

Glikoprotein IIb/IIIa blokajının başarılı primer perkütan koroner girişim sonrasında ST-segment gerilemesi üzerine etkisi

The effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on ST-segment resolution following successful primary percutaneous coronary interventions

Dr. Hüseyin Uyarel, Dr. İsmail Erdem, Dr. Şennur Ünal Dayı, Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Dr. Zeynep Tartan, Dr. Özgür Akgül, Dr. Dilek Şimşek, Dr. Ahmet Karabulut, Dr. Muhammed Gürdoğan, Dr. Ertan Ökmen, Dr. Neşe Çam

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Akut miyokard infarktüsü (Mİ) nedeniyle başarılı primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptör blokajının ST-segment yükselmesini geriletici etkisi değerlendirildi.

Çalışma planı: Akut ST-segment yükselmeli Mİ geçiren ve 12 saat içinde başarılı primer PKG uygulanan (TIMI III akım) 115 hasta (96 erkek, 19 kadın; ort. yaş 57.7; dağılım 39-82) geriye dönük olarak değerlendirildi. Bir grup hastada GP IIb/IIIa reseptör blokleri (tırofiban) kullanılırken (n=64), bir grubunda kullanılmadı (n=51). Hastaların PKG öncesi ve TIMI III akım sağlandıktan 60 dakika sonraki elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarında toplam ST-segment yükselme miktarları milimetre cinsinden ölçüldü. İki ölçüm arasındaki fark toplam ST-segment yükselmesindeki gerileme olarak kabul edildi ve Δ STG olarak ifade edildi.

Bulgular: İki grup arasında yaş, cinsiyet, kardiyovasküler risk faktörleri, laboratuvar değerleri, göğüs ağrısı başlangıcı-acil ünitesi başvuru ve kapı-balon süreleri açısından anlamlı fark yoktu. GP IIb/IIIa reseptör blokleri kullanılan grupta Δ STG daha fazla bulundu (7.2 ± 2.8 mm'ye karşı 4.2 ± 2.6 mm, $p < 0.001$); ayrıca, GP IIb/IIIa blokajı ile Δ STG arasında anlamlı doğrusal bağlantı vardı ($r = 0.336$, $p < 0.001$). Çok değişkenli lineer regresyon analizinde dokuz değişken içinden Δ STG'nin tek bağımsız belirleyicisinin GP IIb/IIIa blokajı olduğu görüldü ($p < 0.001$).

Sonuç: Glikoprotein IIb/IIIa blokajının, primer PKG sonrasında TIMI III akım sağlanan hastalarda mikrovasküler perfüzyonun korunmasında etkili olduğu görüldü.

Anahtar sözcükler: Anjiyoplasti, transluminal, perkütan, koroner; koroner sirkülasyon/ilaç etkisi; miyokard infarktüsü/ilaç tedavisi; miyokard reperfüzyonu/yöntem; trombosit agregasyon inhibitörü; trombosit glikoprotein GPIIb-IIIa kompleksi.

Objectives: We evaluated the effect of glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor inhibition on ST-segment resolution in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (MI).

Study design: We retrospectively analyzed 115 patients (96 males, 19 females; mean age 57.7 years; range 39 to 82 years) who presented with ST-segment elevation acute MI and treated within 12 hours with successful primary PCI (TIMI III flow). Of these, a GP IIb/IIIa receptor blocker (tirofiban) was used in 64 patients. The arithmetic sum of ST-segments was obtained in millimeters on electrocardiograms immediately before angioplasty and after 60 minutes of TIMI III flow restoration. The difference between the two measurements was accepted as resolution of the sum of ST-segment elevation and expressed as Δ STR.

Results: There were no significant differences between the two treatment groups regarding age, gender, cardiovascular risk factors, laboratory parameters, duration from angina onset to emergency service and from door to angioplasty. Patients who received tirofiban had a greater Δ STR than those who did not (7.2 ± 2.8 mm vs 4.2 ± 2.6 mm, respectively; $p < 0.001$). A significant and positive correlation was seen between GP IIb/IIIa inhibition and Δ STR ($r = 0.336$, $p < 0.001$). In a multivariate linear regression model including nine variables, GP IIb/IIIa inhibition was found as the only independent determinant of Δ STR ($p < 0.001$).

Conclusion: Glycoprotein IIb/IIIa inhibition helps preserve microvascular perfusion in patients with TIMI III flow after primary PCI.

Key words: Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; coronary circulation/drug effects; myocardial infarction/drug therapy; myocardial reperfusion/methods; platelet aggregation inhibitors; platelet glycoprotein GPIIb-IIIa complex.

Geliş tarihi: 08.04.2005 Kabul tarihi: 14.06.2005

Yazışma adresi: Dr. Hüseyin Uyarel, Dumlupınar Mah., Mandıra Cad., Volkangül Sok., Recep Nak Apt., No: 28/9, 34710 Fikirtepe, Kadıköy, İstanbul.

Tel: 0216 - 565 82 45 Faks: 0216 - 418 33 17 e-posta: uyarel@yahoo.com

Yeni reperfüzyon stratejileri, akut miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren hastaların prognozunda önemli iyileşmeler sağlamıştır. Bununla birlikte, reperfüzyon tedavileri ile epikardiyal koroner arterde başarılı reperfüzyon sağlanmasının (TIMI III akım) miyokardın korunmasındaki yararlı etkisi, *no-reflow* fenomeni olarak da bilinen yetersiz doku perfüzyonu tarafından gölgenmektedir.^[1-3]

Akut ST-segment yükselmeli Mİ’de reperfüzyon tedavisinin başarısını ölçmek için basit ve hızlı yöntemlere gerek vardır. Epikardiyal damarın başarılı rekanalizasyonu tedavi için şart olmakla birlikte, mikrovasküler düzeydeki akım da, hastanın prognozunu belirleyen önemli bir diğer faktördür. ST-segment değişiklikleri, epikardiyal akımdan çok miyokardiyal beslenmeyi göstermekte ve koroner anjiyografinin tek başına sağladığından daha fazla prognostik bilgi vermektedir.^[4-6] ST-segment yükselmesinin gerileme derecesi ve bunun mortalite ile ilişkisi güçlü ve uyumlu bir şekilde ortaya konmuştur.^[7] Çalışmalarda, ΔSTG hem fibrinolitik tedavi hem de primer perkütan koroner girişim (PKG) sonrasında infarktüs büyüklüğü, sol ventrikül (SV) boyutları, epikardiyal damar açıklığı ve mortaliteyi öngörmede kullanılmıştır.^[3,7-10] Gibson^[11] yazdığı bir makalede şunu belirtmiştir. “Tanısal yöntemlerin başdöndürücü bir şekilde geliştiği günümüzde, elektrokardiyografi gibi kullanışlı, basit, invaziv olmayan, kolaylıkla tekrarlanabilir ve ucuz bir yöntem olması ne güzel!”

No-reflow fenomeninin gelişiminden sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir ve muhtemelen çok faktörlüdür. Trombositlerin, bu fenomenin oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.^[12] Bununla birlikte, epikardiyal tromboz ve embolizasyondan bağımsız olarak reperfüzyon hasarında trombositlerin rolü tartışmalıdır. Benzer şekilde, glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptör blokajının, PKG’den sonra yeniden tıkanma oranında azalma ve akut koroner sendromlarda TIMI III akım sağlamada etkili olduğu bilinmekle birlikte, koroner reperfüzyon sonrası mikrovasküler yatakta akımı sağlamada etkisi konusunda bilgiler yetersizdir.^[13,14]

Bu çalışmada, elektrokardiyografi (EKG) gibi basit bir yöntemle GP IIb/IIIa blokajının, miyokard perfüzyonunu belirleyen ST-segment gerilemesine ve klinik olaylara etkisi, akut Mİ ile ilk kez gelen ve başarılı primer PKG uygulanan hastalarda değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi. İlk kez akut Mİ geçiren ve hastane-miz kateter laboratuvarında Aralık 2004-Şubat 2005

tarihleri arasında primer PKG uygulanan ardışık 167 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastalar şu ölçütlerle değerlendirmeye alındı: (i) ≤12 saat süren akut Mİ ile uyumlu semptomlar; (ii) ardışık iki veya daha fazla derivasyonda 2 mm veya daha fazla ST-segment yükselmesi; (iii) anjiyografik olarak tam tıkanma (TIMI 0 ve/veya I akım); (iv) başarılı primer PKG (TIMI III akım) uygulaması.

Elli iki hasta aşağıdaki nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakıldı: Girişim sonrasında GP IIb/IIIa reseptör blokerine başlanması (n=14), girişim sonrasında süreklilik gösteren TIMI II akım (n=7), başarısız PKG uygulaması (n=6), koroner anjiyografi başlangıcında sorumlu lezyonun kendiliğinden rekanalizasyonu (n=3), kardiyojenik şok (n=3), sol ana koronerde ≥%50 lezyon (n=3), EKG’de sol dal bloku (n=4), sol ventrikül hipertrofisi (n=5) ve ölçüm tekniğine uygun olmayan EKG (n=7). Böylece, çalışma grubumuz 115 hastadan oluştu. Hastalar iki gruba ayrıldı: GP(+) grup (n=64) ve GP(-) grup (n=51). Ayrıca, hastaların yaş, cinsiyet, Mİ yerleşimi, infarktüs öncesi angina (infarktüs anginası öncesindeki son 48 saatteki angina), hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içiciliği, aile öyküsü, önceki baypas, önceki PKG, Mİ öncesi uygulanan tedaviler, göğüs ağrısının başlangıcı ile acil ünitesine başvuru ve kapı-balon süreleri kaydedildi ve iki grup arasında kıyaslandı (Tablo 1).

Elektrokardiyografi analizi. Tüm hastaların dosyaları incelendi. Primer PKG’den hemen önceki ve TIMI III akım sağlandıktan 60 dakika sonraki EKG kayıtları değerlendirildi. Her hastanın EKG’leri, klinik durumdan habersiz iki uzman kardiyolog tarafından değerlendirildi. Özel bir cetvel yardımıyla izoelektrik hat ve J noktasından 20 milisaniye (ms) sonraki ST-segment yüksekliği arasındaki fark milimetre (mm) cinsinden ölçüldü. Her derivasyonda en az üç ST-segment kompleksinde bu ölçüm yapıldı ve ortalaması alınarak o derivasyonun ST-segmentindeki yükselme miktarı belirlendi.^[15] Anterior Mİ’ler için D1, aVL, V1-V6’da, inferior Mİ’ler için D2, D3, aVF, V5 ve V6’da ölçüm yapıldı.^[15] Bahsedilen derivasyonlardaki ortalama yükselme miktarları toplanarak o hastanın toplam ST-segment yükselme miktarı belirlendi. Perkütan koroner girişim öncesi ve sonrası toplam ST-segment yükselmeleri arasındaki fark o hastanın toplam ST-segment gerilemesi olarak kabul edildi ve ΔSTG şeklinde ifade edildi.

Tedavi protokolü. Hastaların dosyaları incelendiğinde hepsinin işlem öncesinde aspirin (oral 300 mg), heparin (intravenöz 5000 Ünite) ve clopidogrel

Tablo 1. Glikoprotein (GP) IIb/IIIa blokleri uygulanan (+) ve uygulanmayan (-) hastaların temel klinik özellikleri

	GP (+) (n=64)			GP (-) (n=51)		
	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde
Ortalama yaş	56±12			58±13		
Erkek		57	89.1		39	76.5
Anterior miyokard infarktüsü		35	54.7		30	58.8
Hipertansiyon		19	29.7		18	35.3
Hiperlipidemi		12	18.8		10	19.6
Diyabetes mellitus		8	12.5		5	9.8
Sigara içiciliği		53	82.8		37	72.6
Aile öyküsü		8	12.5		6	11.8
İnfarktüs öncesi angina		29	45.3		26	51.0
Miyokard infarktüsü öncesi tedavi						
Nitrat		3	4.7		3	5.9
Beta-bloker		10	15.6		11	21.6
ACE-inhibitörü		2	3.1		1	2.0
Statin		4	6.3		6	11.8
Aspirin		12	18.8		8	15.7
Önceki baypas		–			–	
Önceki perkütan koroner girişim		3	4.7		2	3.9
Göğüs ağrısı başlangıcı- acil ünitesi başvuru süresi (dak)	145±80			146±77		
Kapı-balon süresi (dak)	48±21			44±25		

(oral 300 mg) aldığı gözlemlendi. Altmış dört hastaya GP IIb/IIIa reseptör blokleri olarak işlem öncesinde kateter laboratuvarında başlanan tirofiban (3 dakika boyunca 10 µg/dakika intravenöz bolus ve 36 saat boyunca 0.15 µg/kg/dakika intravenöz perfüzyon) verilmişken, 51 hastaya GP IIb/IIIa reseptör blokleri verilmemişti. Tüm hastalara işlem sonrasında düşük molekül ağırlıklı heparin (2x1 mg/kg, ciltaltı) uygulanmıştı.

Koroner anjiyografi, primer PKG. Hastaların kateter laboratuvarındaki kayıtları ve anjiyografik görüntüleri değerlendirildi. Tüm hastaların koroner anjiyografileri kontralateral arter enjeksiyonu ile başlanmıştı. İnfarktüsteki sorumlu lezyon klavuz tel ile geçildikten sonra, tüm hastalarda TIMI III akım sağlamak ve %50'den düşük vizüel rezidü darlık oluşturmak için primer PKG uygulanmış ve rezidü darlığı %30'un altına düşürebilmek için de stent (12-24 mm uzunlukta, 3 veya 3.5 mm çapında) yerleştirilmişti. Primer PKG işlemi sırasında gelişen komplikasyonlar, örneğin infarktüsteki sorumlu arterin veya majör yan dalın akut tıkanması, distal embolizasyon veya koroner diseksiyon gibi olaylar kaydedildi. İnfarktüsteki sorumlu arterdeki akım TIMI ölçütlerine göre sınıflandırıldı.^[16] Kollateral arterlerin derecelendirilmesi Rentrop sınıflamasına göre yapıldı.^[17] Hastaların işlem sonrası kan basınçları ve kalp hızları da ayrıca kaydedildi (Tablo 2).

Laboratuvar sonuçlarının incelenmesi. Hastaların dosyalarından açlık kan şekeri, pik CK-MB, kardiyak troponin T, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, lökosit sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi ve ürik asit değerleri kaydedildi.

Ekokardiyografik inceleme. Transtorasik ekokardiyografi, sistem V (Vingmed, GE) kullanılarak yapıldı. Kayıtlar hastalar sol yan dekübit pozisyonunda iken alınmış, SV ejeksiyon fraksiyonu (EF) modifiye Simpson yöntemi kullanılarak ölçülmüştü.^[18] Ekokardiyografik ölçümler hastaların ara yoğun bakım ünitesinde buldukları dönemde (3-4. gün) yapılmıştı (Tablo 2).

Hastane içi kalple ilgili olay ve komplikasyonlar. Hastane içinde Mİ sonrası angina pectoris, reinfarktüs, acil revaskülarizasyon işlemi (PKG veya baypas), kalp yetersizliği (Killip 2-3),^[19] yaşamı tehdit eden ciddi ventrikül aritmileri (ventrikül taşikardisi

Tablo 2. Hastalarda primer perkütan koroner girişim (PKG) sonrası klinik özellikler

	GP (+)	GP (-)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	118.6±25	123.5±25.6
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	71.8±15.2	73.4±15
Kalp hızı	78.9±17.7	76.7±15.4
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	57.4±6.6	44.3±8.1

ve/veya fibrilasyonu), atriyoventriküler blok veya ciddi bradikardi nedeniyle geçici kalp pili uygulaması ve kalp nedenli mortalite hastane içi olay olarak kabul edildi. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen, 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısına eşlik eden, tekrar kardiyak enzim ve ST-segment yükselmesine neden olan kalple ilgili olay reinfarktüs olarak değerlendirildi. Ayrıca, kanama, inme ve trombositopeni gibi komplikasyonlar da kaydedildi.

İstatistiksel analizler. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 11.5 programı kullanıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler sıklık (%) olarak sunuldu. Demografik verilerden parametrik olanlar Student t-testi, parametrik olmayanlar ki-kare testi ile incelendi. Δ STG ile GP IIb/IIIa blokajı arasındaki bağıntı Spearman korelasyon testi, EKG'yi değerlendiren kardiyologların kendi içlerinde ve kendi aralarındaki ölçüm uyumluluğu Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Δ STG'ye etki eden bağımsız değişkenler lineer regresyon analizi ile belirlendi. Analize dahil edilen klinik ölçütler eleme (backward elimination) yöntemiyle belirlendi. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İki grup arasında yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörleri ve klinik özellikler bakımından fark yoktu (Tablo 1). Anterior Mİ insidansı iki grup arasında farklılık göstermedi.

Girişim öncesi ve girişimden 60 dakika sonra alınan EKG kayıtlarından ölçülen Δ STG, tirofiban alan grupta almayan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla, 7.2 ± 2.8 mm ve 4.2 ± 2.6 mm, $p < 0.001$). Perkütan koroner girişim sonrasında iki grubun kan basıncı ve kalp hızları benzer bulundu (Tablo 2). Ara yoğun bakım ünitesinde yapılan ekokardiyografik incelemelerde tirofiban grubunda ölçülen EF, diğer gruba göre daha yüksekti (sırasıyla, $\%57.4 \pm 6.6$, $\%44.3 \pm 8.1$, $p < 0.01$; Tablo 2).

İki grupta primer PKG sırasındaki anjiyografik özellikler benzer bulundu. Tüm olgularda TIMI III akım sağlanmıştı (Tablo 3). İlk 24 saat içinde bakılan laboratuvar sonuçlarında ve pik CK-MB düzeylerinde iki grup arasında farklılık yoktu (Tablo 4).

Tirofiban almayan grupta infarktüs sonrası angina, reinfarktüs ve kalp yetersizliğinin daha sık olduğu gözlemlendi. Ölüm, acil revaskülarizasyon, inme, trombositopeni ve kanama yönünden farklılık yoktu (Tablo 5).

Korelasyon analizinde, tirofiban kullanımı ile Δ STG arasında orta derecede doğrusal bir bağıntı ol-

Tablo 3. Primer perkütan koroner girişim sırasında hastaların anjiyografik özellikleri

	GP (+)		GP (-)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
PKG öncesi TIMI 0/1 akım		100.0		100.0
PKG sonrası TIMI III akım		100.0		100.0
Çokdamar hastalığı	9	14.1	5	9.8
Rentrop kollateral derecesi ≥ 2	5	7.8	8	15.7
Aort içi balon pompası	-		-	
PKG komplikasyonları	3	4.7	5	9.8

duğu görüldü ($r=0.336$, $p < 0.001$). Açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, lökosit sayısı ve tirofiban kullanımını içeren dokuz değişkenli lineer regresyon analizinde Δ STG'ye etki eden tek bağımsız değişkenin tirofiban kullanımı olduğu görüldü ($p < 0.001$) ($F=2.2$; $p < 0.05$).

Elektrokardiyografiyi değerlendiren kardiyologların kendi içlerinde ve aralarındaki ölçüm uyumluluğu oldukça iyiydi (sırasıyla, $r=0.97$, $r=0.94$; $p < 0.001$).

TARTIŞMA

Fibrinolitik ajanlarla yapılan birçok çalışmada Δ STG'nin prognostik değeri gösterilmiştir. Bu çalışmalar, akut Mİ'li hastalarda yetersiz Δ STG'nin koroner arter tıkanıklığının devamı, geniş infarkt alanı, konjestif kalp yetersizliği ve ölüm için yüksek risk oluşturduğunu ortaya koymuştur.^[20-22] Fibrinolitik ajanlarla veya primer PKG ile TIMI III akım sağlanmış olmasına rağmen hastaların $\%30-50$ 'sinde yetersiz Δ STG bulguları görülmesi, yeterli Δ STG'ye sahip hastalara göre infarktüs alanında mikrovasküler dolaşımın ciddi derecede bozulmuş olduğunun göstergesidir.^[23]

Çalışmamızda, başarılı primer PKG uygulanmış ST-segment yükselmeli akut Mİ'li hastalarda EKG'yi kullanarak tirofibanın (spesifik GP IIb/IIIa

Tablo 4. Hastaların laboratuvar bulguları

	GP (+)	GP (-)
Açlık kan şekeri (mg/dl)	105.1 \pm 24.5	111.4 \pm 37.1
Pik CK-MB (U/l)	268.8 \pm 170.4	275 \pm 284.2
Kardiyak troponin T (ng/ml)	3.4 \pm 1.7	3.6 \pm 1.9
Total kolesterol (mg/dl)	181.6 \pm 40.4	175.2 \pm 40.3
LDL-kolesterol (mg/dl)	113.6 \pm 33.9	110 \pm 36.1
HDL-kolesterol (mg/dl)	42.5 \pm 10.9	45.2 \pm 9.8
Trigliserid (mg/dl)	129.8 \pm 78.4	117.6 \pm 63.3
Ürik asit (mg/dl)	5.3 \pm 1.2	5.7 \pm 1.8
Trombosit sayısı (10 ⁹ /U)	248.1 \pm 76.2	239.2 \pm 61.3
Ortalama trombosit hacmi (fl)	8.1 \pm 0.9	8.1 \pm 1
Lökosit sayısı (K/U)	12.9 \pm 3.1	13.2 \pm 3.8

Tablo 5. Yatış sırasında görülen kalple ilgili olaylar ve komplikasyonlar

	GP (+)		GP (-)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İnfarktüs sonrası angina	2	3.1	7	13.7	<0.05
Reinfarktüs	–	–	5	9.8	<0.05
Ölüm	–	–	–	–	–
Acil revaskülarizasyon	–	–	–	–	–
Kalp yetersizliği	4	6.3	10	19.6	<0.05
Ciddi ventrikül aritmisi	2	3.1	4	7.8	–
İnme	–	–	–	–	–
Majör kanama	–	–	–	–	–
Minör kanama	3	4.7	2	3.9	–
Trombositopeni	–	–	–	–	–

reseptör blokeri) ΔSTG'ye etkisini geriye dönük olarak değerlendirdik. Mikrovasküler akımın dolaylı bir göstergesi olan PKG sonrası 60. dakikadaki ΔSTG artışını, tirofibanın miyokard reperfüzyonuna olumlu bir etkisi olarak değerlendirdik. Ayrıca, ΔSTG'deki artışın SV fonksiyonlarındaki iyileştirici etkisini de gözledik.^[6] Birçok klinik çalışmada, GP IIb/IIIa blokajının akut koroner sendromlardaki yararlı etkisi gösterilmiştir. PRISM-PLUS çalışmasında (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms), tirofiban intrakoronar trombusu azaltmış ve TIMI akımı iyileştirmiştir.^[24] ST-segment yükselmeli Mİ'de, GP IIb/IIIa blokajı ile litik tedavi kombinasyonu epikardiyal reperfüzyonun hızı ve etkisini iyileştirmiştir. Ek olarak, GP IIb/IIIa blokajı, kanamada artış, 30 gün içindeki ölüm oranı, reinfarktüs ve acil revaskülarizasyon gibi olayları azaltmıştır.^[25,26] İnfarktüs sonrası arterdeki akım hızı, stent ve GP IIb/IIIa reseptör blokeri birlikte kullanıldığında iyileşmiştir.^[13] Elektif PKG çalışması olan ESPRIT'de (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) eptifibatid kullanımı koroner akım rezervini düzeltmiştir.^[27]

No-reflow fenomeninin mekanizması. Bu fenomenin muhtemel mekanizması çok faktörlüdür. Hayvan ve postmortem histolojik çalışmalar eşliğinde birçok çalışma yapılmıştır. Bu fenomen, küçük damarlardaki değişen derecedeki vazospazm, endotel şişmesi, endotel yarıkları, nötrofil tıkaçları, intersitisiyel ödem, miyositlerin kapiller yatağa basısı, rekanalizasyon sonrası kanama gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır.^[28] Trombosit aktivasyonunun trombus oluşumuna, distal embolizasyona ve miyokardiyal kapiller yatak içinde trombosit tıkaçlarına yol açtığı gösterilmiştir.^[29] Deneysel çalışmalarda, koroner mikrodamarlarda vasküler direncin arttığı bulunmuş

ve buna dayanarak “hasar-spazm teorisi” ortaya atılmıştır. Bu duruma da trombositlerin yol açtığı düşünülmektedir.^[30] Görülüyor ki, GP IIb/IIIa blokajının, *no-reflow* fenomeninden korunmada yararlı olabileceğini gösteren birçok mekanizma bulunmaktadır.

ST-segment gerilemesinin, fibrinolitik veya primer PKG sonrası erken dönemde 12-derivasyonlu EKG'de değerlendirilmesi, ST-segment yükselmeli Mİ ile ilk 12 saatte başvuran hastalarda basit, güvenilir, tekrarlanabilir ve hızlı bilgi sağlayan bir yöntemdir.^[7] Çalışmamızda, doku düzeyinde perfüzyonun önemli bir dolaylı göstergesi olan ΔSTG'nin, GP IIb/IIIa blokajı ile arttığı gösterilmiştir. Her iki grupta da ölüm ve acil revaskülarizasyon olmazken, tirofiban hem SV fonksiyonunu iyileştirmiş hem de reinfarktüs, infarktüs sonrası angina ve kalp yetersizliğini azaltmış; kanama riski ile inmede artış gözlenmemiştir. Tirofiban alan gruptaki hastalarda SV fonksiyonlarının daha iyi olması ve kalp yetersizliğinin daha az görülmesi, GP IIb/IIIa blokajının mikrovasküler yataktaki olası iyileştirici etkisine bağlanabilir.

Kombine reperfüzyon stratejisi olarak GP IIb/IIIa blokeri uygulamasının klinik etkinliğinin değerlendirilmesi. Diğer bir GP IIb/IIIa blokeri olan abciximab birçok klinik çalışmada kullanılmıştır. Primer PKG'de ek olarak abciximab kullanılması kısa-dönem sonuçları iyileştirmiştir.^[26,31] Bununla birlikte, RAPPORT çalışmasında (ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial), infarktüs sonrası sorumlu arterin tam reperfüzyonu başarılı bir son nokta olarak kabul edildiğinde, balon anjiyoplasti ve balon anjiyoplasti ile abciximab kombinasyonu arasında fark bulunmamıştır.^[26] CADILLAC çalışmasında (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) da primer stent ve primer stent ile abciximab kombinasyonu arasında fark bulunmamıştır.^[32] RAPPORT çalışmasından elde edilen veriler dikkatle analiz edildiğinde, anlamlı düşüşlerin sadece acil hedef damar revaskülarizasyonu sıklığında ve kombine majör kalple ilgili olaylarda olduğu görülmektedir.^[26] RAPPORT çalışmasında sağlanan yararlar CADILLAC çalışmasında primer stent kullanılması ile ortadan kalkmıştır.^[26,32] Ancak ADMIRAL çalışmasında (Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up) akut Mİ'de primer stent ile abciximab birlikte kullanıldığında yararın arttığı görülmüştür.^[33]

Kochman ve ark.nın^[34] prospektif çalışmasında, akut Mİ'li hastalarda primer PKG öncesinde tirofi-

ban verilen grup ile verilmeyen grup arasında, işlem sırasında TIMI II ve daha iyi koroner akım elde etmede fark bulunmamış, hastane-içi mortalite de benzer bulunmuştur. Tirofibanın primer PKG'den ortalama bir saat önce (erken grup) ve kateter laboratuvarında PKG'den birkaç dakika önce (geç grup) verildiği On-TIME çalışmasında (Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation), erken grupta, PKG başlangıcında TIMI II veya TIMI III akım daha fazla, taze trombus oluşumu daha az olmasına karşın, PKG sonrasındaki anjiyografik ve klinik sonuçlar iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.^[35] De Luca ve ark.nın^[36] prospektif çalışmasında, akut Mİ ile primer PKG yapılan ve işlem öncesinde tirofiban verilen grupta (%24.4) PKG sonrasında daha iyi miyokard perfüzyonu sağlanmış; distal embolizasyon sıklığı ve bir yıllık mortalite (p=0.045) daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda, PKG sonrasında tüm hastalarda TIMI III akım sağlanmış olmasına karşın, tirofiban grubunda hastane içi morbidite azalmıştır.

Çalışmamızın kısıtlamaları. Geriye dönük bir değerlendirme olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Primer PKG uygulanmasında kombine reperfüzyon stratejisi olarak tirofiban uygulanması için hasta seçiminin, hekim tercihi, hastanın başvuru özellikleri veya başvuru zamanı (gece veya gündüz) gibi nedenlerle olmak üzere tümüyle rastgele yapılmamış olma olasılığı vardır. Geniş damarlar genelde büyük plaklar içerir ve büyük trombus oluşumuna yol açabilir. Ayrıca, lezyon uzunluğu arttıkça plak yıkımı da artmaktadır. Perkütan koroner girişim sırasında trombus ezilmekte ve plak parçalanmaktadır. Sonrasında makro-ve mikrotrombuslar ve lipid içerikleri salınmakta; bunun sonucunda, makro- ve mikroemboli ile mikrovasküler disfonksiyon oluşmaktadır. Yerinden oynamış trombus trombositleri aktive etmektedir.^[37] Bu nedenle, özellikle geniş çaplı ve uzun lezyonlarda GP IIb/IIIa blokleri kullanımı hekim tarafından tercih edilebilir.

Başka bir nokta olarak, mikrovasküler akımı değerlendirmede dolaylı bir ölçüm yöntemi olan ST-segment gerilemesi kullanılmıştır. Doğrudan bir ölçüm yöntemi olan kontrastlı miyokard ekokardiyografisi daha etkin bilgiler sağlayabilir. Kunichika ve ark.^[38] GP IIb/IIIa blokajının mikrovasküler yataktaki iyileştirici etkisini kontrastlı miyokard ekokardiyografisi ile göstermişlerdir. Ancak, bu çalışma kollateral damar yapısı insanlardan tamamen farklı olan köpeklerde yapıldığından, konu ile ilgili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın diğer bir kısıtlaması, hastaların sadece hastane içinde takip edilmiş olmasıdır; oysa, bu

konuda uzun-dönemli takip çalışmalarına gerek vardır. Ayrıca, hastalarda trombosit blokajının derecesi ölçülmemiştir. Bununla birlikte, seçilen tirofiban dozunun trombosit kümeleşmesini %80'den fazla inhibe ettiği ve bu dozda klinik yararın olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^[39]

Sonuç olarak, çalışmamızda GP IIb/IIIa blokajının, primer PKG sonrasında TIMI III sağlanan hastalarda, mikrovasküler akımdaki düzelmenin dolaylı bir göstergesi olan Δ STG'yi artırdığı ve bu hastalarda prognozu etkileyen önemli hastane içi sorunları (kalp yetersizliği, reinfarktüs, infarktüs sonrası angina) azalttığı görülmüştür. Bu bulgular, TIMI III akım sağlamanın tek başına yeterli olmadığını, mikrovasküler yataktaki akımın da önemli olduğunu ve düzeltilmesinin erken dönem morbiditeye olumlu katkıda bulunacağını düşündürmektedir. Mikrovasküler yataktaki akımın değerlendirilmesi için dolaylı ancak basit bir yöntem olan EKG'nin kullanılması yararlı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508.
2. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:1993-9.
3. van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial infarction Study Group. *Lancet* 1997;350:615-9.
4. Muller JE, Maroko PR, Braunwald E. Precordial electrocardiographic mapping. A technique to assess the efficacy of interventions designed to limit infarct size. *Circulation* 1978;57:1-18.
5. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, Dave R, Winkelmann JW, Jofus J, et al. Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol* 1995;76:861-8.
6. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, et al. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:932-7.
7. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1283-94.

8. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384-91.
9. Wegscheider K, Neuhaus KL, Dissmann R, Tebbe U, Zeymer U, Schroder R. Prognostic significance of ST segment change in acute myocardial infarct. *Herz* 1999;24:378-88. [Abstract]
10. Zeymer U, Schroder R, Machnig T, Neuhaus KL. Primary percutaneous transluminal coronary angioplasty accelerates early myocardial reperfusion compared to thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146:686-91.
11. Gibson CM. Time is myocardium and time is outcomes. *Circulation* 2001;104:2632-4.
12. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2059-65.
13. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:2695-701.
14. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
15. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:e506-10.
16. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-54.
17. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587-92.
18. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
19. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
20. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. *Am J Cardiol* 2000;85:299-304.
21. Dong J, Ndrepepa G, Schmitt C, Mehilli J, Schmieder S, Schwaiger M, et al. Early resolution of ST-segment elevation correlates with myocardial salvage assessed by Tc-99m sestamibi scintigraphy in patients with acute myocardial infarction after mechanical or thrombolytic reperfusion therapy. *Circulation* 2002;105:2946-9.
22. Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1657-64.
23. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1972-7.
24. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation* 1999;100:1609-15.
25. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000;101:239-43.
26. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-41.
27. Gibson CM, Cohen DJ, Cohen EA, Lui HK, Murphy SA, Marble SJ, et al. Effect of eptifibatid on coronary flow reserve following coronary stent implantation (an ESPRIT substudy). Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 2001;87:1293-5.
28. Manciet LH, Poole DC, McDonagh PF, Copeland JG, Mathieu-Costello O. Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-reflow phenomenon. *Am J Physiol* 1994;266(4 Pt 2):H1541-50.
29. Mukherjee D, Moliterno DJ. Achieving tissue-level

- perfusion in the setting of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:39C-46C.
30. Hellstrom HR. The injury-spasm (ischemia-induced hemostatic vasoconstrictive) and vascular autoregulatory hypothesis of ischemic disease. Resistance vessel-spasm hypothesis of ischemic disease. *Am J Cardiol* 1982;49:802-10.
 31. Giri S, Mitchel JF, Hirst JA, McKay RG, Azar RR, Mennett R, et al. Synergy between intracoronary stenting and abciximab in improving angiographic and clinical outcomes of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:269-74.
 32. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
 33. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
 34. Kochman W, Dobrzycki S, Nowak KS, Chlopicki S, Kralisz P, Prokopczuk P, et al. Safety and feasibility of a novel dosing regimen of tirofiban administered in patients with acute myocardial infarction with ST elevation before primary coronary angioplasty: a pilot study. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:127-31.
 35. van't Hof AW, Ernst N, de Boer MJ, de Winter R, Boersma E, Bunt T, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004; 25:837-46.
 36. De Luca G, Smit JJ, Ernst N, Suryapranata H, Ottervanger JP, Hoorntje JC, et al. Impact of adjunctive tirofiban administration on myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2005;93:820-3.
 37. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T, Nishida Y, Fukuda D, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:2148-52.
 38. Kunichika H, Ben-Yehuda O, Lafitte S, Kunichika N, Peters B, DeMaria AN. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:276-83.
 39. Jordan RE, Wagner CL, Mascelli M, Treacy G, Nedelman MA, Woody JN, et al. Preclinical development of c7E3 Fab; a mouse/human chimeric monoclonal antibody fragment that inhibits platelet function by blockade of GPIIb/IIIa receptors with observations on the immunogenicity of c7E3 Fab in humans. In: Horton MA, editor. *Adhesion receptors as therapeutic targets*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1996. p. 281-305.