

ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsülü Hastalarda Primer Perkütan Girişim Sonrası No-Reflow Fenomeni Gelişimi ile Serum Ürik Asit Düzeyleri Arasındaki İlişki

Dr. Emine ÇAKÇAK (1), Dr. İsmail ERDEM (1), Dr. Nurten SAYAR (1)

ÖZET

Perkütan koroner girişimlerde, sorumlu arterin açılmasına rağmen, miyokardial perfüzyonun sağlanamaması "no-reflow" fenomeni olarak tanımlanır. Adenin nükleotit metabolitlerinden biri olan ürik asidin hem iskemi sırasında, hem de reperfüzyon sırasında iskemik dokulardan salındığı gösterilmiş ve iskemik hasar ile reperfüzyon hasarında rol oynayabileceği düşünülmüştür. 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 ürik asit değerlerini karşılaştırdık.

Çalışmaya 47 hasta alındı. Olguların hastaneye gelişinde kan örnekleri alınarak ürik asit sayımı yapıldı. Hastalar primer perkütan girişim sonrası Miyokardial 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 ürik asit değerleri açısından karşılaştırıldı ve no-reflow fenomeni gözlenen hastaların ürik asit değerleri ortalaması $6,680 \pm 1,11$ iken, no-reflow gözlenmeyen grupta $5,066 \pm 0,68$ idi. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p < 0,05$) Akut miyokard infarktüsülü hastalarda daha yüksek ürik asit değerlerine sahip olmanın, daha sık no-reflow fenomeni gelişimine neden olduğu sonucuna vardık

Anahtar kelimeler: No-reflow, Ürik asit, Akut miyokard infarktüsü, Primer koroner girişim

SUMMARY

The Relation Between Serum Uric Acid Levels and No-reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention in Patient of Myocardial Infarction With ST Elevations

No-reflow phenomenon is the absence of myocardial perfusion despite adequate dilatation of the infarct related coronary artery during percutaneous coronary intervention. Uric acid (UA) release during ischemia and washout from the ischemic zone during reperfusion is adenine nucleotide breakdown product. Therefore uric acid may play reperfusion injury and no-reflow. In this study, we aimed to compare serum uric acid value 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 serum uric acid value. 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 serum uric acid value of no-reflow and normal perfusion groups was compared, there was statistically significant difference (respectively $6,680 \pm 1,11$ versus $5,066 \pm 0,68$ $p < 0,05$)

In ST segment elevated MI patients with higher serum uric acid value before primary coronary intervention, no-reflow phenomenon is developed more frequently. Uric acid may play important role in mechanism of no-reflow phenomenon.

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

GİRİŞ

Ürik asit oluşumunda hız kısıtlayıcı basamakta rol oynayan ksantin oksidazın, arterlerin endotel tabakasında ve düz kas hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Lokal olarak üretilen ürik asitin de serbest radikal üretimini artırmak suretiyle endotel hasarına neden olduğu ileri

sürülmüştür (1). Endotel ve düz kas hücre hasarı ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaz'a dönüşümünü başlatarak ksantin oksidaz aktivitesinde artışa yol açmaktadır. Bu aktivite artışı pürin öncülerinden ürik asit oluşumuna ve aterosklerotik plaklarda ürik asit birikimine neden olmaktadır (hasara yanıt hipotezi) (2).

AMI sonrası antegrad koroner akımın sağlanması miyokardial nekrozu sınırlar(3). Reperfüzyonun iskemik miyokard fonksiyon bozukluğunu önlediği bilinmektedir (4). Bununla birlikte bazı çalışmalarda epikardial koro-

ner arterde normal akımın sağlanmasına rağmen sol ventrikülde beklenen fonksiyonel iyileşmenin olmadığı gösterilmiştir (5). Perkütan koroner girişimlerde koroner arterde akımı engelleyen diseksiyon, mekanik engel, distal emboli olmaksızın sorumlu arterin açılmasına rağmen miyokardial perfüzyonun sağlanamaması “no-reflow” fenomeni olarak tanımlanır (6). “No-reflow” fenomeni anjiyografi, sintigrafi, kontrast ekokardiyografi ve Doppler flow wire gibi yöntemlerle saptanabilir (7-8). Anjiyografik olarak “no-reflow” tanısı mekanik engel olmaksızın miyokardial blush grade (MBG)’in derecelendirilmesi ile konur (9).

Normal epikardial koroner akıma rağmen azalmış miyokardial reperfüzyonun distal embolizasyon, vazokonstriksiyon, nötrofil aktivasyonu, intravasküler trombus veya trombosit agregasyonu, doku ödemi, miyokardial kontraktür gibi birçok mekanizması vardır (6). Adenin nükleotit yıkım ürünleri (ANBP) olan inosine, hypoxanthine (HYP), xanthine (Xa), urik acit (UA)’in hem iskemi sırasında, hem de reperfüzyon sırasında iskemik dokulardan salındıkları gösterilmiştir. Bu nedenle bu metabolik ürünlerin hem iskemik hasarda, hem de reperfüzyon hasarında rol oynayabileceği düşünülmüştür (10).

Deney hayvanlarında ksantin oksidaz enzim inhibitörü olan allopurinol ile tedavinin iskemiye, infarkt sahasını ve reperfüzyon iskemisini muhtemelen oksijen serbest radikallerinin oluşumunu engelleyerek azalttığı gösterilmiştir (11-12). Ksantin oksidazın inhibisyonu H_2O_2 oluşumunu anlamlı derecede azaltır ve vasküler oksidatif stresi önler. Kuzmin Aİ ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları bir çalışmada, koroner oklüzyondan 40 dakika önce verilen Allopurinolün (10 mg/kg) iskemi sırasında total ANBP salınımına çok az etki ettiğini, ancak reperfüzyon sırasında, iskemik zondan ANBP yıkanmasını kolaylaştırdığı göstermişler ve bu etkinin reperfüzyon hasarı ve no-reflow’a karşı koruyucu olabileceğini ifade etmişlerdir (10). 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 urik asit 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. Primer perkütan revaskülarizasyon işlemi tüm hastalarda ağrının ilk altı saati içinde ($2,8 \pm 2.1$ 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. Miyokardial blush grade (MBG) primer anjiyoplastiden sonra Van’t Hof ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde (14) 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 urik asit değerleri açısından karşılaştırıldı. Hastalarımızın klinik, demografik özellikleri ve hastane içi komplikasyonları, klinik kayıtlarının incelenmesiyle elde edildi ve tablo 1’de özetlendi.

İSTATİKİ ANALİZ

İstatistiki değerlendirmeye 47 olgu alındı. Sürekli sayısal değerler ortalama \pm 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 Fis-

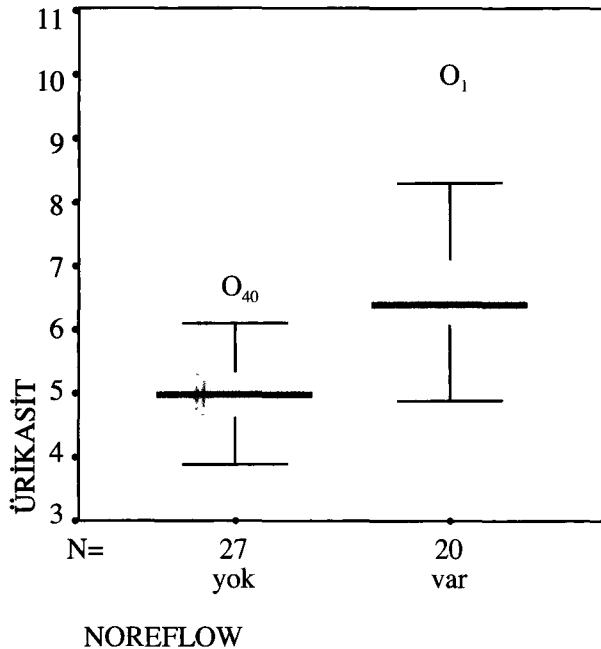
Tablo 1: Hastaların temel klinik ve demografik özellikleri:

	No-reflow var (n:16)	No-reflow yok (n:29)	P
Yaş	56 \pm 8,37	55 \pm 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 kullanımı	16 (%88)	19 (%65)	0,05
Hipertansiyon	11 (%61)	15 (%52)	a.d
Diabetes Mellitus	9 (%50)	4 (%13)	P<0,05

her 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 diyabet sıklığı anlamlı olarak fazla bulunurken ($p<0,05$), diğer parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İki grup ürik asit değerleri açısından karşılaştırıldı ve no-reflow fenomeni gözlenen hastaların ürik asit değerleri ortalaması $6,680\pm 1,11$ iken, no-reflow gözlenmeyen grupta $5,066\pm 0,68$ idi. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p<0,05$) Şekil-1



Şekil 1

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ürik asit'in bir risk faktörü olarak yeri uzun yıllardır tartışılmaktadır. Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Gertler

ve arkadaşlarının (13) yarım yüzyıl önce KAH ile ürik asit arasında kompleks etkileşimler olabileceğini işaret etmelerinden bu yana bu konuda yapılmış tüm çalışmalar yüksek ürik asit seviyelerinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14-17). Bu ilişkinin kadın cinsiyette daha yüksek bir risk yarattığını gösteren çalışmalar çoğunluktadır (18-19).

Ürik asitin aterogenez ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumundaki etkilerini açıklamaya yönelik farklı mekanizmalar ortaya konulmuştur. Ürik asitin trombositlerin yapışma özelliklerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu etki ile akut koroner sendromlu hastalarda trombüs oluşumunu potansiyelize ettiği öne sürülmektedir (20-22). Ayrıca ürik asitin inflamasyonda bir mediyatör olarak rol oynayarak düz kas hücre proliferasyonunu uyardığı ve kompleman sistemini aktive ettiği gösterilmiştir (23-24). Hipertansif hastalarda ürik asitin serbest radikallerin oluşumuna ve oksidatif stres gelişimine katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur (25-26). Puig ve Ruilope (27) ürik asit ve süperoksit radikallerinin (örn. H_2O_2) ksantin oksidaz etkisi ile pürin metabolizmasının geç fazında üretildiklerine işaret etmişlerdir. Ürik asit oluşumunda hız kısıtlayıcı basamakta rol oynayan ksantin oksidazın, arterlerin endotel tabakasında ve düz kas hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. Lokal olarak üretilen ürik asitin de serbest radikal üretimini artırmak suretiyle endotel hasarına neden olduğu ileri sürülmüştür (1). Patetsios ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada aterosklerotik plaklardaki ürik asit miktarında ve plak endotelial ve düz kas hücrelerindeki ksantin oksidaz aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik saptamışlardır (28). Endotel ve düz kas hücre hasarı ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaz'a dönüşümünü başlatarak ksantin oksidaz aktivitesinde artışa yol açmaktadır. Bu aktivite artışı pürin öncülerinden ürik asit oluşumuna ve aterosklerotik plaklarda ürik asit birikimine neden olmaktadır (hasara yanıt hipotezi) (2).

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 (6). No-reflow tüm PTCA uygulanan hastaların yaklaşık % 2' sinde gözlenir ve total oklüzyonlu akut koroner sendrom için uygulanan PTCA esnasında daha sıktır (%11,5) (29). 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 (30). No-Reflow tanısı; ST segment rezolüsyonu, Kontrast ekokardiyografi, TIMI miyokardiyal perfüzyon derecelendirme yöntemi,

İntrakoronar Doppler guide-wire, Magnetik rezonans görüntülemesi, PET gibi yöntemlerle konabilir (7-8). Biz çalışmamızda miyokardial perfüzyonu değerlendirmek için ilk kez Van't Hof ve arkadaşlarının tanımladığı miyokardial blush grade (MBG) yöntemini kullandık(9).

No-reflow 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 (31). No-reflow mekanizmaları olarak endothelial iskemik hasar, lökosit tıkaçları, serbest oksijen radikalleri, mekanik kompresyon, koagülasyon ve doku faktörleri, aterosklerotik debris, trombus mikroembolizasyonu, mikrovasküler disfonksiyon gibi nedenler ön plandadır (32). Adenin nükleotit yıkım ürünleri (ANBP) olan inosine, hypoxanthine (HYP), xanthine (Xa), urik acit (UA)'in hem iskemi sırasında, hem de reperfüzyon sırasında iskemik dokulardan salındıkları gösterilmiştir. Bu nedenle bu metabolik ürünlerin hem iskemik hasarda, hem de reperfüzyon hasarında rol oynayabileceği düşünülmüştür (10).

Deney hayvanlarında ksantin oksidaz enzimi inhibitörü olan allopurinol ile tedavinin iskemiye, infarkt sahasını ve reperfüzyon iskemisini muhtemelen oksijen serbest radikallerinin oluşumunu engelleyerek azalttığı gösterilmiştir (11-12). Ksantin oksidazın inhibisyonu H_2O_2 oluşumunu anlamlı derecede azaltır ve vasküler oksidatif stresi önler. Kuzmin AI ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları bir çalışmada, koroner oklüzyondan 40 dakika önce verilen Allopurinolün (10 mg/kg) iskemi sırasında total ANBP salınımına çok az etki ettiğini, ancak reperfüzyon sırasında, iskemik zondan ANBP yıkanmasını kolaylaştırdığı göstermişler ve bu etkinin reperfüzyon hasarı ve no-reflow'a karşı koruyucu olabileceğini ifade etmişlerdir (10).

Sonuç olarak, akut miyokard infarktüsülü hastalarda daha yüksek ürik asit değerlerine sahip olmak, daha sık no-reflow fenomeni gelişimine neden olur.

KAYNAKLAR

- 1- **Swain J, Gutteridge JMC.** Prooxidant iron and copper, with ferroxidase and xanthine oxidase activities in human atherosclerosis material. *FEBS Lett* 1995; 368:513-515.
- 2- **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986; 314:488-500.
- 3- **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.
- 4- **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.
- 5- **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.
- 6- **Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al.** Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; 89: 2514-8.
- 7- **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.
- 8- **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.
- 9- **Van't Hof A.W.J., Liem A., Suryaprinta 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.
- 10- **Kuzmin AI, Tskitishvili OV, Serebryakova LI, Kapelko VI, Majorova IV, Medvedev OS.** Allopurinol: kinetics, inhibition of xanthine oxidase activity, and protective effect in ischemic-reperfused canine heart as studied by cardiac microdialysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995 Apr;25(4):564-71.
- 11- **DeWall RA, Vasko KA, Stanley EL, Kezdi P.** Responses of the ischemic myocardium to allopurinol. *Am Heart J* 1971; 82:362-370.
- 12- **Bando K, Tago M, Teramoto S.** Prevention of free radical-induced myocardial injury by allopurinol. Experimental study in cardiac preservation and transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:465-473.
- 13- **Gertler MM, Garn SM, Levine SM.** Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34:1421-1431
- 14- **Klein R, Klein BE, Cornoni JC, Maready J, Casse J, Tyroler HA.** Serum uric acid: its relationship to coronary heart disease risk factors and cardi-

- ovascular disease, Evans County, Georgia. Arch Intern Med 1973; 132:401-410.
- 15- **The Coronary Drug Project Research Group.** Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease. J Chronic Dis 1976; 29:557-569.
 - 16- **Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenström J.** Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. Acta Med Scand 1988; 224:549-555.
 - 17- **Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byres T.** Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: The NHANES I epidemiologic follow-up study. Am J Epidemiol 1995; 141:637-644.
 - 18- **Kannel WB.** Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. Am Heart J 1987; 114:413-419.
 - 19- **Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ.** Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. Am J Cardiol 2001; 87:1411-1414.
 - 20- **Newland H.** Hyperuricemia in coronary, cerebral and peripheral arterial disease: an explanation. Med Hypotheses 1975; 1:152-155.
 - 21- **Emmerson BT.** Atherosclerosis and urate metabolism. Aust NZ J Med 1979; 9:451-454.
 - 22- **Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, McCarty DJ.** Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. J Clin Invest 1977; 60:999-1007.
 - 23- **Rao GN, Corson MA, Berk CB.** Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. J Biol Chem 1991; 266:8604-8608.
 - 24- **Boogaerts MA, Hammerschmidt DE, Roelant C, Verwilghen RL, Jacob HS.** Mechanisms of vascular damage in gout and oxalosis crystal induced, granulocyte mediated, endothelial injury. Thromb Haemostas 1983; 50:576-580.
 - 25- **DeScheeder IK, van de Kraay AM, Lamers JM, Koster JF, deJong JW, Serruys PW.** Myocardial malodialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. Am J Cardiol 1991; 68:392-395.
 - 26- **Leyva F, Anker S, Swan JW, et al.** Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. Eur Heart J 1997; 18:858-865.
 - 27- **Puig JG, Ruilope LM.** Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. J Hypertens. 1999; 17:869-872.
 - 28- **Patetsios P, Song M, Shutze WP, et al.** Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. Am J Cardiology 2001; 88:188-191.
 - 29- **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.
 - 30- **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.
 - 31- **Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB.** The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J Clin Invest 1974; 54: 1496-508.
 - 32- **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.
-