

ARAŞTIRMA

İsmail Erden¹
Emine Çakcak Erden²
Subhan Yalçın¹
Cengiz Başar¹

¹Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kardiyoloji AD.
Düzce

²Hayri Sivrikaya Hastanesi,
Kardiyoloji Servisi, Düzce

İletişim Adresi:

Dr. İsmail Erden

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD. Konuralp-Düzce

Tel: 0 380 542 13 92-5766

Faks: 0 380 542 1387

Email: iserdemus@yahoo.com

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878

konuralptipdergi@duzce.edu.tr

konuralpgeneltip@gmail.com

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsülü Hastalarda Primer Perkütan Girişim Sonrası No-Reflow Fenomeni Gelişimi İle Mutlak Lökosit Sayısı Arasındaki İlişki

ÖZET

Perkütan koroner girişimlerde, sorumlu arterin açılmasına rağmen, miyokardiyal perfüzyonun sağlanamaması “no-reflow” fenomeni olarak tanımlanır. No-reflow mekanizmalarından biri mikrovasküler lökosit tıkaçlarıdır. Biz çalışmamızda ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü tanısı alıp, primer perkütan girişim uygulanan hastalarımızda, işlem sonrası anjiyografik olarak no-reflow fenomeni gelişen ve gelişmeyen gruplarda mutlak lökosit değerlerini karşılaştırdık. Çalışmaya 47 hasta alındı. Olguların hastaneye gelişinde kan örnekleri alınarak lökosit sayımı yapıldı. Hastalar primer perkütan girişim sonrası Miyokardiyal Blush Grade (MBG) derecelerine göre iki gruba ayrıldı. Buna göre MBG 0 ve 1 olan olgular no-reflow fenomeni var, MBG 2 ve 3 olan olgular no-reflow fenomeni yok, olarak kabul edildi. İki grup mutlak lökosit değerleri açısından karşılaştırıldı ve no-reflow fenomeni gözlenen hastaların mutlak lökosit değerleri ortalaması $14055,56 \pm 3818,87$ iken, no-reflow gözlenmeyen grupta $11503,45 \pm 3419,74$ idi. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,022$). Akut miyokard infarktüsülü hastalarda daha yüksek mutlak lökosit değerlerine sahip olmanın, daha sık no-reflow fenomeni gelişimine neden olduğu sonucuna vardık

Anahtar kelimeler: No-reflow, Lökositoz, Akut miyokard infarktüsü, Primer perkütan girişim

The Relationship Between Leukocyte Number And No-Reflow Phenomenon Developed After Primary Coronary Intervention

SUMMARY

No-reflow phenomenon is the absence of myocardial perfusion despite adequate dilatation of the infarct related coronary artery during percutaneous coronary intervention. Microvascular leukocyte plugs are suggested as one of the mechanism of this phenomenon in previous literature. In this study, we aimed to compare absolute leukocyte number of ST segment elevated MI patients groups with no-reflow phenomenon and normal myocardial perfusion after primary coronary intervention. 47 patients was enrolled consecutively to this study. During hospital admission, patients blood samples were taken for leukocyte count. Patients was grouped as no reflow and normal perfusion groups according to myocardial blush grades (MBG). Patient with myocardial blush grades 0-1 were accepted as no-reflow group, patients with MBG 2-3 normal perfusion group. When the absolute leukocyte numbers of no-reflow and normal perfusion groups was compared, there was statistically significant difference (respectively $14055,56 \pm 3818,87$ vs. $11503,45 \pm 3419,74$, $p=0,022$). In ST segment elevated MI patients with higher leukocyte number before primary coronary intervention, no-reflow phenomenon is developed more frequently. Leukocyte may play important role in mechanism of no-reflow phenomenon.

Key Words: No-reflow, leukocyte, Acute myocardial infarction, primary coronary intervention

GİRİŞ

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) sıklıkla lökositoz ve periferik nötrofil sayısında artış ile ilişkilidir (1,2). Periferik lökosit sayısının prognozu belirlemede önemli rolü olduğuna inanılmaktadır. Özellikle artmış nötrofil sayısının, koroner anjiyografide saptanan yaygın koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğuna ve miyokard infarktüsü, reinfarktüs, hastane içi ve hastane dışı mortalite riskinde artış ile birlikte olduğuna inanılmaktadır. Lökositoz ve nötrofil, iskemi sonrası vasküler hasarın gelişmesine katkıda bulunabilir. Nötrofil sayısı, vasküler hasarın derecesiyle ilişkili olabilir. Ayrıca lokal ve sistemik inflamasyona cevap ile ilişkili bir akut faz reaktanı olan nötrofil miyokard nekrozuna cevap olabilir (3-7).

AMİ sonrası antegrad koroner akımın sağlanması miyokardiyal nekrozu sınırlar (8). Reperfüzyonun iskemik miyokard fonksiyon bozukluğunu önlediği bilinmektedir (9). Bununla birlikte bazı çalışmalarda epikardiyal koroner arterde normal akımın sağlanmasına rağmen sol ventrikülde beklenen fonksiyonel iyileşmenin olmadığı gösterilmiştir (10). 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 (11). "No-reflow" fenomeni anjiyografi, sintigrafi, kontrast ekokardiyografi ve Doppler flow wire gibi yöntemlerle saptanabilir (12,13). Anjiyografik olarak "no-reflow" tanısı mekanik engel olmaksızın miyokardiyal blush grade (MBG)'in derecelendirilmesi ile konur (14).

Normal epikardiyal koroner akıma rağmen azalmış miyokardiyal reperfüzyonun distal embolizasyon, vazokonstriksiyon, nötrofil aktivasyonu, intravasküler trombus veya trombosit agregasyonu, doku ödemi, miyokardiyal kontraktür gibi birçok mekanizması vardır (11). Birçok çalışma no-reflow alanlarında lökosit birikimini göstermektedir. Lökositler reaktif oksijen metabolitleri oluşumuna neden olur, proteolitik enzimler salgılar, oluşan lökotrenlerle endotel ve trombosit fonksiyonlarını değiştirirler (15). Biz de çalışmamızda ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü tanısı alıp, primer perkütan girişim uygulanan hastalarımızda, işlem sonrası anjiyografik olarak no-reflow fenomeni gelişen ve gelişmeyen gruplarda mutlak lökosit değerlerini karşılaştırdık.

MATERYEL VE METOD

Merkezimiz acil servisine, Aralık 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında başvuran ve acil serviste yapılan değerlendirmede AMİ tanısı koyularak primer perkütan revaskülarizasyon işlemi uygulanan ve işlem sonucu TİMİ-3 akım elde edilen 47 olgu incelendi. Akut miyokard infarktüsü tanısı aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığında koyuldu. 1-Otuz dakikadan uzun süren göğüs ağrısı,

2-EKG de ardışık iki derivasyonda en az 1 mm ST segment yükselmesi, yeni oluşmuş Q dalgası veya yeni gelişmiş sol dal bloğu, 3- Kreatin kinaz enzim düzeyinin normalin 2 katına çıkması veya MB formunun totalin %5'inden fazla olması. Hastaneye yatışından önceki bir hafta içinde enfeksiyöz bir hastalık geçiren, son bir aydır steroid kullanan, malignitesi olan, son bir hafta içerisinde gastrointestinal kanama geçiren, opere olan, major bir travma geçiren hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Primer perkütan revaskülarizasyon işlemi tüm hastalarda ağrının ilk altı saati içinde (2,8±2.1 saat içinde) uygulandı ve ağrının başlangıcından 6 saat sonra acile gelen hastalar çalışma dışı bırakıldı. İşlemin başarısız olduğu (TİMİ-3 akımın elde edilemediği) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulara uygun stent yerleştirildi. Miyokardiyal blush grade (MBG) primer anjioplastiden sonra Van't Hof ve ark. (14)'nın tanımladığı şekilde değerlendirildi. Buna göre MBG-0 kontrast yoğunluğu (tüllenme) yok, MBG-1 kontrast yoğunluğu (tüllenme) minimal, MBG-2 kontrast yoğunluğu (tüllenme) orta derece-normal bölgeye göre daha az, MBG-3 kontrast yoğunluğu (tüllenme) normal-normal bölge ile aynı. Bu değerlendirme sonrası MBG 0 ve 1 olan olgular no-reflow fenomeni var, MBG 2 ve 3 olan olgular no-reflow fenomeni yok, olarak kabul edildi. Bu iki grup mutlak lökosit değerleri açısından karşılaştırıldı. Hastalarımızın klinik, demografik özellikleri ve hastane içi komplikasyonları, klinik kayıtlarının incelenmesiyle elde edildi ve tablo I de özetlendi.

Tablo 1. Hastaların temel klinik ve demografik özellikleri:

	No-reflow var (n: 18)	No-reflow yok (n: 29)	p
Yaş	56 ± 8,37	55 ± 9,24	A.D
Erkek	15 (%84)	25 (%85)	A.D
Kadın	3 (%16)	4 (%15)	A.D
Anteriyor MI	11 (%61)	16 (%55)	A.D
İnferiyor MI	7 (%39)	13 (%45)	A.D
Sigara	16 (%88)	19 (%65)	<0,05
Hipertansiyon	11 (%61)	15 (%52)	A.D
DM	9 (%50)	4 (%13)	<0,05

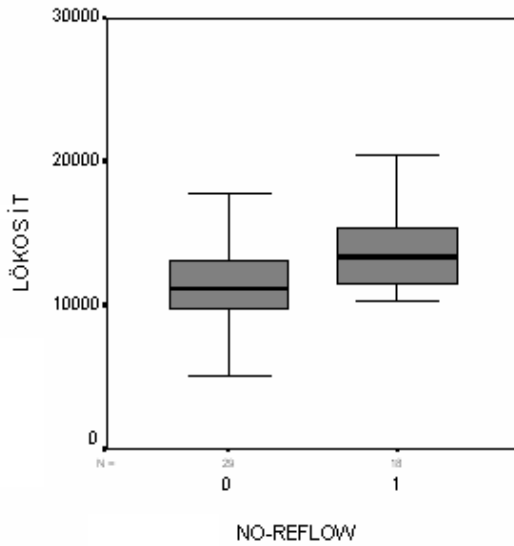
İstatistiksel analizler

İstatistikî değerlendirmeye 47 olgu alındı. Sürekli sayısal değerler ortalama ± standart sapma ve katagorik (nominal) değerler yüzde (%) ile ifade edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde t student testi, normal dağılım göstermeyen parametreler içinse Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher

Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar Windows SPSS 12,0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar primer perkütan girişim sonrası MBG derecelerine göre iki gruba ayrıldı. Buna göre MBG 0 ve 1 olan olgular no-reflow fenomeni var, MBG 2 ve 3 olan olgular no-reflow fenomeni yok, olarak kabul edildi. Her iki grubun demografik özellikleri **Tablo 1**'de gösterildi. Her iki grubun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları benzerdi. No-reflow fenomeni gözlenen grupta, sigara içme oranı ve diabet sıklığı anlamlı olarak fazla bulunurken ($p < 0,05$), diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. **Şekil 1**'de, iki grup mutlak lökosit değerleri açısından karşılaştırıldı ve no-reflow fenomeni gözlenen hastaların mutlak lökosit değerleri ortalaması $14055,56 \pm 3818,87$ iken, no-reflow gözlenmeyen grupta $11503,45 \pm 3419,74$ idi. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p = 0,0221$).



Şekil 1. No-reflow fenomeni gelişimi ile mutlak lökosit sayısı arasındaki ilişki.

TARTIŞMA

İnflamasyonun, kardiovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2). Lökositozu olan kişilerin akut miyokard infarktüsü gelişim riskinin daha fazla olduğu bildirilmiş ve bu kişilerin AMİ seyrinde daha çok komplikasyona maruz kaldıkları görülmüştür. Lökositozun bu etkilerinin tam mekanizması bilinmese de, lökosit aracılı

hiperkoagüle durum, lökosit aracılı no-reflow ve proinflamatuvar sitokinlerin aracılığı ile gerçekleşen indirekt kardiyotoksiste başlıca hipotezler olarak ileri sürülmüştür (3-4). 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 (11). No-reflow tüm PTCA uygulanan hastaların yaklaşık %2’ sinde gözlenir ve total oklüzyonlu akut koroner sendrom için uygulanan PTCA esnasında daha sıktır (%11,5) (16). Mikroskopik düzeyde miyokard nekroz alanlarında mikrovasküler değişiklikler, eritrosit, trombosit ve fibrin tıkaçları, elektron mikroskopide endotel hücrelerinde şişme ve lümen içine protrüzyon, kapiller sistem içinde membran kaplı cisimcikler olarak görülür (17). No Reflow mekanizmaları olarak endotelial iskemik hasar, lökosit tıkaçları, serbest oksijen radikalleri, mekanik kompresyon, koagülasyon ve doku faktörleri, aterosklerotik debris, trombüs mikroembolizasyonu, mikrovasküler disfonksiyon gibi nedenler ön plandadır (17). Birçok çalışma no-reflow alanlarında lökosit birikimini göstermektedir. Lökositler reaktif oksijen metabolitleri oluşumuna neden olur, proteolitik enzimler salgılar, oluşan lökotrenerlerle endotel ve trombosit fonksiyonlarını değiştirirler (15).

No-reflow klinik olarak önemlidir, çünkü bu olgularda enzim yükselmesi daha belirgin, duvar hareketi bozukluğu daha ciddi ve rüptür riski daha fazladır. Sonuç olarak no-reflow gelişen olgularda mortalite dört kat artmaktadır.¹⁹ No-Reflow tanısı; ST segment rezolüsyonu, Kontrast ekokardiyografi, TIMI miyokardiyal perfüzyon derecelendirme yöntemi, İntrakoroner Doppler guide-wire, Magnetik rezonans görüntüleme, PET gibi yöntemlerle konabilir (12,13). Biz çalışmamızda miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmek için ilk kez Van’t Hof ve ark. (14)’nın tanımladığı miyokardiyal blush grade (MBG) yöntemini kullandık.

No-reflow gelişiminde mikrovasküler yatakta aşırı lökosit birikiminin önemli rol oynaması, yüksek mutlak lökosit değere sahip akut miyokard infarktüslü hastalarda neden daha yüksek mortalite ve komplikasyon oranlarının görüldüğünü açıklayabilir.

Sonuç olarak, akut miyokard infarktüslü hastalarda daha yüksek mutlak lökosit değerlerine sahip olmak, daha sık no-reflow fenomeni gelişimine neden olur.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001.
2. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
3. Entman ML, Micheal L, Rosen R, et al. Inflammation in the course of early myocardial ischemia. *FASEB J* 1991;5:2529-2537.
4. Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol*, 1984;53:997-999.
5. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, et al. Leukocytes and the risk of ischemic disease. *JAMA* 1987;257:2318-2324.
6. DeLabry L, Campion E, Glynn R, et al. White blood cell count as a predictor of mortality: results over 18 years from the normative aging study. *J Clin Epidemiol*, 1990;43:153-157.
7. Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all-cause mortality. *JAMA*, 1985;254:1932-1937.
8. 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: 673-679.
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: 1615-1622.
10. 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: 239-243.
11. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-2518.
12. 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: 208-214.
13. 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: 2562-2569.
14. Van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranta H. Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in patients treated with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97:2302-2306.
15. 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: 120-125.
16. 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.
17. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The 'no-reflow' phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.
18. 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.
19. 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: 1202-1209.