* fibrin oluşumuna yol açmadığını araştırmak için planlandı.

YÖNTEMLER

Çalışmada yaşları 25±8 hafta, ağırlıkları 380±100 g olan 30 erkek albino Wistar cinsi sıçan kullanıldı. Çalışma öncesinde Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayı alındı, çalışma sırasında “Laboratuvar Hayvanlarının Kullanım ve Bakım İlkeleri” bildirisine uyuldu. Deney hayvanları standart kafeslerde 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsü sağlanan ve ısısı 22–24°C olan fizyolojik koşullarda barındırıldı, standart pellet yem ve musluk suyu ile serbest beslenmeye tabi tutuldu.

Cerrahi işlem

Intraperitoneal yoldan verilen 70–100 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin ile anestezi sağlandı, gereğinde ek ketamin dozları ile sürdürme temin edildi. Cerrahi işlem süresince anestezi derinliği ve elektrokardiyografi (PC ECG, Norav Medical Ltd., İsrail) monitörize edildi. Boyunda orta hat kesisi ile trakeaya

ulaşıldı, 16G intravenöz branül ile (B-CAT2, Bıçakçılar Tıbbi Cihazlar, Türkiye) trakeal kanülasyon yapıldı ve branül sütür ile sabitlendi. Branül ucu özel iletim borusu ile basınç/hacim kontrollü hayvan ventilatörüne (Harvard Apparatus Inc., Amerika Birleşik Devletleri) bağlandı, denekler kiloya uygun tidal hacimlerde (1.8-2.5 ml) hacim kontrolü ile, %50 inspirasyon/ekspirasyon oranında ve otomatik ayarlı 60–90 soluk/dakika frekansında oda havası ile ventile edildiler. Sol lateral torakotomi sonrası sol ön inen arter, sol atriyal apendiks ile pulmoner infundibulum arasında bulundu ve 6/0 prolene iplik ile bağlandı.

Denekler üç gruba ayrıldı. Damarsal yapı boyanmasında kontrol grubunda %25’ten az, enfarktüs sonrası reperfüzyonda %50’den fazla boyanma öngörüsü, $\alpha=0.05$ ve çalışma gücü=0.80 değerleri için en az 8 denek gerektiğinden gruplar 10’ar denekten oluşturuldu. Grup I (n=10) *sham*-operasyonu, grup II (n=10) iskemi ve grup III (n=10) iskemi-reperfüzyon grubu olarak düzenlendi. Grup I’de cerrahi işleme yukarıda anlatılan aşamada son verildi, denek bu halde 50 dakika gözlemlendi. Grup II’de iplik düğüm içerisine 2 mm çapında, 1 cm boyunda lateks silindir konarak iki kez düğümlendi ve koroner tıkanma 30 dakika boyunca devam ettirilecek şekilde denek gözlemlendi. Grup III’te ip yine 30 dakika boyunca düğümlü tutuldu, ancak daha sonra düğüm açılarak 20 dakika reperfüzyona izin verilerek, toplam 50 dakikada deney sonlandırıldı. Gözlem süresince göğüs kafesi dikilmeksizin kapatıldı, vücut yüzeyine steril bez üzerinde 30°C’ye ısıtıldı 250 ml’lik %5 dekstroz solüsyonu torbası konarak ısı kaybı engellendi.

Gerekli sürenin tamamlanmasına takiben kalp, ana damarlardan ayrılarak hızlıca çıkartıldı, 5 ml sabitleme sıvısı ile aorttan ters yıkama yapıldı. Sabitleme için elektron mikroskobisinde kullanılacak preparatlar %2.5’lik glutaraldehit çözeltisine, ışık mikroskobisinde kullanılacak preparatlar %10’luk tamponlu nötral formalin çözeltisine atıldı.

Işık mikroskobisi

Preparatlar uygun şekilde parafin bloklar şeklinde hazırlandı, Leica RM 212RT (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Almanya) mikrotom ile 3–4 µm’lik kesitler alınarak bir grup hematoksilen-eozin ile boyandı, bu grubun ardışık kesitleri trombositleri hedef alan anti-F VIII ilişkili antijen antikoru (anti-FVIII-rAg) ve intravasküler fibrini hedef alan anti-fibrin/fib-

rinojen antikoru kullanılarak immünohistokimyasal boyamaya tabi tutuldu. İmmünohistokimyasal boyama alınan kesitlerde primer antikor uygulamasından önce 700 W mikrodalga fırında pH 8.0'lık EDTA tampon içinde iki kez 10'ar dakika antijen kurtarma işlemi uygulandı. %3'lük H₂O₂ ile endojen peroksidaz enzim blokajını takiben primer antikor olarak 1/50 dilüsyonda, iki saatlik uygulamayla fare anti-insan FVIII ilişkili antijen antikoru (Neomarkers, Fremont, Amerika Birleşik Devletleri) ve 1/20 dilüsyonda insan antifibrin (American Diagnostica, Stanford, Amerika Birleşik Devletleri) antikoru kullanıldı. Sol ön inen arterce kanlandırılan miyokart bölgesi x40 büyütme ile incelendi, üç mikroskop alanına düşen mikro ve makrovasküler boyanma sayısı sayılarak ortalaması alındı. Ortalama küçük arter boyutuna denk düşen 5 eritrositin altında kalan çapa sahip damarsal yapılar mikrovaskülatür, bunun üzerindeki damarsal yapılar makrovaskülatür olarak sınıflandırıldı.^[21] Sol ventrikül lezyon bölgesinin, sol ventrikül kavitesine göre karşısına denk düşen miyokart parçası ikinci bir kontrol kısmı olarak kabul edildi ve büyük büyütme üç mikroskop sahası başına düşen ortalama boyanma sayısı kaydedildi. Grup I için bu iki karşılıklı alanın ortalaması tek değer olarak alınmıştır. Sayımı yapan kişi deney grubu bilgisi açısından körleştirildi.

Elektron mikroskopisi

Deney hayvanlarından alınan kalp doku örneklerinden 1 mm³ büyüklüğündeki parçalar 0.1 M fosfat tamponu (pH 7.4) ile tamponlanmış olan %2.5'lik glutaraldehit çözeltisi içinde 24 saat +4°C'de fikse edildi. Aseton ve epon ile standart takip sürecinin ardından Reichert OM U3 marka ultramikrotom (Reichert Inc., Amerika Birleşik Devletleri) ile 40–60 nanometre kalınlığında alınan ince kesitler, film ile kaplandı 100 mesh'lik bakır veya çinko gridler üzerine alındı. Kontrastlama için 30 dakika uranil asetat ve 10 dakika kurşun nitrat (Reynol's) damlaları üzerinde bekletildikten sonra Jeol-Jem 1011 transmisyon elektron mikroskobu (JEOL Ltd., Japonya) ile incelenerek fotoğraflandı. Görüntü kayıtları Mega View III sayısal kamera ve Analysis yazılımı (Soft Imaging Systems GmbH, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntüler morfolojik olarak değerlendirildi.

İstatistik analiz

İstatistik incelemeler için uygun yazılım (Statistical Package for Social Sciences [SPSS] 17.0, Chi-

cago, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Faktör VIII ve fibrin/fibrinojen verileri ikili gruplar halinde ve normalite varsayımını karşılamadığından Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Üç grubu birden içeren kontrol grupları arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak p değerinin 0.05'in altında olması öngörüldü. Sürekli değişkenler medyan \pm 25. ve 75. persantiller olarak belirtildi. Faktör VIII ile fibrin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Prosedür 10 adet *sham*-operasyonlu (grup I), 10 adet enfarktüs (grup II) ve 10 adet enfarktüs ve reperfüzyon (grup III) grubu denekte başarı ile tamamlandı, deney süreci boyunca kaybedilen denek olmadı. Grup III'te yer alan bir denekte, deney sonrasında kalbin incelenmesi sırasında koroner arterin tam olarak kapatılmadığı görüldü, bu denekte elektrokardiyografik ve mikroskopik incelemelerde değişiklik olmaması da göz önünde bulundurularak, denek analizlerden çıkarıldı. Bu nedenle grup III, 9 denekten oluşmaktadır.

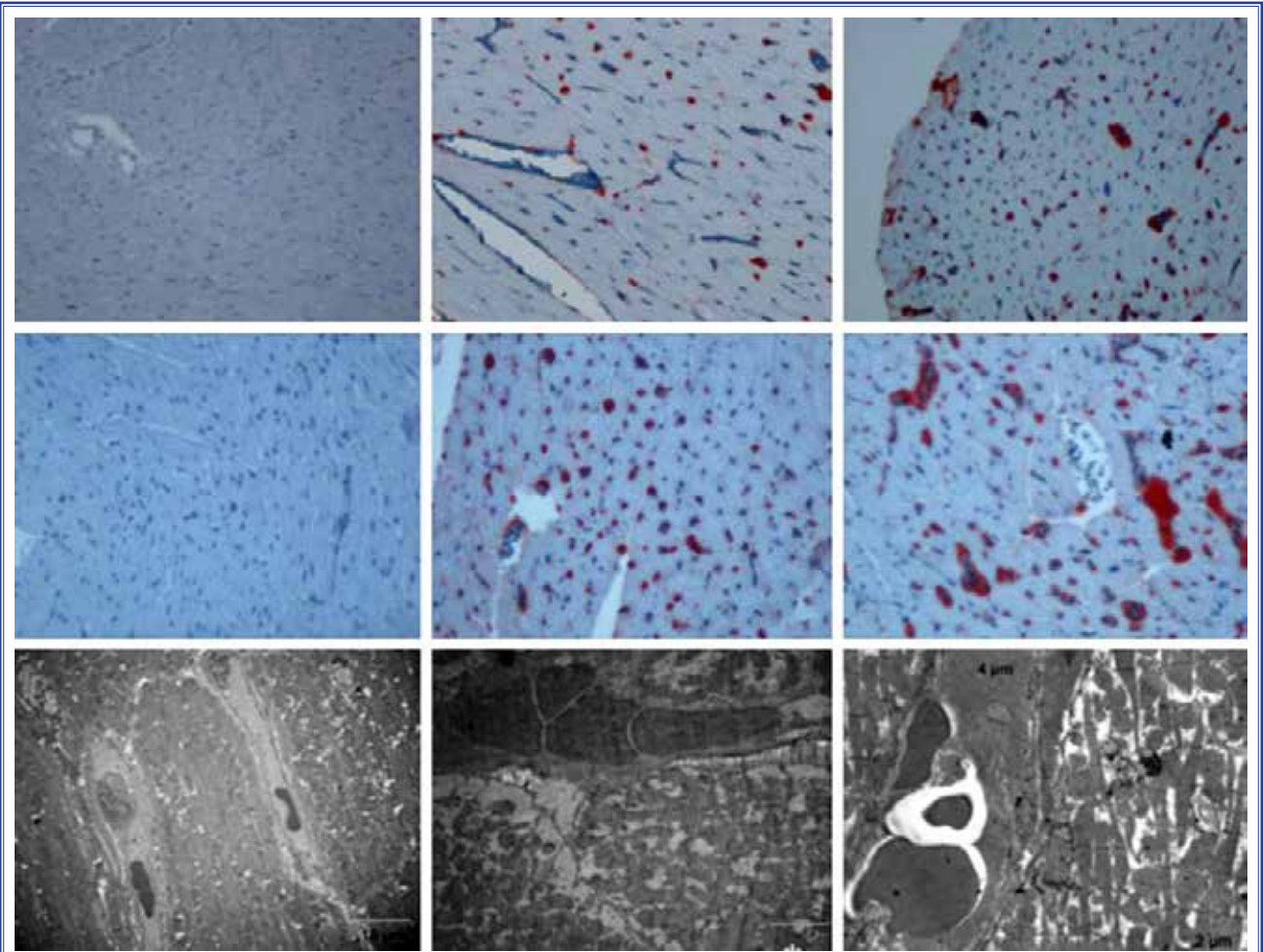
Işık mikroskopisi bulguları (Şekil 1)

Anti-faktör VIII antikoru ile yapılan incelemede, grup I, II ve III'e göre büyük büyütme ile mikroskop sahası başına düşen ortalama mikrovasküler ve makrovasküler boyanma sayıları Şekil 2'de verilmiştir. Fibrin/fibrinojen antikoru ile yapılan incelemelerden elde eden grup I, II ve III'e ait, büyük büyütme ile mikroskop sahası başına düşen ortalama mikrovasküler ve makrovasküler boyanma sayıları da Şekil 3'te verilmiştir.

Ayrıca iki boyanma deseni birbiri ile karşılaştırıldığında mikrovasküler ($p < 0.001$, $r = 0.899$) ve makrovasküler ($p < 0.001$, $r = 0.814$) fibrin ile trombüs birikimi arasında belirgin korelasyon olduğu görülmektedir. Mikrovasküler ve makrovasküler fibrin birikimi ($p = 0.004$, $r = 0.711$) ile mikrovasküler ve makrovasküler trombüs birikimi aralarında da anlamlı korelasyonlar vardır ($p = 0.006$, $r = 0.697$).

Elektron mikroskopisi bulguları (Şekil 1)

Elektron mikroskopisi bulguları iskemi işleminin sağlamlığını değerlendirmek amacıyla hücresel iskemi bulguları ve hipotezin değerlendirilmesi için vasküler bulgular açısından değerlendirildi. Grup I'de, elektron



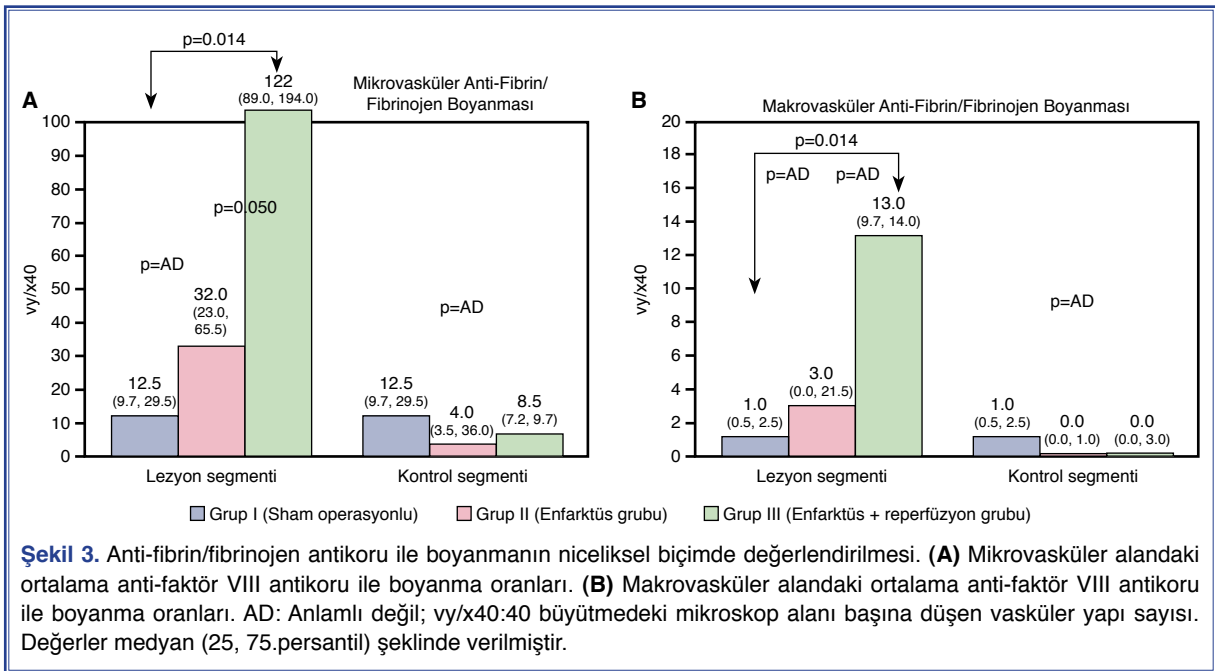
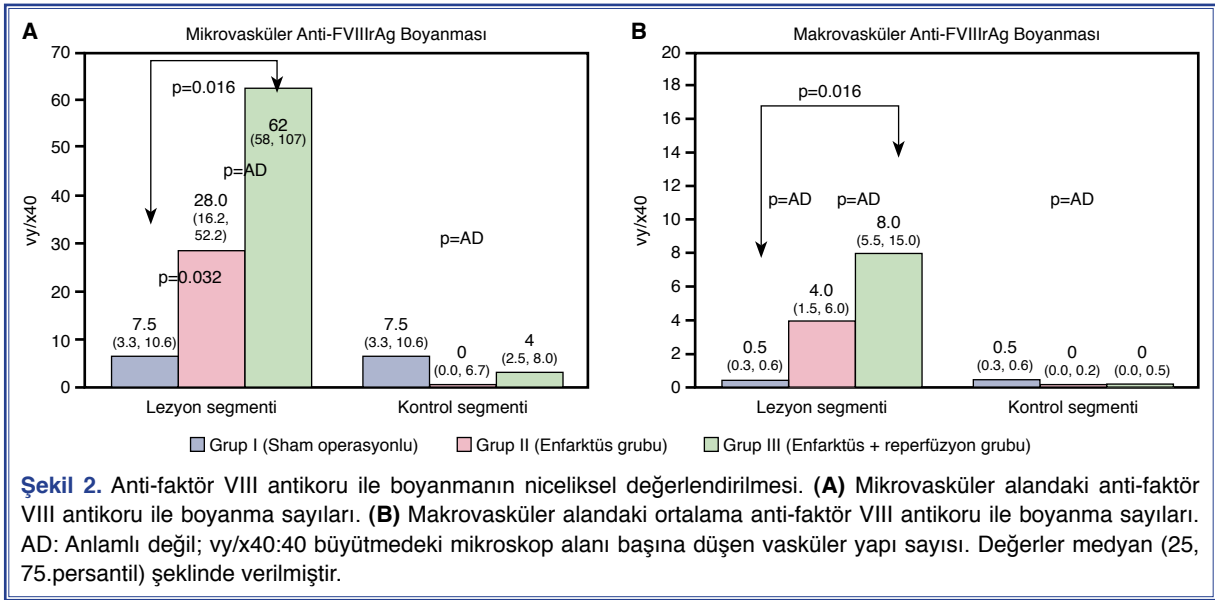
Şekil 1. Grup I (sham) (sol sütun), grup II (iskemi) (orta sütun) ve grup III'ten (iskemi-reperfüzyon) (sağ sütun) alınmış anti-faktör VIII (üst sıra), anti-fibrin/fibrinojen antikoru (orta sıra) ve elektron mikroskopi görüntüleri (alt sıra). Üst iki sırada tromboz ve fibrin birikiminin iskemi-reperfüzyon grubuna doğru gidildikçe belirgin artış gösterdiği izlenmektedir. Elektron mikroskopi görüntülerinde grup I'de normal miyokardiyal mimari korunmuşken, grup II'de vasküler konjesyon ve miyositolizis, grup III'te bu bulgulara ek olarak intravasküler yoğun materyal (*) birikimi dikkati çekmektedir.

mikroskopik hücresel bulgular tamamen normal olarak saptandı. Grup II ve III'te tüm inceleme alanlarında sarkoplazmanın şişmiş görüldüğü, özellikle sarkolemmal yapının altında bu şişkinliğin ve ödemin daha belirgin olduğu dikkati çekti. Sarkoplazmanın organeller arasını dolduran granüler, yoğun yapısının seyreltiği ve genişlediği gözlemlendi. Kas demetlerinde belirgin ayrışma bulundu, düzenli sarkomer yapıları seçilemedi, mitokondrilerin dağınık durumda oldukları, belirgin olarak şiştikleri gözlemlendi, kristallarının küntleştiği ya da tamamen silindiği göze çarptı. Vasküler endotelde belirgin ödem ve dejenerasyon tespit edildi, perivasküler aralıkta elektron-nondens plazma birikimi ile kendini gösteren perivasküler ödem bulundu. Kapillerler belirgin derecede konjesyone durumda idi; bazı kesitlerde

bir kapiller içerisinde dört-beş adet eritrositin sıkışık durumda bulunduğu gözlemlendi. Grup III'te perieritrositer alanda bulunan fibrin ile uyumlu elektron-dens birikimlerin miktar olarak daha fazla olduğu göze çarptı, yer yer küçük damarlar içerisinde sadece polimerize fibrinin kapladığı tespit edildi. Bu grupların enfarktüs ile ilişkili olmayan bölgelerinden alınan görüntülerde birinci gruptan farklı bulgu izlenmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışma sonucunda; (a) majör epikardiyal arter tıkanıklığı sonrasında, mikrovasküler alanda tromboz ve fibrin oluştuğu, (b) reperfüzyon sonrasında tromboz ve fibrin oluşumunun daha da arttığı görülmektedir.



Bu sonuçlar, önceden diğer organlarda yapılmış iskemi-reperfüzyon çalışma modellerindeki sonuçlar ile uyumluluk göstermektedir.^[22-25] Woo ve ark.^[26] fibrinolitik tedavinin mikrovasküler akımı iyileştirdiği ve miyokart konjesyonunu azalttığını bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada mikrovasküler fibrin görünümü yapılmamış olup, fibrinolitik ajanın yararlı etkileri kanın akışkanlığı üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Bu nedenle, bizim çalışmamız, reperfüzyon hasarında mikrovasküler tromboza *in situ* fibrin

oluşumunun eşlik edebileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Son yıllarda tromboz ve fibrin nedeniyle oluşabilecek mikrovasküler tıkanıklıkla mücadele için antitrombotik ve fibrinolitik ilaçların intrakoroner uygulamaları konusunda klinik araştırmalar yayınlamaya başlamıştır. Örneğin; yakın tarihli çalışmalarda akut miyokart enfarktüsünde girişimsel tedaviye ek olarak glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerlerinin ve ürokinazın intrakoroner kullanımının, kısmen daha

az mikrovasküler obstrüksiyona, daha iyi miyokart perfüzyonuna, daha küçük enfarkt alanına yol açtığı gösterilmiştir.^[27-29] Literatürde miyokart enfarktüsünde mikrovasküler tıkanıklığı giderme amacıyla intrakoronar fibrinolitik kullanılan iki çalışma da ülkemizden bildirilmiştir. Bu çalışmalarda primer perkütan koroner girişime ek olarak intrakoronar yolla uygulanan streptokinazın hem kısa dönem,^[19] hem de uzun dönemde^[20] daha iyi mikrovasküler perfüzyon, daha iyi sol ventrikül işlev ve hacimleri ile enfarktüs boyutunda küçülme gibi faydaları gösterilmiştir. Başarılı primer perkütan girişim sonrası düşük doz intrakoronar fibrinolitik verilmesini içerecek, daha geniş hasta sayısına sahip olması planlanan bir çalışma için (A trial of low-dose adjunctive alteplase during primary PCI [T-TIME], NCT02257294) henüz hasta alınmaya başlamamıştır. Çalışmamız bu klinik çalışmalar için temel oluşturacak niteliktedir.

Elde edilen sonuçların önemli klinik yansımaları mevcuttur. Birincisi, çalışma enfarktüs patofizyolojisinde koroner mikrovaskülatürün önemini kuvvetle vurgulamakta, bu sürece ilişkin, hipotez ötesinde somut veriler sağlamaktadır. İkincisi ve daha önemlisi; uzun bir süredir sadece epikardiyal koroner arter açıklığını sağlamaya odaklanmış şekilde süregelen tedavi stratejilerinin yeterli olmadığını işaret etmektedir. Epikardiyal koroner açıklığın sağlanmasından sonra dahi hastaların yaklaşık üçte birinde doku düzeyinde yeterli perfüzyonun sağlanamadığı düşünülürse, rutin miyokart enfarktüsü tedavisinde mikrovasküler tıkanıklığı giderebilecek bir tedavi eklentisinin ne kadar çok hastayı etkileme potansiyeli barındırdığı açıktır.

Kısıtlılıklar

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri deney süresince hemodinamik takip yapılamamış olmasıdır. Deneysel olarak oluşturulan enfarktüsün hemodinamiyi bozması, bu hemodinamik bozukluğun fibrin ya da trombus oluşumuna neden olması olasıdır. Ancak, elde edilen bulguların enfarktüs ile ilişkili arter bölgesine sınırlı olması, enfarktüs dışı kontrol segmentleri ile *sham*-operasyonlu grup arasında gerek anti-fibrin antikoru, gerekse de anti-FVIIIrAg reaksiyonu açısından farklılığın olmaması bu olasılığın deney sonuçlarını etkileyecek derecede önemli olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı kullanılan antikorların özgünlüğü ile ilişkilidir. Anti-FVIIIrAg, faktör

VIII ile ilişkili antijene karşı oluşturulmuş bir antikor olduğundan; trombositlerle reaksiyon verdiği gibi endotel hücreleri ve bazı tümör hücreleri ile de reaksiyon vermektedir. Ancak, çalışmada boyanmanın kontrol segmentlerinde ve *sham*-operasyonlu deneklerde anlamlı boyanmaya neden olmaması, söz konusu durumun bir sınırlılık oluşturmadığını düşündürmektedir.

Elektron mikroskopide morfolojik olarak fibrinoid madde ile uyumlu bulunan elektron-dens görünümünün immünkompleksler gibi başka yoğun proteinöz birikimlerden de meydana gelme olasılığı mevcuttur. Ancak bu kısıtlılığın da, patofizyolojik zemin ve ışık mikroskopisinde özgün antikor ile bu intravasküler yapıların boyanması ile giderildiği belirtilebilir.

Son olarak, çalışmamızda klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan aterotrombotik koroner tıkanıklık değil koroner bağlaması kullanılmış olduğundan, mevcut bulguların epikardiyal aterotrombotik lezyondan distal embolizasyon gibi diğer olası patofizyolojik katkıları dışlayamayacağı da belirtilmelidir. Mevcut bulgular yukarıda değinilen teorilerin geçerliliğini sınırlamakta, sadece bunlara ek olarak *in situ* mikrovasküler trombozun da bir faktör olabileceğini göstermektedir.

Sonuç

Mevcut bulgular epikardiyal koroner arter tıkanmasının mikrovasküler ortamda tromboz ve fibrin oluşumuna neden olduğunu, epikardiyal koroner arterin rekanalizasyonu sağlandıktan sonra bile mikrovasküler ortamdaki tıkanıklığın artarak devam ettiğini göstermektedir. Sonuçlar miyokart enfarktüsünde yeterli doku reperfüzyonu sağlanabilmesi için epikardiyal arter açıklığının sağlanmasını takiben mikrovasküler ortamdaki tromboz ve fibrin birikiminin uzaklaştırılmasına yönelik tedavilere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda yapılacak klinik çalışmalar miyokart enfarktüsünün rutin tedavisini değiştirebilir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569-619.
2. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. Nat Clin Pract Cardiovasc Med

- 2006;3:499–506. [CrossRef](#)
3. O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, Bartorelli AL, Trabattani D, Oemrawsingh PV, et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:397–405. [CrossRef](#)
 4. Flaherty JT, Pitt B, Gruber JW, Heuser RR, Rothbaum DA, Burwell LR, et al. Recombinant human superoxide dismutase (h-SOD) fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1982–91. [CrossRef](#)
 5. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000;102:2329–34. [CrossRef](#)
 6. Sezer M, Okcular I, Goren T, Oflaz H, Nisanci Y, Umman B, et al. Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:313–8. [CrossRef](#)
 7. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H, et al. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2007;100:35–40. [CrossRef](#)
 8. Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, Beek AM, Escaned J, van Royen N. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:156–67. [CrossRef](#)
 9. Trantum-Jensen J, Janse MJ, Fiolet WT, Krieger WJ, D'Alnoncourt CN, Durrer D. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. *Circ Res* 1981;49:364–81. [CrossRef](#)
 10. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1112–7.
 11. Okamura A, Ito H, Iwakura K, Kawano S, Inoue K, Maekawa Y, et al. Detection of embolic particles with the Doppler guide wire during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: efficacy of distal protection device. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:212–5. [CrossRef](#)
 12. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1063–72. [CrossRef](#)
 13. Gadeela N, Rubinstein J, Tamhane U, Huang R, Pathak DR, Hosein HA, et al. The impact of circulating cholesterol crystals on vasomotor function: implications for no-reflow phenomenon. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:521–9. [CrossRef](#)
 14. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blind, 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;45:1775–80. [CrossRef](#)
 15. Amit G, Cafri Y, Yaroslavtsev S, Fuchs S, Paltiel O, Abu-Ful A, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006;152:887.e9–14. [CrossRef](#)
 16. 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. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1193–9.
 17. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281–92. [CrossRef](#)
 18. Kaul S. The “no reflow” phenomenon following acute myocardial infarction: mechanisms and treatment options. *J Cardiol* 2014;64:77–85. [CrossRef](#)
 19. Sezer M, Oflaz H, Gören T, Okçular I, Umman B, Nişancı Y, et al. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2007;356:1823–34. [CrossRef](#)
 20. Sezer M, Cimen A, Aslanger E, Elitok A, Umman B, Buğra Z, et al. Effect of intracoronary streptokinase administered immediately after primary percutaneous coronary intervention on long-term left ventricular infarct size, volumes, and function. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1065–71. [CrossRef](#)
 21. WIEDEMAN MP. Dimensions of blood vessels from distributing artery to collecting vein. *Circ Res* 1963;12:375–8. [CrossRef](#)
 22. Okada Y, Copeland BR, Fitridge R, Koziol JA, del Zoppo GJ. Fibrin contributes to microvascular obstructions and parenchymal changes during early focal cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 1994;25:1847–54. [CrossRef](#)
 23. Zhang ZG, Chopp M, Goussev A, Lu D, Morris D, Tsang W, et al. Cerebral microvascular obstruction by fibrin is associated with upregulation of PAI-1 acutely after onset of focal embolic ischemia in rats. *J Neurosci* 1999;19:10898–907.
 24. Schoots IG, Levi M, Roossink EH, Bijlsma PB, van Gulik TM. Local intravascular coagulation and fibrin deposition on intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Surgery* 2003;133:411–9.
 25. Yamada K, Miwa T, Liu J, Nangaku M, Song WC. Critical protection from renal ischemia reperfusion injury by CD55 and CD59. *J Immunol* 2004;172:3869–75. [CrossRef](#)
 26. Woo KS, Armiger LC, White HD, Norris RM. Can streptokinase produce beneficial effects additional to coronary recanalization? Quantitative microvascular analysis of critically injured reperfused myocardium. *Microvasc Res* 2000;60:8–20.
 27. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, Eitel I, Fürtner G, Grebe E, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myo-

- cardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation* 2008;118:49–57. [CrossRef](#)
28. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817–26. [CrossRef](#)
29. Greco C, Pelliccia F, Tanzilli G, Tinti MD, Salenzi P, Cicercchia C, et al. Usefulness of local delivery of thrombolytics before thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (the delivery of thrombolytics before thrombectomy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [DISSOLUTION] randomized trial). *Am J Cardiol* 2013;112:630–5. [CrossRef](#)

Anahtar sözcükler: Akımsızlık (no-reflow) fenomeni; fibrin; mikrovasküler akım; miyokart enfarktüsü; reperfüzyon hasarı

Keywords: Microvascular flow; fibrin; myocardial infarction; no-reflow phenomenon; reperfusion injury.