



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM ÖNCESİ ANJİYOTENSİN
DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ
KARDİYAK ENZİM DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NECİBE DİDEM KONAŞ

Ankara 2006



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM ÖNCESİ ANJİYOTENSİN
DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ
KARDİYAK ENZİM DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NECİBE DİDEM KONAŞ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. AYLİN YILDIRIR

Ankara 2006

ÖZET

Perkütan Koroner Girişim Öncesi Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü Kullanımının Kardiyak Enzim Düzeyleri Üzerine Etkisi

Koroner arter hastalığı (KAH) tedavisinde uygulanan en sık revaskülarizasyon yöntemi olan perkütan koroner girişim (PKG), damar duvarı ve endotelde mekanik hasara yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olur. Ayrıca; geçici damar tıkanması, distal embolizasyon, spazm, yan dal tıkanması, yaygın ateroskleroz, uzun süreli balon şişirilmesine bağlı uzamış iskemi gibi birçok faktör PKG sonrasında miyokard hasarına yol açabilir. Miyokard hasarının göstergesi olan kardiyak enzim yüksekliği, kardiyak olumsuz olay sıklığı ve mortalitede artış ile ilişkilidir.

Anjiyotensin II (AnjII), proinflamatuvar, proliferatif ve protrombotik etkileriyle, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gelişiminde anahtar rolü oynamaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) tedavisinin; kalp yetersizliği (KY), sol ventrikül disfonksiyonu, geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI) ve hipertansiyonu olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. AnjII sentezini azaltmak ve bradikinin yıkımını engellemek suretiyle ADEİ'nin endotel fonksiyonunu iyileştirdiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu çalışmanın amacı ADEİ tedavisinin PKG sonrası gelişen miyokard hasarı ve kardiyak enzim yüksekliği üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya Ocak 2000-Mart 2005 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde PKG uygulanmış olan 706 hasta dahil edildi. Çalışma dışı bırakılma kriterlerine göre 47 hasta değerlendirmeye alınmadı. Hastaların demografik özellikleri, klinik bilgileri, risk faktörleri, kullanmakta oldukları ilaçlar, PKG ile ilgili bilgiler ve komplikasyonlar dosya bilgileri taranarak kaydedildi. Bazal ve PKG sonrası 6. ve 24. saatlerde ölçülmüş olan troponin I (TnI) ve CK-MB değerleri analiz edildi ve değerler medyan (interquartile ranges) olarak belirtildi.

Hastaların ortalama yaşı 59.3 ± 10.2 olup 526'sı erkekti (%79.8). Hastalar ADEİ kullanmakta olanlar (n=303) ve kontrol grubu (n=356) olarak iki gruba ayrıldı. Hipertansiyon sıklığı ve geçirilmiş MI öyküsü ADEİ grubunda daha fazla, ortalama ejeksiyon fraksiyonu ise daha düşüktü ($p < 0.05$). Beta bloker ve statin kullanımı ADEİ grubunda, kalsiyum kanal blokeri kullanımı ise kontrol grubunda daha sıklı ($p < 0.05$). Bazal, 6. ve 24. saatlerdeki TnI değerleri sırasıyla ADEİ grubunda 0.2 (0.2-0.2), 0.2 (0.2-0.4), 0.3 (0.2-0.8) ng/ml; kontrol grubunda 0.2 (0.2-0.2), 0.2 (0.2-0.4), 0.3 (0.2-0.9) ng/ml bulundu ($p > 0.05$). Kreatinin kinaz-MB değerleri ise sırasıyla ADEİ grubunda 13 (8-18), 14 (9-20), 16 (10-22) U/L; kontrol grubunda 13 (8-18), 15 (10-21), 16 (9-13) U/L idi ($p > 0.05$). Her iki grupta da zaman içinde gelişen TnI ve CK-MB yükselmesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hastaların kullanmakta olduğu ADEİ molekülleri çeşitlilik göstermekteydi (en sık ramipril, %38.6; lizinopril, %15.8; enalapril, %11.6). Bu nedenle, ADEİ grubu iki alt gruba ayrıldı. Kullanılan ilacın günlük maksimum dozunun % 50'sinden az miktarda ilaç almakta olan hastalar bir grupta, % 50'si ve daha fazla miktarda ilaç almakta olan hastalar diğer grupta toplandı. Ortalama TnI değerleri (6. ve 24. saatler) \geq % 50 ADEİ dozu alan grupta $<$ % 50 ADEİ dozu alan gruba göre daha düşük olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kreatinin kinaz-MB değerleri incelendiğinde, en az yükselmenin ADEİ dozu \geq % 50 olan grupta olduğu görüldü ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, çalışmamızda ADEİ'nin PKG sonrasındaki miyokard hasarını ve kardiyak enzim değerlerindeki artışı engellemede etkisi saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, Perkütan koroner girişim, Troponin I, Kreatinin kinaz-MB.

ABSTRACT

Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Creatinine Kinase-MB and Troponin I Levels After Percutaneous Coronary Interventions

Percutaneous coronary intervention (PCI), being considered as the most common method for revascularization in coronary artery disease (CAD), mechanically damages the vascular wall and endothelium leading to endothelial dysfunction. The factors related to periprocedural myocardial damage are transient occlusion of the vessel, distal embolization, coronary spasm, side branch occlusion, diffuse atherosclerosis and prolonged balloon inflation time. Increases in the biomarkers of myocardial necrosis are associated with increased risk for death and adverse cardiac events.

Angiotensin II (AngII) induces oxidative stress and disrupts endothelial function through proinflammatory, proliferative and prothrombotic actions. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) effectively reduce mortality and morbidity among patients with heart failure, left ventricular dysfunction, previous myocardial infarction and hypertension. They improve endothelial function by decreasing the formation of angII and degradation of bradykinin. The purpose of this study is to investigate the effects of ACEI on the levels of cardiac biomarkers in patients undergoing PCI.

Seven hundred and six patients who had undergone PCI in Baskent University Hospital, Ankara; between January 2000-March 2005, were included. Patients with exclusion criteria (n=47) were not involved in the study. The hospital records were analysed for demographic and clinical characteristics of the patients, procedural details and complications. As done routinely in our hospital all patients had TnI and CK-MB levels measured just after PCI and at 6th and 24th hours.

The mean age of the study population was 59.3 ± 10.2 years, 79.8% men. The study groups (ACEI group, n=303; control group, n=356) were similar except the history of myocardial infarction and hypertension which were more prevalent in ACEI group. The use of beta blockers and statins were more frequent in ACEI group; whereas patients in the control group received more calcium channel blockers ($p < 0.05$). Basal, 6th and 24th hour TnI levels were 0.2 (0.2-0.2), 0.2 (0.2-0.4), 0.3 (0.2-0.8) ng/ml in ACEI group; 0.2 (0.2-0.2), 0.2 (0.2-0.4), 0.3 (0.2-0.9) ng/ml in the control group; respectively ($p > 0.05$). Creatinin kinase-MB levels in ACEI group were 13 (8-18), 14 (9-20), 16 (10-22) U/L and 13 (8-18), 15 (10-21), 16 (9-13) U/L in controls; respectively ($p > 0.05$). Mean TnI and CK-MB levels at 6th and 24th hours after PCI were increased both in patients on chronic ACEI treatment and patients in the control group ($p < 0.05$). However, there was no significant difference between the groups with respect to baseline and post-PCI 6th and 24th hour TnI and CK-MB levels ($p > 0.05$). The patients received different kinds of ACEI (ramipril, 38.6%; lisinopril, 15.8%; enalapril, 11.6%). Of the 303 patients in ACEI group, 123 received less than 50% of the maximal daily dosage of the drug; 180 received 50% or more. When the patients were compared according to the percent of maximal daily dosage, there were no significant difference in the elevation of CK-MB and TnI levels after PCI. The elevation in the levels of CK-MB and TnI were lower with $\geq 50\%$ ACEI daily dosage ($p > 0.05$).

As a result, ACEIs have no significant effect on preventing myocardial injury after elective PCI.

Key Words Angiotensin-converting enzyme inhibitor, percutaneous coronary intervention, troponin I, creatinine-kinase-MB.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Perkütan koroner girişimler	3
2.1.1 Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti	3
2.1.2 Koroner stent uygulamaları	4
2.1.3 Perkütan koroner girişimlerde başarı nasıl tanımlanır?	7
2.1.4 Perkütan koroner girişim komplikasyonları	8
2.2 Kardiyak enzimler	10
2.2.1 Kreatinin-kinaz ve izoenzimleri	11
2.2.2 Miyogloblin	12
2.2.3 Troponin I ve T	12
2.3 Perkütan koroner girişim sonrası miyokard hasarı ve uzun dönem sonuçları	13
2.4 Endotel, vasküler hasar ve renin-anjiyotensin sistemi	15
2.4.1 Endotel ve nitrik oksit	15
2.4.2 Renin-anjiyotensin sistemi ve anjiyotensin II	17
2.5 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	21
2.5.1 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin farmakolojik özellikleri	21
2.5.2 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkileri	22
2.5.3 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin yan etkileri	22

2.6 Endotel, ateroskleroz ve tedavi seçeneği olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri.....	24
2.7 Perkütan koroner girişim sonrası gelişen miyokard hasarını engellemede etkili ilaçlar.....	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1 Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti ve / veya stent uygulanması.....	28
3.2 Kan örneklerinin alınması.....	29
3.3 Kalp enzimlerinin ölçümü.....	29
3.4 İstatistiksel yöntem.....	29
4.BULGULAR.....	31
5.TARTIşMA.....	41
6.SONUÇLAR.....	47
7.KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACC/AHA	: American Collage of Cardiology/American Heart Association
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AnjI	: Anjiyotensin I
AnjII	: Anjiyotensin II
AT1	: Anjiyotensin reseptörü tip 1
AT2	: Anjiyotensin reseptörü tip 2
CAGE	: Kimostatin duyarlı enzim
cGMP	: Siklik guanin monofosfat
CK	: Kreatinin kinaz
CK-MB	: Kreatinin kinaz-MB
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
ICAM-1	: İntraselüler adezyon molekülü-1
İL-6	: İnterlökin-6
KABC	: Koroner arter bypass cerrahisi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KY	: Kalp yetersizliği
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCP-1	: Monosit kemoatraktan faktör-1
MI	: Miyokard infarktüsü
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NADPH	: Nikotinamide adenin dinükleotid fosfat
NF-kB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
PAI-1	: Platelet aktivatör inhibitörü-1
PKG	: Perkütan koroner girişim
PTKA	: Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti
ROT	: Reaktif oksijen türleri

SAP	: Kararlı anjina pektoris
SSS	: Sempatik sinir sistemi
STEMI	: ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü
TIMI	: Trombolysis in myocardial infarction
TnI	: Troponin I
TnT	: Troponin T
USAP	: Kararsız anjina pektoris
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

ŞEKİLLER

Şekil 4.1.	Ortalama Troponin I değerlerinin zaman içindeki değişimi.....	37
Şekil 4.2.	Ortalama CK-MB değerlerinin zaman içindeki değişimi.....	38
Şekil 4.3.	ADEİ dozuna göre ortalama troponin I değerlerinin zaman içindeki değişimi.....	39
Şekil 4.4.	ADEİ dozuna göre ortalama CK-MB değerlerinin zaman içindeki değişimi.....	39

TABLÖLAR

Tablo 2.1.1.	Perkütan koroner girişimlerin erken dönem sonuçlarını etkileyen faktörler.....	8
Tablo 2.1.2.	Perkütan koroner girişim komplikasyonları.....	9
Tablo 2.2.1.	Klinik tanı amacıyla en sık kullanılan kardiyak belirteçlerin özellikleri....	10
Tablo 2.2.2.	Yalancı pozitif kreatinin-kinaz yükselmesi yapan nedenler.....	11
Tablo 2.4.1.	Nitrik oksidin etkileri.....	16
Tablo 2.4.2.	Anjiyotensin II'nin etkileri.....	20
Tablo 2.5.1.	Kimyasal yapılarına göre ADEİ sınıflaması.....	21
Tablo 2.5.2.	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etki mekanizmaları ve sonuçları.....	23
Tablo 4.1.	Hastaların klinik özellikleri.....	31
Tablo 4.2.	Perkütan koroner girişim endikasyonları.....	32
Tablo 4.3.	Hastaların bazal laboratuvar değerleri.....	33
Tablo 4.4.	Lezyon saptanan damarların dağılımı.....	34
Tablo 4.5.	Müdahale edilen damarların dağılımı.....	34
Tablo 4.6.	Perkütan koroner girişimlerin özellikleri.....	35
Tablo 4.7.	Hastane içi komplikasyonların dağılımı.....	36
Tablo 4.8.	Troponin I ve CK-MB'nin girişim sonrası zaman içindeki değişimi.....	37
Tablo 4.9.	Hastaların takip süresindeki klinik özellikleri.....	40

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Perkütan koroner girişim, günümüzde koroner arter hastalığı tedavisinde en sık kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. İlk uygulanmaya başlandığı 1977 yılından bugüne, giderek artan deneyim ve teknik alandaki gelişmeler sonucunda PKG başarısı katlanarak artmıştır.

Başarılı PKG sonrası %10-40 oranında kardiyak enzim yüksekliği bildirilmiştir. Geçici damar tıkanması, distal embolizasyon, spazm, yan dal tıkanması, yaygın ateroskleroz, uzun süreli balon şişirilmesine bağlı uzamış iskemi gibi birçok faktör bundan sorumlu tutulmaktadır (1-4). Kardiyak enzim düzeylerinde görülen artış miyokard hasarının göstergesidir. Troponin I ve CK-MB yükselmesi saptanan hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile miyosit nekrozunun varlığı kanıtlanmıştır (5,6).

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), vücutta birçok nörohumoral mekanizmada rol alan karmaşık bir sistemdir. Otokrin ve parakrin etkili doku RAS'inin hücre proliferasyonu, inflamasyon, ateroskleroz gelişimi, plak instabilitesi, endotel disfonksiyonu, vasküler yeniden şekillenme ve fibrinolitik sistem üzerine etkileri vardır (7). Anjiyotensin II, RAS'nin fizyolojik etkilerinden sorumlu temel hormondur. Tip1 anjiyotensin reseptörü (AT1) aracılığıyla kardiyak miyositlerde hipertrofi ve apoptozise, fibroblast ve düz kas hücrelerinde proliferasyona, sistemik ve koroner vazokonstriksiyona neden olur. Anjiotensin II; inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gelişiminde anahtar rolü oynamaktadır (7,8).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) kalp yetersizliği (KY), hipertansiyon tedavisinde, akut MI sonrası sol ventrikülde yeniden şekillenmenin engellenmesi ve diyabetes mellitus hastalarında nefropati gelişiminin önlenmesi amacıyla kardiyoloji pratiğinde sık kullanılan ilaçlardır. Kalp yetersizliği, sol ventrikül disfonksiyonu, geçirilmiş MI ve hipertansiyonu olan hastalarda ADEİ tedavisi ile mortalite ve morbiditenin azaldığı klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (9-13). Olumlu etkileri AnjII'nin sentezinde azalma ve bradikinin yıkımının engellenmesine bağlıdır. Neointimal hiperplazide azalma, endotel fonksiyonunda düzelme, plak stabilizasyonu ve fibrinoliz yoluyla ADEİ'in aterosklerozu geriletebileceği düşünülmektedir. Hayvanlar üzerinde yürütülen birçok çalışmada RAS inhibisyonu ile aterosklerotik lezyonlarda gerileme görülmüştür (14-17). Koroner arter hastalığı ve KY'i olan

hastalarda ADEİ kullanımının endotel fonksiyonunu iyileştirdiğine dair kanıtlar mevcuttur (18-20).

Perkütan koroner girişim sonrası kardiyak enzim yüksekliğinin, kardiyak olumsuz olay sıklığı ve mortalitede artışa neden olduğu gösterilmiştir (21-26). Çeşitli ilaç tedavilerinin PKG sonucu gelişen miyokard hasarının önlenmesindeki etkinlikleri konusunda çelişkili sonuçlar alınmıştır.

Literatürde ADEİ'nin PKG sonrası miyokard hasarı ve kardiyak enzim düzeyleri üzerine etkisi hakkında yeterli veri yoktur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, inflamasyonu baskıladığı, SSS aktivasyonunu azalttığı ve kan basıncını düşürdüğü gözönüne alınarak, PKG'e bağlı miyokard hasarını azaltabileceği düşünülebilir. Bu tez çalışmasında ADEİ tedavisinin PKG sonrası kardiyak enzim düzeyleri üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER

Perkütan koroner girişim, semptomları ortadan kaldırması, miyokard fonksiyonunu düzeltmesi, kısa ve uzun vadedeki yararları ile KAH tedavisinde kullanılan en yaygın revaskularizasyon yöntemidir.

Selektif koroner anjiyografi ilk kez 1959 yılında Mason Sones tarafından uygulanmıştır. Judkins 1967’de perkütan girişim tekniğini ve kullanılan kateterleri geliştirerek koroner anjiyografi uygulamasının yaygınlaşmasını sağlamıştır (27,28). Koroner arterdeki darlığa kateter yolu ile balon dilatasyonu uygulanması fikri 1964’de Dotter ve Judkins tarafından ortaya atılmıştır (29). Andreas Gruntzig’in 16 Eylül 1977’de ilk perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) uygulamasının ardından girişimsel kardiyooloji doğmuştur (30).

Kolay ve etkili bir yöntem olmasına rağmen, ilk dönemlerde PTKA semptomatik KAH olan hastaların % 10’undan daha azına uygulanabiliyordu. Tek, komplike olmayan proksimal damar lezyonlarına anjiyoplasti yapılıyordu. Teknik alandaki gelişmeler ve kazanılan deneyim sonucu çok damar hastalığı, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, kalp dışı morbiditesi olan hastalarda da başarılı sonuçlar elde edildi. Ancak, PTKA uygulanan hastaların % 5-8’inde akut oklüzyon ve MI gelişmesi sonucu % 3-5’inde acil koroner arter bypass cerrahisi (KABC) ihtiyacı doğuyordu (31,32). Girişimden sonraki 6-9 ay içinde ise hastaların % 15-30’unda gelişen restenoz iskemik semptomların tekrarlamasına yol açmaktaydı.

Aterektomi, lazer anjiyoplasti gibi yeni tedavi uygulamalarının 1990’lı yılların başından itibaren kullanıma girmesi PKG’lerin başarısını artırmıştır. Ancak, stentlerin geliştirilmesi ve kullanılması girişim etkinliğini ve uzun vadedeki sonuçlarını etkileyen en önemli faktör olmuştur. Son 20 yıl içinde tek başına PTKA uygulaması giderek azalırken (PKG’lerin % 30’undan azında), stent kullanım oranı % 80’in üzerine çıkmıştır (33).

2.1.1. Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti lezyonlu koroner damarın selektif kateterizasyonu ve lezyonun kılavuz tel ile geçilmesini takiben balon şişirilmesi ile

antegrad kan akımının geçici olarak kesilmesine neden olan komplike bir işlemdir. Aterosklerotik plakta yırtılma, damar duvarında gerilme ve daha az olarak aterosklerotik plağın damarın uzun aksı boyunca dağılması yoluyla lümeni genişletir (34,35).

Tek başına PTKA uygulaması ile iskemi semptomlarında % 90'dan fazla azalma sağlanmasına rağmen, gerilen damardaki elastik rekoil mekanizması % 30-35 hastada rezidü darlık kalmasına neden olmaktadır. Gerilmeye bağlı olarak gelişebilen koroner diseksiyon trombus oluşumuna ve akut damar tıkanmasına yol açabilir. Günümüzde PTKA sıklıkla stent yerleştirilmesinden önce veya sonra damar dilatasyonu sağlamak amacıyla ve stent içi restenoz tedavisinde kullanılmaktadır. Tek başına PTKA 2.5 mm'den küçük çaplı damarların ve 25 mm'den uzun lezyonların, safen ven greft anastomoz yeri darlıklarının açılması için tercih edilmektedir (36).

2.1.2. Koroner stent uygulamaları

Koroner stentlerin kullanıma girmesi PKG komplikasyonlarında azalma ve uzun dönemde sağlanan klinik yararlar nedeniyle girişimsel kardiyoloji alanında önemli bir dönüm noktası olmuştur. İlk stent uygulaması 1986 yılında gerçekleşmiştir. Stent tasarımlarında, adjuvan ilaç tedavilerindeki yenilikler ve klinik çalışmalarda alınan olumlu sonuçlar sayesinde PKG'lerde stent kullanım oranı % 80'in üzerine çıkmıştır (36).

Perkütan koroner girişimlerde stent kullanım endikasyonları şunlardır :

1. Yeni gelişen darlıklar veya restenoz: Üç mm'den büyük çaptaki doğal damar lezyonlarında stent kullanımı ile PTKA karşılaştırıldığında yeniden daralma riski daha düşüktür. Stent Restenosis Study (STRESS) ve Belgium Netherlands Stent (BENESTENT) çalışmalarında stent kullanımı ile PTKA'ya göre restenoz oranında %26-31, 1 yıllık kardiyak olay gelişiminde %27-31 azalma sağlandığı gösterilmiştir (37,38). Restenosis Stent (REST) çalışmasının sonucunda, PTKA sonrası yeniden daralma gelişen lezyonlarda stent kullanımının PTKA'ye göre hedef damar revaskülarizasyonunda belirgin oranda azalma sağladığı rapor edilmiştir (39).

2. Perkütan balon anjiyoplasti sonrası akut tıkanma veya tıkanma tehdidi: Anjiyoplasti sonrası akut tıkanma; MI, acil KABC yapılması veya ölüm ile sonuçlanabilir. Balon dilatasyonu sırasında plak yırtılması, diseksiyon ve elastik rekoil akut damar tıkanmasına neden olur. Konvansiyonel balon anjiyoplasti sonrası akut tıkanma gelişen 43 hastanın alındığı Trial of Anjioplasty and Stents in Canada (TASC

II) çalışmasında stent kullanımı ile PTKA uygulaması karşılaştırılmıştır. Uzun süreli balon dilatasyonu uygulanan hastaların %25'ine de stent yerleştirilmesi gerekmiştir. Stent uygulanan hasta grubunda klinik başarı %90 iken PTKA ile %42 olarak saptanmıştır (40).

3. Safen ven grefti: Koroner arter bypass cerrahisi sonrası tekrarlayan iskeminin en sık nedenlerinden biri safen ven greftlerine gelişen ateromatöz dejenerasyondur. Trombüs oluşumu, distal embolizasyon ve akut tıkanma gelişme riski safen ven greft girişimlerinde daha fazladır. İşlem başarı oranı PTKA uygulaması ile % 80'in üzerinde olmasına rağmen, yeniden daralma ve yeni lezyon gelişimi safen ven greftlerinde daha sık görülmektedir (41). Saphenous Vein Graft De Novo (SAVED) çalışmasında PTKA ile stent uygulaması karşılaştırılmış, işlem başarısının stent kullanılan grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur (%92 vs. %69). Yeniden daralma açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen, kalple ilişkili olaysız yaşam oranının stent uygulaması ile belirgin olarak arttığı görülmüştür (42).

4. Kronik total oklüzyon: Tam tıkalı koroner damara PTKA uygulaması ile işlem başarısı düşük, akut tıkanma ve restenoz oranları yüksektir. Aterosklerotik plağın üzerine eklenen trombüs zaman içinde organize olur. Meydana gelen fibrozis, kalsifikasyon ve damar duvarındaki negatif yeniden şekillenme işlem başarısını azaltır. Yayımlanmış serilerde rekanalizasyon oranı % 47 – 73 arasında değişmektedir (43,44). Kronik total oklüzyon tedavisinde stent kullanımı ile PTKA uygulamasının karşılaştırıldığı Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO) ve Gruppo Italiano per lo Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche (GISSOC) çalışmalarında anjiyografik restenoz oranları ve revaskülarizasyon ihtiyacının stent kullanılan hastalarda anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (45,46).

5. Akut miyokard infarktüsü: Akut MI nedeniyle yapılan PKG'lerde stent kullanımı TIMI 3 akım oranını artırmakta; mortaliteyi, inme ve reinfarktüsü azaltmaktadır. Primer PKG sırasında stent kullanımı PTKA'nın neden olduğu arteriyel yeniden şekillenmeyi önleyebilir. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) çalışmasında akut MI nedeniyle primer PKG yapılan 900 hastanın 6 aylık izlemi sonucunda, stent uygulanan grupta PTKA'ye göre tekrarlayan anjinal semptomlar, anjiyografik restenoz ve revaskülarizasyon ihtiyacının anlamlı oranda az olduğu saptanmıştır (47). Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) çalışmasında ise 6 aylık takip sonunda birincil son nokta (ölüm, reinfarktüs, inme, revaskülarizasyon) en az stent ve stent +

abciximab uygulanan hasta gruplarında gerçekleşmiştir. Anjiyografik restenoz PTKA grubunda % 40.8 iken stent grubunda % 22.2 hastada gelişmiştir (48). Akut MI'de primer PKG sırasında stent kullanımı önerilmektedir.

6. Sol ana koroner arter darlığı: Sol ana koroner arter lezyonlarının tedavisinde KABC altın standard olarak kabul edilir. Seçilmiş hastalarda stent uygulaması KABC'e alternatif olabilir. Unprotected Left Main Trunk Intervention Multicenter Assessment (ULTIMA) kayıtlarında sol ana koronere normal stent uygulanan hastalarda aylık mortalite % 2 (ilk 6 ayda) olarak rapor edilmiştir (49). İlaç kaplı stentlerin kullanılması ile normal stentlere göre 6 aylık restenoz oranı belirgin olarak azalmıştır (% 7 vs. % 30.3) (50).

7. Osteal lezyonlar: Osteal lezyonlarda stentin doğru yerleştirilmesi ve açılması teknik açıdan zor olmakla birlikte işlem başarısı için önemlidir. Stent kullanımı bu tip lezyonlarda elastik rekoil mekanizmasını önleyerek restenoz gelişimini azaltır. Buna rağmen %27'e varan restenoz oranları rapor edilmiştir (51).

8. Yan dal ayırım yeri darlıkları: Yan dal ayırım yerindeki lezyonun genişletilmesi sırasında ateroskleroz plağının yer değiştirmesi yan dalın oklüzyonuna neden olabilir. Bunu önlemek için çeşitli balon anjiyoplasti ve stentleme teknikleri geliştirilmiştir. İşlem başarısındaki artış olmasına rağmen %33'e varan restenoz oranları bildirilmiştir (52). İlaç kaplı stent yerleştirilmesi hem restenozu, hem de yan dal tıkanmasını azaltmaktadır (53).

Stent implantasyonu sonrası stent içinde neointimal proliferasyona bağlı olarak gelişen restenoz, % 10–20 hastada ilk 12 ay içine anjinal semptomların tekrarlamasına neden olmaktadır (54). Neointimal proliferasyon oluşmasını önlemek amacıyla çeşitli maddeler ve ilaçlar ile kaplı stentler geliştirilmiştir. Deksmetazon, aktinomisin-D, batimastat gibi ilaçlarla kaplı stentler klinik çalışmalarda faydası gösterilemediğinden kullanılmamaktadır. Sirolimus ve paclitaxel kaplı stentler klinik uygulamalarda önemli yer edinmiştir. Randomized Study with the Sirolimus-eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL) sirolimus kaplı stent ve normal stentlerin karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Sirolimus stent grubunda 6 aylık takip sonunda 120 hastanın hiçbirinde restenoz gelişmemiştir. Majör kardiyak olay sayısı da 1 yılın sonunda ilaç kaplı stent grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (55). Paclitaxel kaplı stent çalışmalarında da normal stentlere göre yeniden daralma, revaskülarizasyon ve kardiyak olay sıklığı daha az saptanmış; 6 – 12 aylık takiplerde restenoz % 0 – 8.6, ölüm/nonQMI % 3 – 10.9 olarak bildirilmiştir (56-59).

2.1.3. Perkütan koroner girişimlerde başarı nasıl tanımlanır?

Perkütan koroner girişim başarısı anjiyografik, klinik ve işleme bağlı kriterlere dayanarak tanımlanmıştır (60):

- Anjiyografik başarı: Girişim sonrası TIMI 3 kan akımı sağlanması ile birlikte minimum damar darlığının % 50'nin altına indirilmesidir. Stentler ve yeni girişimsel tekniklerin uygulanmasıyla, darlık çapının % 20'den az olması optimal anjiyografik sonuç olarak kabul edilmiştir.
- İşlem başarısı: Hastane içi dönemde ölüm, MI, acil KABC gibi majör komplikasyonlar olmadan anjiyografik başarı sağlanmasıdır.
- Klinik başarı: Kısa dönemde (ilk 30 günde) klinik başarı, anjiyografik ve işlem başarısı sağlanması ile birlikte revasülarizasyon ihtiyacı olmaması, miyokardiyal iskeminin semptom ve bulgularının ortadan kalkmasıdır. Bu durumun en az 6 ay boyunca devam etmesi halinde PKG uzun dönemde başarılı kabul edilir.

Konvansiyonel balon anjiyoplasti ile anjiyografik başarı % 72–74 iken, stent kullanımı ve yeni adjuvan ilaç tedavilerinin yaygınlaşması ile bu oran giderek artmıştır. Girişim sonrası MI gelişme riski ve acil KABC gereği azaldıkça işlem başarı oranı % 80 – 85'den % 90 – 95'e kadar çıkmıştır (61,62).

Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda uzun dönemdeki klinik başarı; yaş, sol ventrikül fonksiyonu, aterosklerotik damar hastalığının ilerlemesi gibi birçok faktör tarafından etkilenir. İlk PTKA uygulamalarının yapıldığı 1977-1980 dönemindeki 169 hastanın 10 yıllık takibinde sağkalım oranı % 89.5 olarak bildirilmiştir (63). National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) PTKA kayıtlarına göre 5 yıllık sağkalım tek damar hastalığında % 92.9, 2 damar hastalığında % 88.5, 3 damar hastalığında % 86.5'dir (64). Çok damar hastalığında KABC ve PTKA tedavisinin karşılaştırıldığı Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) çalışmasında PTKA grubunda hastane içi mortalite % 1.1, dalgalı MI % 2.1, acil KABC % 6.3 olarak rapor edilmiştir (62). Hastaların 5 yıllık takibinde sağkalım oranı PTKA ve KABC gruplarında benzerdir (% 86.3 vs. % 89.3).

Ancak revaskularizasyon PTKA yapılan hastalarda anlamlı olarak daha fazladır (% 54 vs. % 8).

Perkütan koroner girişimlerin erken dönem sonuçlarını belirleyen klinik, anatomik ve işleme bağlı faktörler Tablo 2.1.1’de özetlenmiştir (60). Girişim sonrası mortaliteyi artıran faktörler ise kadın cinsiyet, diyabetes mellitus, çok damar hastalığı, miyokardın %50’sinden fazlasını besleyen damara girişim, ciddi damar darlığı, EF’nun %25’den düşük olmasıdır (65,66).

Tablo 2.1.1. Perkütan koroner girişimlerin erken dönem sonuçlarını etkileyen faktörler

Anatomik faktörler	Klinik faktörler
Çok damar hastalığı	İleri yaş
Tromboze lezyon	Kadın cinsiyet
Safen ven greft girişimi	Kararsız angina
ACC/AHA tip C lezyon	Konjestif kalp yetersizliği
Kronik total oklüzyon	Kardiyojenik şok
İşleme bağlı faktörler	İntraaortik balon pompası desteği
Girişim sonrası minimal lümen çapı	Diyabetes mellitus
Diseksiyon varlığı	Böbrek yetmezliği
Rezidü darlık yüzdesi	
ACC/AHA: American Collage of Cardiology/American Heart Association	

2.1.4. Perkütan koroner girişim komplikasyonları

Perkütan koroner girişim komplikasyonları majör (ölüm, MI, inme) ve minör (girişim yeri problemleri, renal yetmezlik, allerji) olarak ayrılabilir. Bunlara ek olarak işleme bağlı komplikasyonlar da meydana gelebilir (Tablo 2.1.2).

Ölüm oranı, PKG sonrası %0.4-1.9 olarak bildirilmektedir; daha çok kardiyojenik şokta olan veya ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) nedeniyle girişim yapılan yüksek riskli hastalarda meydana gelir. Genellikle girişime bağlı olmaktan çok altta yatan kardiyak hastalıktan kaynaklanır (60).

Tablo 2.1.2. Perkütan koroner girişim komplikasyonları

Ölüm	Yan dal oklüzyonu
Miyokardiyal infarktüs	Koroner perforasyon
Acil koroner arter bypass cerrahisi	Perikardiyal tamponad
İnme / Geçici iskemik atak	Aritmiler
Subakut tromboz	Renal yetmezlik
Diseksiyon	Kontrast madde allerjisi
Koroner spazm	Kanama

Miyokard infarktüsü akut koroner oklüzyon veya distal embolizasyon nedeniyle oluşur. Uzun süren göğüs ağrısı, patolojik Q dalgaları ve kardiyak enzim yüksekliği kriterlerinden en az ikisinin bulunması MI tanısı için gereklidir. Bu tanıma göre PKG sonrası MI insidansı %0.4 - %4.9 civarındadır. Troponin veya CK-MB artışı girişim sonrası sık görülmektedir, ancak 5 kat veya üzerinde artış olması PKG sonrası MI tanısı koydurur (60). Akut koroner oklüzyona bağlı MI veya iskemi nedeniyle acil KABC gerekebilir (< %1).

Subakut tromboz sıklığı, önceki yıllarda %3.5-%8.6 olarak bildirilmekle birlikte antitrombotik tedavi ile kısmen azalmıştır (38,67,68). Diseksiyon, intrakoroner trombüs varlığı, kompleks lezyon, stent sayısı, < 3 mm damar çapı, total oklüzyon, kararsız angina kliniği subakut tromboz riskini artıran faktörlerdir (36). Yan dal oklüzyonu sık görülen bir komplikasyondur (%6-14) (69). Yan dalın çapı ve beslediği miyokard alanının büyüklüğüne göre klinik önemi değişir.

Kanama, giderek artan antitrombosit ve antiagregan ilaç kullanımı nedeniyle sıkça meydana gelmektedir. İntrakraniyal, intraoküler, retroperitona kanama veya hematokritte %15'ten yada hemoglobin değerinde 5 gr/dl'den fazla düşme majör kanama olarak tanımlanır (70).

2.2. KARDİYAK ENZİMLER

Miyokard hasarının varlığı, kalp dokusunda bulunan bazı moleküllerin kanda saptanması ile belirlenebilir. Kardiyak görüntüleme yöntemleri ile birlikte kalbe özgü belirteçlerin ölçümü, daha hızlı klinik tanı konmasını ve tedavi şeklinin belirlenmesini sağlar.

Miyokardiyal iskemi, miyosit nekrozuna ve hücrelerin membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Hücre içinde bulunan bazı makromoleküller interstisyel aralığa geçerek o bölgedeki mikrovasküler yapı ve lenfatik sistem ile dolaşıma katılırlar. Bu moleküllerin hücre içindeki yerleşimi, molekül ağırlığı, bölgesel kan akımı, yarılanma ömrü ve eliminasyon hızı, periferik dolaşımda saptanma süresini ve serum konsantrasyonunu belirleyen faktörlerdir (71).

Miyokard hasarının ideal bir belirteci yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalıdır. Miyokardiyal dokuya özgü olmalı, kalp dışı dokularda bulunmamalıdır. Miyokard hasarı oluştuktan sonra hızla kana karışmalı, serum konsantrasyonu biyokimyasal testlerle saptanabilecek kadar uzun süre yüksek kalmalıdır (72).

Klinik tanı amacıyla en sık kullanılan belirteçlerin özellikleri Tablo 2.2.1'de belirtilmiştir.

Tablo 2.2.1. Klinik tanı amacıyla en sık kullanılan kardiyak belirteçlerin özellikleri

Biyokimyasal belirteç	Moleküler ağırlık (dalton)	Yükselme zamanı (saat)	Zirve yapma zamanı (saat)	Normale dönme zamanı
Miyogloblin	17800	1-4	6-7	24*
CK-MB	86000	3-12	24	48-72*
Troponin I	23500	3-12	24	5-10 [#]
Troponin T	33000	3-12	12-48	5-14 [#]
LDH	135000	10	24-48	10-14 [#]

CK-MB: kreatinin-kinaz MB, LDH: laktat dehidrogenaz
* saat, # gün

2.2.1. Kreatinin-kinaz ve izoenzimleri

Kreatin kinaz (CK), kreatin fosfattan yüksek enerjili fosfat bağının adenozin difosfata transferini sağlayan reaksiyonu katalize eder. Kalp kası dışında yüksek oranda iskelet kasında ve beyinde, düşük miktarda iç organlarda ve akciğerde bulunur. Miyokard hasarı başladıktan sonra 4-8 saat içinde yükselerek 2-3 gün içinde normale döner. Ortalama zirve yapma zamanı 24 saattir, ancak fibrinolitik tedavi veya girişimsel revaskülarizasyon sonrası daha erken maksimum değere ulaşır.

Akut koroner sendromların tanısında rutin olarak kullanılan bir belirteç olmasına rağmen, travma ve kas hastalıkları gibi durumlarda yalancı pozitif CK yüksekliği saptanabilmektedir (Tablo 2.2.2) (71,73).

Tablo 2.2.2. Yalancı pozitif kreatinin-kinaz yükselmesi yapan nedenler

İskelet kası hasarı	Miyokardit / perikardit
İntramusküler enjeksiyon	Kardiyoversiyon
Alkol intoksikasyonu	Diyabetes mellitus
Travma	Renal yetmezlik / renal infarkt
Aşırı egzersiz / Konvülsiyon	Pulmoner emboli
Cerrahi girişim	Hipotiroidi
Kas hastalıkları	Torasik çıkış sendromu

Kreatinin-kinaz enziminin 3 izoenzimi tanımlanmıştır: CK-BB, CK-MM, CK-MB. Beyin ve böbrek dokusu CK-BB; iskelet kası ise büyük oranda CK-MM ile birlikte az miktarda (% 1-3) CK-MB ihtiva eder. Kalp dokusunda hem CK-MB, hem de CK-MM izoenzimleri saptanmıştır. Kreatinin-kinaz MB ince bağırsak, uterus, prostat, diyafram ve dilde de daha az miktarlarda bulunur.

Akut MI sonrası CK-MB 4-8. saatlerde yükselmeye başlar, yaklaşık 24 saatte zirve değere ulaştıktan sonra 2-3 gün içinde normale döner. Yaygın iskelet kası hasarından sonra meydana gelen CK-MB yükselmesini kalp ile ilgili nedenlerden ayırdetmek gerekir. Genellikle, CK / CK-MB oranının 2.5'den büyük olması iskelet kası kaynaklı enzim yükselmesi ile ilişkili kabul edilmektedir (72). İskelet kasından

kaynaklanan durumlarda CK-MB kanda birkaç gün boyunca plato yapmakta ve daha uzun süre yüksek kalmaktadır.

Akut MI dışında miyokardit, PKG, kardiyoversiyon, kardiyak cerrahi, şok, travma gibi nedenler de CK-MB'nin yükselmesine yol açabilir (73).

Kreatinin-kinaz MB'nin iki izoformu, CK-MB1 ve CK-MB2, elektroforez yoluyla belirlenebilmektedir. Bu izoformlar akut MI başlangıcından sonraki 1 saat içinde kanda saptanabilirler. Kreatinin-kinaz MB2 düzeyinin 1.0 U/L'den fazla bulunması veya CK-MB2 / CK-MB1 oranının 2.5'in üzerinde olması 4.saatte % 46.4, 6. saatte % 91.5 duyarlılıkla akut MI tanısı koydurur (74). Erken dönemde CK-MB2 / CK-MB1 oranının 3.8'den büyük olması başarılı reperfüzyon göstergesidir. Buna rağmen, CK-MB izoformları, klinik uygulamada fazla yer bulmamıştır.

2.2.2. Miyoglobin

Moleküler ağırlığının küçük olması nedeniyle miyoglobin miyokard hasarı sonrası hızla dolaşıma geçerek 1-4 saatte zirve değerine ulaşır. Kardiyak dokuya özgün olmadığından MI tanısı için miyoglobin ile birlikte diğer enzimlerin de yüksek bulunması gereklidir.Reperfüzyon sonrası serum miyoglobin konsantrasyonunda hızlı bir artış meydana gelir. Bu nedenle akut MI'da miyoglobin seviyesinin mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (75).

2.2.3. Troponin I ve T

Troponin kompleksi, kalsiyum aracılı kas kasılmasını düzenleyen 3 alt üniteden oluşur:

1. Troponin C: Kalsiyumu bağlar.
2. Troponin I: Aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini engeller.
3. Troponin T: Tropomiyozin aracılığıyla troponin kompleksini miyozin hafif zincirine bağlar.

Troponin C ağırlıklı olarak iskelet kasında bulunur. TnI ve TnT'nin iskelet kası ve kalp dokusunda bulunan formları ayrı genler tarafından kodlanmaktadır. Bu nedenle kardiyak dokuya özgü TnI ve TnT seviyeleri ölçülebilmektedir (76). Kardiyak troponinler miyokard hasarını belirlemede CK-MB'ye göre daha spesifiktir (77). Akut MI dışında troponin yüksekliği miyoperikardit, travma, konjestif kalp yetersizliği,

pulmoner emboli, sepsis gibi miyokardiyal hasar yapabilen diğer klinik durumlarda görülebilmektedir.

Akut MI seyrinde TnI 3-12. saatte yükselmeye başlar, 24. saatte zirve yapar ve 5-10 günde normale döner. Troponin T ise 12-48. saatte maksimum düzeyine ulaştıktan sonra 5-14 günde normale düşer. Normalde kardiyak troponinler periferik dolaşımda bulunmadıklarından serum konsantrasyonlarındaki minor artışlar bile miyokard nekrozunun göstergesi olarak kabul edilir. Nekrotik miyositlerden devamlı olarak kana karıştıklarından troponin düzeyleri 7 günden daha uzun süre yüksek bulunabilir. Bu durum MI'nün geç tanısında bir avantaj iken, reinfarktüs tanısını zorlaştırmaktadır (72).

2.3. PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI MİYOKARD HASARI VE UZUN DÖNEM SONUÇLARI

Başarılı PKG sonrası % 10-40 oranında kardiyak enzim yüksekliği bildirilmiştir. Geçici damar tıkanması, distal embolizasyon, spazm, yan dal tıkanması, yaygın ateroskleroz, uzun süreli balon şişirilmesine bağlı uzamış iskemi gibi birçok faktör buna neden olabilir (1-4).

Ricciardi ve ark. (5) başarılı stent uygulaması ile TIMI3 akım sağlanan ve CK-MB yükselmesi olan 14 hastada miyonekroz varlığını araştırmak için MRG yöntemini kullanmışlardır. Hastaların 9'unda ortalama 2.3 kat CK-MB yüksekliği saptanmış, bu hastaların tümünde MRG ile hedef damarın beslediği miyokard sahasında nekroz varlığı gösterilmiştir. Üç hastada nekroz sahası stent uygulanan bölgenin hemen yanında bulunmuş ve minör yan dal tıkanmasına bağlı olduğu görülmüştür. Diğer hastalarda distal embolizasyona bağlı mikrovasküler tıkanıklığın nekroza yol açtığı düşünülmüştür. Enzim düzeyleri normal olan 5 hastanın hiçbirinde miyonekroz bulgusuna rastlanmamıştır.

Selvanayagam ve ark. (6) yürüttüğü bir çalışmada TnI yüksekliği ile miyokard hasarı ilişkisi araştırılmıştır. Stent uygulaması sonrası 50 hastanın 14'ünde TnI yükselmesi ile birlikte MRG'de miyokard nekrozu saptanmıştır. Bu hastalarda sol ventrikül kütlelerinde ortalama % 5 kayıp olduğu, 24. saatte ölçülen TnI düzeyindeki artış ile hasar gören miyokard miktarının doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Tüm hastalara glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü verilmiştir. Nekrotik miyokard miktarının fazla olması çalışmaya yüksek riskli hastaların (çok damar hastalığı, tip C lezyon) alınmasına bağlanmıştır. Troponin I düzeyi normal olan hastalarda miyokard hasarı bulunmamıştır.

Birçok çalışma, PKG sonrası gelişen CK-MB artışının kardiyak olay sıklığı ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21-25,78). Ellis ve ark. (21) 8409 hastada başarılı PKG sonrası CK-MB'de 5 kat yada daha fazla yükselmenin 4 aylık mortaliteyi artırdığını bildirmiştir. Kini ve ark. (22) 2873 hastanın ortalama 12 aylık takibinde, PKG sonrası 5 kat yada daha fazla CK-MB artışı ile mortalitenin anlamlı olarak arttığını rapor etmiştir. Ancak bu çalışmada TnI düzeyinde herhangi bir yükselmenin mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır.

Saucedo ve ark. (23) CK-MB düzeyinde 5 katın üzerinde yükselme ile uzun dönemdeki kardiyak mortalite artışının bu gruptaki hastaların risk faktörlerinin çok olması, sol ventrikül fonksiyonlarının daha kötü olması, daha kompleks lezyonlara girişim yapılması, erken dönemdeki komplikasyonların (rekürren iskemi, pulmoner ödem, revaskülarizasyon) daha fazla olmasına bağlı olduğunu belirlemiştir.

Birçok çalışmada 5 kattan fazla CK-MB yüksekliğinin mortaliteyi artırdığı belirtilmesine karşın, 1-5 kat CK-MB artışı çok daha sık meydana gelmektedir. Prognoz için belirleyici olan CK-MB seviyesi konusunda fikir birliği yoktur. Minör CK-MB yüksekliğinin prognostik önemi, 23.000 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde vurgulanmıştır (24). Kreatinin-kinaz MB'de 1-3 kat yükselme ile ölüm riskinde %50, 3-5 kat yükselme ile %80 artış olduğu rapor edilmiştir. Ölüm riskindeki bu orantılı artış 2-3 yıllık izlem boyunca devam etmektedir.

Kardiyak enzim yüksekliğinin kötü prognostik etkilerini açıklamak için çeşitli nedenler öne sürülmüş olsa da bu konuda fikir birliği sağlanamamıştır. Abdelmeguid ve ark. (25) PTKA ve direksiyonel aterektomi yapılan, hafif CK-MB yükselmesi olmasına karşın CK düzeyleri normal olan 4461 hastayı ortalama 36 ay takip etmişlerdir. Minör CK-MB yüksekliğinin ölüm, miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyon oranlarında anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır. Balon şişirilmesi sırasındaki iskeminin, distal embolizasyona bağlı mikroinfarktlerin kollateral dolaşımı bozarak iskemiye artırabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, mikroinfarktlerin mikroreentri halkaları oluşturup aritmi ve ölüm riskini artırabileceği de öne sürülmüştür (25,79). Dangas ve ark. (78) CK-MB artışı ve girişim öncesindeki sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun 1 yıllık mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğunu ancak EF ve CK-MB yüksekliğinin ilişkili olmadığını belirtmiştir. Mikroinfarktlara bağlı aritmi geliştiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Kardiyak troponinler miyokard hasarını belirlemede CK-MB'den daha özgül ve duyarlı belirteçlerdir (26,77,80). Nageh ve ark. (26) PKG yapılan 109 hastada CK-MB,

TnI ve TnT'nin majör kardiyak olay gelişimi açısından önemini araştırmıştır. Girişim sonrası 24. saatte 58 hastada TnI, 38 hastada TnT, 28 hastada CK-MB yüksek bulunmuş; bu hastalarda hastane içi ve uzun dönem (20 ay) takipte major kardiyak olay riski artmıştır. Troponin I, kardiyak olay riskini belirlemede CK-MB ve TnT'ye göre daha duyarlıdır; ancak her üç belirtecin de normalin üzerindeki herhangi bir değerinin kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır.

Fuchs ve ark. (81) PKG sonrası TnI düzeyinde 3 kat veya daha fazla artışın hastane içi komplikasyon riskini belirlediğini göstermiş, ancak 8 aylık takipte major kardiyak olay veya mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır.

Bertinchant ve ark. (80) PKG yapılan 105 hastada TnI, TnT, CK-MB, CK ve miyogloblin düzeylerinin ortalama 10 aylık izlemde rekürren angina, MI, ölüm veya revaskülarizasyon riski ile ilişkisini gösterememiştir. Ancak, miyokard hasarını belirlemede en duyarlı belirtecin TnI olduğu görülmüştür. Yazarlar, bu çalışmaya sistolik fonksiyonları korunmuş ve düşük kardiyak risk profili olan hastaların dahil edilmesinin sonuçları etkilemiş olabileceği görüşündedir. Garbarz ve ark. (82) PKG sonrası gelişen TnI yüksekliğinin uzun dönemde prognozu belirlemediğini fakat hastane içi kardiyak olay sıklığıyla ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Mandadi ve ark.'a (83) göre PKG sonrası troponin yüksekliğinin en önemli belirleyicileri işlem komplikasyonları, birden çok lezyona müdahale edilmesi, safen ven greft girişimi, 2 veya daha fazla stent yerleştirilmesidir. Bir diğer faktör olan hiperkolesteroleminin, aterosklerotik plak yükünün indirekt göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Daha önce yürütülen bir çalışmada da artmış CK düzeyi ile aterosklerotik plak yükünün orantılı olduğu ve yaygın ateroskleroza olan yüksek riskli hastaları belirleyebileceği ileri sürülmüştür (84).

2.4. ENDOTEL, VASKÜLER HASAR VE RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ

2.4.1. Endotel ve nitrik oksit

Endotel, uzun yıllar sadece kan ile damar düz kası arasında yarı-geçirgen, koruyucu bir bariyer olarak düşünülmüştür. Bugün, endotelin vasküler tonus, koagülasyon, inflamasyon, hücre proliferasyonu üzerinde aktif rol oynayan, parakrin ve otokrin etkileri olan endokrin bir organ olduğu bilinmektedir. Nitekim erişkin bir

insanda endotel kitlesi yaklaşık 1.5 kg ağırlığındadır ve 700 m²'den fazla bir yüzey alanını kaplamaktadır (85).

Vasküler tonusun idamesi için endotel hücreleri tarafından çok sayıda vazodilatör (nitrik oksit, prostasiklin, bradikinin) ve vazokonstriktör (endotelin, tromboksan A₂, anjiyotensin II) madde sentezlenir. Bu maddeler içinde en büyük rolü nitrik oksit (NO) üstlenmektedir.

Nitrik oksit, en güçlü endojen vazodilatör maddedir. L-arjininin nitrik oksit sentaz ile L-sitruiline oksidasyonu sırasında açığa çıkar (86). Endotel hücrelerinden düz kas hücrelerine geçerek guanilat siklaz enzimini aktive eder. Sitozoldeki siklik guanin monofosfat (cGMP) düzeyini ve hücre içine kalsiyum girişi azaltır. Kalsiyum-kalmodulin-miyozin hafif zincir kinaz kompleksinin inhibisyonu düz kas gevşemesi ile sonuçlanır (87). Böylece, anjiyotensin ve endotelin aracılı vazokonstriksiyon dengelenir. Nitrik oksit trombosit adezyon ve agregasyonunu, lökosit adezyon ve migrasyonunu, damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da inhibe eder. Proaterojenik ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır ve fibrinolizi artırır. Okside-LDL oluşumunun NO tarafından engellenmesi de inflamatuvar sitokinlerin salınımını ve oksidatif stresi azaltır (7). Tablo 2.4.1'de NO'in etkileri özetlenmiştir.

Tablo 2.4.1. Nitrik oksidin etkileri

Vazodilatasyon
Düz kas hücre migrasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu
Adezyon molekülleri ve sitokin salınımında azalma
Lökosit adezyon ve migrasyonunun engellenmesi
Trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibisyonu
Endotelin-1'in inhibisyonu
Okside-LDL oluşumunun baskılanması
Oksidatif streste azalma
Endotel hücre apoptozunun engellenmesi
Anjiyogenez

Endotel disfonksiyonu aterogenezin ilk adımıdır. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri oksidatif stres yaratarak NO üretimini ve yararlanımını azaltırlar (88,89). Vazoaktif maddeler arasındaki denge anjiyotensin II (AnjII) lehine bozulur. Asetilkolin, bradikinin, trombin, serotonin gibi maddelerle uyarıldığında damarların yetersiz vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon ile yanıt vermesi endotel işlevindeki bozulmaya işaret etmektedir (90).

2.4.2. Renin-anjiyotensin sistemi ve anjiyotensin II

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), vücutta birçok nörohümmoral mekanizmada rol alan karmaşık bir sistemdir. Temel olarak sıvı-elektrolit dengesi ve kan basıncı regülasyonunda rol alır. Otokrin ve parakrin etkili doku RAS'inin hücre proliferasyonu, proinflamasyon, ateroskleroz gelişimi, plak instabilitesi, endotel disfonksiyonu, vasküler yeniden şekillenme ve fibrinolitik sistem üzerine etkileri vardır (7).

Anjiyotensin II, RAS'nin fizyolojik etkilerinden sorumlu temel hormondur. Böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden salınan renin, karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e (AnjI) dönüştürür. Bu reaksiyon AnjII oluşumunda hız kısıtlayıcı basamaktır. Renin böbrek dışında beyin, adrenal bez, testis, uterus, karaciğer ve endotelde de üretilmektedir. İntravasküler volüm azlığı ve sistemik hipotansiyon sonucu gelişen renal hipoperfüzyon, katekolamin deşarjı veya distal tübüldeki maküla densaya ulaşan sodyum miktarının az olması renin salınımını uyarabilmektedir (91).

Anjiyotensin I, ADE tarafından bir oktapeptid olan AnjII'ye dönüştürülür. Anjiyotensin dönüştürücü enzimin %90'ı çeşitli dokularda bulunur ve RAS'nin kronik etkilerinden sorumludur. Doku ADE, başta akciğer kapiller hücreleri olmak üzere vasküler endotel, santral sinir sistemi, adrenal bezler, böbreğin jukstaglomerüler hücreleri ve efferent arteriollerinde bulunur. Plazmada serbest halde bulunan ADE ise kan basıncı regülasyonu üzerine etki eder (92). Anjiyotensin II; ADE dışında kallikrein, tonin, katepsin G, doku plazminojen aktivatörü, kimostatin-duyarlı enzim (CAGE), kimaz gibi enzimler tarafından da sentezlenebilir. Bu yollarla oluşan AnjII daha çok doku düzeyindeki RAS etkilerinden sorumludur (92,93).

Bir metalloproteinaz olan ADE aynı zamanda bradikinin yıkımını da katalize ettiğinden kininaz II olarak da adlandırılır. Bradikinin, vasküler geçirgenlikte artışa,

böbrekte direkt tübüler etki ile natriürece, mukus sekresyonunda artışa, uterus ve ileumdaki düz kaslarda kontraksiyona neden olur (94). Trombosit adezyon ve agregasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Vasküler endotel hücrelerinde ise NO, prostasiklin ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör sentezini artırarak vazodilatasyona yol açar. Nitrik oksit aracılığıyla okside-LDL'nin etkilerini ve oksidatif stresi azaltır (95).

Anjiyotensin II'nin 4 reseptörü tanımlanmıştır, anjiyotensin reseptörü tip 1 (AT1) endotel, böbrek, kalp, adrenal bez, uterus ve diğer dokularda bulunur; su-tuz dengesi, kan basıncı regülasyonu, kalp üzerindeki etkiler, hücre proliferasyonu, inflamasyon, sempatik aktivasyon gibi önemli AnjII etkileri bu reseptör aracılığıyla gerçekleşir. Reseptöre bağlanan AnjII, G protein aracılığıyla fosfolipaz C'yi aktive ederek inositol trifosfat ve diaçilgliserol sentezini uyarır. İnositol trifosfat sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımına ve gen transkripsiyonuna neden olurken, aktif hale gelen protein kinaz C de çeşitli enzimleri fosforilleyerek aktive veya inaktive eder (96). Tip 2 anjiyotensin reseptörü (AT2) ise ağırlıklı olarak fetal dokuda, erişkinde ise kalp, endotel, beyin ve adrenal medullada bulunur. Esas olarak apoptozis, hücre büyümesi ve proliferasyonunu inhibe ederek AT1'in tersi etki gösterir (8). Diğer iki reseptörün etki mekanizmaları ise net olarak bilinmemektedir.

Vazokonstriksiyon ve su-sodyum tutulumu, AnjII'nin majör sistemik etkileridir. Su-sodyum tutulması, AnjII'nin proksimal tübül hücrelerine direkt etkisi ile yada indirekt olarak toplayıcı tübüllerden emilimin artması yoluyla olur. Hücre içi kalsiyum girişi, endotelin salınması, terminal nöronlardan noradrenalin bırakılması vazokonstriksiyona ve kan basıncının yükselmesine neden olur. Renin üretimi negatif feedback ile baskılanır. Anjiyotensin II'nin etkileri Tablo 2.4.2'de özetlenmiştir.

Anjiyotensin II, endotel hasarı ve vasküler inflamasyonun başlaması ve ilerlemesine neden olan birçok mekanizmada aktif rol alır. Bunlardan en önemlisi oksidatif strestir. Nikotinamide adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazı aktive ederek reaktif oksijen türlerinin (ROT) yapımını artırır. Oluşan süperoksit, hem direkt etki ile hem de NO biyoaktivitesini azaltarak vazokonstriksiyona neden olur. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAİ-1) salınımını artırıp NO'in antitrombotik etkilerini azalttığından protrombotik etki gösterir. Nükleer faktör kappa-B (NF-kB), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar moleküllerin; vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu lökosit adezyon ve

migrasyonuna yol açar. Matriks metalloproteinazlarının da ROT tarafından aktive edilmesi plak stabilizasyonunun bozulmasında rol oynar (7). Anjiyotensin II, makrofajlarda lipid peroksidasyonu ile okside-LDL oluşumunu artırırken, aynı zamanda okside-LDL reseptör upregülasyonunu da indükler.

İnterlökin-6, büyüme faktörlerinin üretimini artırarak düz kas hücre proliferasyonunu uyarır. Kararsız anjinası olan hastalarda hassas aterosklerotik plakların omuz bölgesinde ve rüptüre plaklarda IL-6 ve AnjII varlığı gösterilmiştir (97). İnterlökin-6, karaciğerde anjiyotensinojen yapımını artırarak doku düzeyinde daha fazla AnjII sentezi için substrat sağlar (96). Sonuç olarak, AnjII vasküler inflamasyona neden olurken, inflamasyon da AnjII sentezini tetikler. Böylece, RAS aktivasyonu kısır bir döngü içinde devam eder.

Tablo 2.4.2. Anjiyotensin II'nin etkileri

Damar	Vazokonstriksiyon Noradrenaline, aldosteron, vazopressin, endotelin-1 salınımı
Kalp	Koroner vazokonstriksiyon İnotropik ve kronotropik etki
Adrenal bez	Aldosteron ve noradrenalin salınımı
Beyin	Vazopressin, P maddesi, ACTH salınımı Sempatik aktivasyon artışı Susama hissinin uyarılması
Böbrek	Efferent ve affarent arteriollerde vazokonstriksiyon Mezengiyal hücre kontraksiyonu Proksimal tübülde sodyum emiliminde artış Distal nefrondan potasyum atılımında artış Renin salınımında azalma
Protrombotik etki	Trombosit adezyon ve agregasyonunda artma
Endotel	NO inaktivasyonu Okside-LDL resptörlerinin ekspresyonu
Sempatik sinir sistemi	Adrenal medulladan katekolamin salınımı Periferel noradrenerjik iletide hızlanma
Fibrinolitik sistem	PAI-1 ve PAI-2 salınımında artma
İnflamasyon	Makrofaj aktivasyonu ve migrasyonu Adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, P-selektin), kemotaktik proteinler (MCP-1) ve sitokinlerde (IL-6) artma
Trofik etkiler	Kardiyak miyosit hipertrofisi Vasküler düz kas migrasyonu, proliferasyonu ve hipertrofisi Protoonkogenlerin uyarılması Büyüme faktörlerinde artma Ekstraselüler matriks proteinleri ve metalloproteinaz üretiminde artma
Ateroskleroz	NADPH aktivitesinde artma Süperoksit üretimi Lipid peroksidasyonu
ACTH: Adrenokortikotropik hormon, NO: Nitrik oksit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PAI: Platelet aktivatör inhibitörü, VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1, ICAM-1: İntraselüler adezyon molekülü-1, MCP-1: monosit kemoatraktan faktör-1, IL-6: İnterlökin-6, NADPH: Nikotinamide adenin dinükleotid fosfat.	

2.5. ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

2.5.1 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin farmakolojik özellikleri

Renin-anjiyotensin sisteminin etkilerini baskılamaya yönelik çalışmalar 20. yüzyılın ikinci yarısında başlamış; ADE'in yapısının anlaşılması ve aktif bölgesinin belirlenmesinin ardından ilk oral ADEİ olan kaptopril 1981 yılından itibaren klinik kullanıma girmiştir (98).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, çinko bağlayıcı gruplarının yapısına göre sülfidril, karboksil ve fosforil grubu olarak sınıflandırılır (Tablo 2.5.1). Farmakokinetik özelliklerine göre de 3 sınıfa ayrılır. Sınıf 1'de kendisi de aktif formda olan kaptopril yer alır. Kaptopril, gastrointestinal sistemden emildikten sonra metabolize edilerek başka aktif bileşiklere dönüşür. Ön ilaç olan, ancak karaciğerde metabolize olduktan sonra aktif hale gelebilen enalapril, ramipril, trandolapril, perindopril, silazapril, fosinopril ve benazapril sınıf 2 ADEİ'dir. Ön ilaçların çoğu böbrek yoluyla atılırken, fosinopril, spirapril ve trandolapril lipofilik yapıya sahip olduklarından safra yoluyla da itrah edilirler. Sınıf 3 ADEİ olan lizinopril ise, hidrofilik yapısı nedeniyle metabolize edilmez, plazma proteinlerine bağlanmaz ve böbrekten atılır.

Tablo 2.5.1. Kimyasal yapılarına göre ADEİ sınıflaması

Karboksil grubu içerenler	Sülfidril grubu içerenler
Enalapril	Kaptopril
Silazapril	Benazepril
Lizinopril	Zofenopril
Perindopril	Fosforil grubu içerenler
Kinapril	Fosinopril
Ramipril	
Trandolapril	
Spirapril	

2.5.2. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkileri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ADE'i yarışmalı bir şekilde inhibe ederek AnjI'den AnjII oluşumunu azaltır. Böylece, AnjII'nin sistemik ve lokal etkileri ortadan kalkar. Bradikinin düzeyindeki artış ile NO ve prostaglandinlerin salınımı artar. Aldosterone, vazopressin sentezinin ve sempatik sinir sisteminin (SSS) aktivasyonunun azalması da ADEİ'nin etkilerinden sorumludur (99). Tablo 2.5.2'de ADEİ'nin etki mekanizmaları ve sonuçları özetlenmiştir.

Hipertansif hastalarda ADEİ arteriyel kan basıncını etkin bir biçimde düşürürler. Vazodilatasyon ve periferik vasküler dirençte düşme olmasına rağmen, ADEİ kullanan hastalarda refleks taşikardi görülmez. Bu durum, vagal sistemin uyarılması ve SSS aktivitesinin azalması ile açıklanabilir. Konjestif kalp yetersizliğinde venöz vazodilatasyon yoluyla ADEİ; sağ atriyum basıncını, sol ventrikül doluş basınçlarını, pulmoner arter ve kapiller kama basınçlarını düşürerek pulmoner konjesyonu azaltırlar. Aldosteron aracılı kardiyak hipertrofinin ve perivasküler fibrozisin, AnjII'nin proliferatif etkilerinin engellenmesi, önyük ve ardyükteki azalma ventriküler yeniden şekillenmeyi önler (100). Kalbin diyastolik gevşemesinde iyileşme ve kardiyak debide artış sağlanır (101).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, renal arterlerdeki direnci düşürerek kan akımını, su ve sodyum atılımını artırır. Glomerüllerdeki efferent arteriyollerini affarent arteriyollerden daha fazla genişlettiklerinden glomerül içi hidrostatik basınç ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalır. Diyabetik veya proteinürik nefropatisi olan hastalarda ACEİ tedavisi böbrek yetmezliği gelişmesini önler (102,103).

2.5.3. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin yan etkileri

Genellikle ADEİ hastalar tarafından iyi tolere edilmekteyse de, bazı yan etkileri sık görülür (99).

Semptomatik hipotansiyon, AnjII aracılı vazokonstriksiyonun ortadan kalkması ile, özellikle ilk ADEİ dozundan sonra görülebilir. Aşırı tuz kısıtlaması yapan, yüksek doz diüretik kullanan ve KY, yüksek plazma renin aktivitesi olan hastalarda daha sık gelişir.

Kuru öksürük, kadınlarda ve Asya kökenli kişilerde daha sık olmak üzere hastaların %5-10'unda görülür. Bradikinin ve P maddesi seviyelerindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Genellikle tedavinin 1. haftasından sonra ortaya çıkar ve doza bağımlı değildir. İlacın kesilmesini takiben 3-5 günde kaybolur.

Tablo 2.5.2. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etki mekanizmaları ve sonuçları

Anjiyotensin II düzeyinde azalma ile vazokonstiksiyonun engellenmesi
Bradikinin yıkımında azalma
Nitrik oksit üretiminde artma
Prostasiklin üretiminde artma
Endotelin sentezinde baskılanma
Aldosteron salınımında azalma ve natriürez
Sodyum atılımında artma
Kan basıncındaki düşmeye reaktif gelişen tuz tutulumunun önlenmesi
Vazodilatasyona bağlı refleks sempatik aktivasyonun engellenmesi
Venöz dilatasyon, pulmoner kapiller köşe basıncı ve ventrikül doluş basınçlarında düşme
Önyük ve ardyükte azalma ile kalp yetersizliğinde iyileşme
Miyokardiyal hipertrofi ve fibroziste gerileme, diyastolik fonksiyonda iyileşme
Serebral kan akımının düzenlenmesi
Glomerüler basınçta düşme, proteinürik nefropati sürecinde yavaşlama
Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 sentezinde azalma, antiagregan etki
İnsülin duyarlılığında artma, diyabetes mellitus gelişme riskinde azalma
Vasküler endotel fonksiyonlarında düzelme
Ateroskleroza engelleme

Aldosteron salınımındaki azalmaya bağlı gelişen hiperkalemi, yaşlı hastalarda, KY'de, potasyum tutucu diüretiklerle kombinasyonda ve renal fonksiyon bozukluğu varlığında daha fazla gelişir.

Serum kreatinin değerlerinde yükselme veya akut böbrek yetmezliği; bilateral renal arter darlığı, tek böbreği veya renal transplantı olan, yüksek doz diüretik kullanan, aşırı sıvı kaybı, hiponatremisi olan hastalarda daha sık görülür. Bu hastalarda, AnjII tarafından sağlanan efferent arterioler vazokonstriksiyon, glomerül içindeki basıncı artırarak GFR'nin korunmasında büyük önem taşır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile bu etkinin ortadan kalkması, GFR'da düşme ve serum kreatinin düzeyinde yükselmeyle sonuçlanır.

Anjiyoödem nadir (%0.1-1.6) görülmekle birlikte hayatı tehdit eden bir durumdur. Tedavinin ilk ayında ve siyah ırkta daha fazla gelişir.

Sadece sülfidril grubu içeren ADEİ ile (kaptopril) görülen yan etkiler ise nötropeni, ağız içi lezyonlar, makülopapüler deri döküntüsü ve tat duyusunda azalma olarak sıralanabilir.

Bilateral renal arter darlığı, allerji veya anjiyoödem öyküsü olan hastalarda ADEİ kullanımı kontraendikedir. Teratojenik etkileri nedeniyle gebelere verilmemelidir. Serum potasyum düzeyi 6 mmol/L'nin veya serum kreatinini 3 mg/dl'nin üzerinde ise, ilaç kullanımı ile kreatinin düzeyinde %50'den fazla artış varsa ADEİ kesilmelidir.

2.6. ENDOTEL DİSFONKSİYONU, ATEROSKLEROZ VE TEDAVİ SEÇENEğİ OLARAK ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kalp yetersizliği, sol ventrikül disfonksiyonu, geçirilmiş MI ve hipertansiyonu olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (9-13). Neointimal hiperplazide azalma, endotel fonksiyonunda düzelme, plak stabilizasyonu ve fibrinoliz yoluyla ADEİ'in ateroskleroza geriletebileceği düşünölmektedir. Hayvanlar üzerinde yürütölen birçok çalışmada RAS inhibisyonu ile aterosklerotik lezyonlarda gerileme görölmüştür (14-17). Bir çalışmada ramipril, kan basıncını etkilemeyen düşük dozlarda bile ateroskleroz gelişimini azaltmıştır (17). Bradikinin reseptör blokajı bir çalışmada ADEİ'nün faydasını ortadan kaldırmış, diğer bir çalışmada ise etkisi olmamıştır (17). Antiaterosklerotik etkilerin bradikinin aracılığıyla olduğuna dair elde yeterli kanıt yoktur. Kinin salınımını etkilemeyen losartan ile de endotel fonksiyonunda düzelme olduğu gösterilmiştir (104).

Trial on Reversing Endothelial Dysfunction (TREND) çalışmasında, koroner arter hastalığı olan 105 hasta 40 mg/gün kinapril tedavisi ile 6 ay takip edilmiştir. Kinapril alan hasta grubunda tedavi öncesine göre koroner arterde asetilkolin aracılı (endotel bağımlı) vazodilatasyonda belirgin iyileşme saptanmıştır (18).

Brachial Artery Ultrasound Normalization of the Forearm Function (BANFF) çalışmasında ise koroner arter hastalığı olan 80 hastaya 8'er hafta boyunca 4 ilaç tedavisi seçeneğinden 3'ü verilmiştir (kinapril 20 mg/gün, enalapril 10 mg/gün, losartan 50 mg/gün ve amlodipin 5 mg/gün). Farklı ilaç tedavileri arasında 2'şer hafta süre bırakılmıştır. Sadece kinapril ile brakial arterde bazale göre endotel-bağımlı dilatasyonda artış elde edilmiştir (19). Kinapril ile enalapril arasındaki farkın, kinaprilin doku ADE üzerindeki etkisinin daha fazla olmasından kaynaklanabileceği; bradikinin metabolizmasına etkisi nedeniyle de losartandan üstün bulunmuş olabileceği belirtilmiştir. Hornig ve ark. (20) KY hastalarında intraarteriyel kinapril ve enalapril verildikten sonra bazalde bozuk olan vazodilatasyon cevabındaki değişimi ölçmüştür. Enalapril ile herhangi bir değişiklik olmazken, kinapril ile endotel-bağımlı dilatasyonda %40 artış sağlanmıştır. Perindopril ile yürütülen çalışmalarda KY (105,106), diyabetes mellitus ve hipertansiyonu (107) olan hastalarda akım-aracılı dilatasyonda iyileşme ve endotel fonksiyonlarında düzelme saptanmıştır.

Effects of Quinapril on Vascular ACE and Determinants of Ischemia (QUO VADİS) çalışmasında bypass cerrahisi öncesi 1 ay boyunca oral kinapril, kaptopril yada plasebo alan hastaların, cerrahi sırasında da internal mammariyan arterlerine intravenöz ilaç verilmiştir. Hem kinapril, hem de kaptopril ile mammariyan arterde AnjII yapımının azaldığı ancak sadece kinapril ile plasebo arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (108). Bu sonuç, ADEİ'nin endotel üzerindeki etkilerinin farklı düzeyde olabileceğini gösterir.

Diyabetes mellitus veya vasküler hastalığı olan yüksek riskli 702 hastanın dahil edildiği Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE) çalışmasında 5 yıllık takip sonunda ramipril ve vitamin E alan grupta plaseboya göre karotis intima mediya kalınlığında belirgin azalma saptanmıştır (109). Ancak, yine ramipril ile yürütülen benzer bir çalışmada 4 yıl sonunda karotis intimal mediyal kalınlıkta anlamlı fark görülmemiştir (110). QUIET (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition as Antiatherosclerotic Therapy) ve SCAT (Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial) çalışmalarında ADEİ tedavisinin

anjyografik lezyonların ilerlemesini engellemede fayda sağlamadığı görülmüştür (111,112).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu üzerine etkisinin uzun dönemdeki faydalarını yansıtan büyük klinik çalışmalar yapılmıştır. En çarpıcı çalışmalardan biri olan Heart Outcomes Prevention Trial (HOPE), sol ventrikül disfonksiyonu veya KY olmayan, 55 yaşın üzerinde, damar hastalığı (koroner, periferik, serebral) veya diyabet ile birlikte ek risk faktörleri olan yüksek riskli 9297 hasta ile yürütülmüştür. Ramipril veya plasebo tedavisi ile 5 yıl takip sonunda kardiyovasküler mortalitede %26, MI'de %20, inmede %32 oranında azalma saptanmıştır ($p<0.05$) (9). Yeni diyabet gelişme riskinin de azaldığı görülmüştür.

European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA) çalışmasında stabil koroner arter hastalığı olan 12.218 hasta 8 mg perindopril veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Ortalama 4.2 yıllık takip sonunda perindopril tedavisi ile kardiyovasküler ölüm, MI, kardiyak arrest ortak son noktasında %20, ölümcül olmayan MI'de %22, KY nedeniyle hastaneye yatışta %39 azalma bildirilmiştir ($p<0.05$) (10). Sağlanan faydaların antitrombosit, beta bloker, statin tedavisine ek olduğu saptanmıştır. Heart Outcomes Prevention Trial (HOPE) (9) çalışması yüksek riskli, EUROPA (10) çalışması ise düşük riskli hastalar ile yürütülmüş; her iki çalışmada da kan basıncında anlamlı düşme olmadan son noktalarda azalma görülmüştür. Bu durum, olumlu sonuçların kan basıncındaki düşme dışındaki etkilere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Angiotensin Converting Enzyme in Stable Coronary Artery Disease (PEACE) çalışmasında, sol ventrikül fonksiyonları korunmuş stabil koroner arter hastalığında 4 mg trandolapril tedavisinin ortalama 4.8 yıllık takip sonunda birleşik son noktayı (kardiyovasküler ölüm, MI, revaskülarizasyon) azaltmada plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (113). Düşük kardiyovasküler riskli hastalara standart tedavi olarak ADEİ verilmesinin gerekliliği konusunda tartışmalara neden olmuştur.

2.7. PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM SONRASI GELİŞEN MİYOKARD HASARINI ENGELLEMEDE ETKİLİ İLAÇLAR

Ateroskleroz zemininde endotel disfonksiyonu ve inflamasyon yer almaktadır. Aterosklerotik lezyonların tedavisi için uygulanan PKG, damar duvarı ve endotelde mekanik hasara yol açarak endotel disfonksiyonunu daha da artırır. Damar içinde balon

şişirilmesini takiben endotelin-1 ve NO sentaz aktivitesi artar, hedef bölgedeki endotel vasküler tonusu ve hemostazı sağlama kabiliyetini kaybeder (114,115). Endotel bütünlüğünün bozulmasını takiben monosit ve nötrofil aktivasyonu, trombosit adezyonu, fibrin birikimi olur. Salınan büyüme faktörleri, girişimden sonraki 3-14 günde fibroblast ve miyosit proliferasyonunu başlatır (116). Stent yerleştirilmesi sonrası oluşan inflamasyon anjiyoplastiye göre daha büyük çapta olmakta ve endotel-bağımlı vazomotor yanıtındaki bozulma daha uzun süre devam etmektedir (117).

Perkütan koroner girişim sonrası kardiyak enzim yüksekliğinin, kardiyak olumsuz olay sıklığı ve mortalite artışına neden olduğu gösterilmiştir (21-26). Daha önceki çalışmalarda, PKG nedeniyle gelişen miyokard hasarını engellemek amacıyla nitrat infüzyonu (118), statinler (119,120), oral ve intrakoroner beta blokerler (121-123), glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri (124) ve adenozin (125) kullanılmıştır. Sharma ve ark. (121) beta bloker tedavisinin PKG sonrası CK-MB yükselme sıklığını azalttığını, bunun kalp hızı ve kan basıncının düşmesi ile miyokardın oksijen ihtiyacının azalmasına bağlı olabileceğini belirtmiştir. Wang ve ark. (122) intrakoroner propranolol ile CK-MB ve TnI yükselmesinin daha az olduğunu bildirmiştir. Bir diğer çalışma bu bulguları desteklememiştir (123). Statin kullanımı ile de PKG sonrası daha az kardiyak enzim yükselmesi görülürken (119,120), adenozin ile sınırda anlamlı sonuç elde edilmiştir (125).

Literatürde ADEİ'nin PKG sonrası miyokard hasarı ve kardiyak enzim düzeyleri üzerine etkisi hakkında yeterli veri yoktur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, inflamasyonu baskıladığı, SSS aktivasyonunu azalttığı ve kan basıncını düşürdüğü gözönüne alınarak, PKG'e bağlı miyokard hasarını azaltabileceği düşünülebilir. Bu tez çalışmasında ADEİ tedavisinin PKG sonrası kardiyak enzim düzeyleri üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanıp yürütülen bu çalışmaya Ocak 2000 ve Mart 2005 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı kateter laboratuvarında PKG uygulanan 706 hasta dahil edildi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 5.4.2005 tarihli, 2005/AP-392 sayılı Etik Kurul Onayı alındı.

Perkütan koroner girişim yapılan ve çalışma dışı bırakılma kriterlerini taşımayan hastalardan ADE inhibitörü kullanmakta olanlar bir grupta, ADE inhibitörü almayanlar ise kontrol grubunda toplandı. Aşağıda belirtilen kriterlere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı;

1. Akut miyokard infarktüsü sonrası ilk 7 gün içinde girişim yapılanlar
2. İlaç salınımlı stent kullanılmış olan hastalar
3. İşlem öncesi ilaç kullanımları hakkında bilgi edinilemeyen hastalar
4. Anjiyotensin II reseptör blokeri kullanmakta olan hastalar
5. İşlem öncesi CK-MB ve troponin I değeri normalin üzerinde olanlar
6. Dosyadan yeterli bilgi edinilemeyen hastalar

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivinde hasta dosyaları incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bilgileri, risk faktörleri, kullanmakta oldukları ilaçlar, PKG ile ilgili bilgiler ve komplikasyonlar kaydedildi.

3.1 Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti ve/veya stent uygulanması

Hastanemiz kateter laboratuvarında koroner anjiyografi ve PKG uygulaması işlemleri engel bulunmadığı takdirde femoral yaklaşım yoluyla yapılmaktadır. Hasta dosyalarındaki girişim raporları incelenerek PKG'in aşağıda belirtilen standart teknikle yapıldığı teyit edildi.

Perkütan yoldan Seldinger tekniği ile femoral artere 6F veya 7F damar kılıfı yerleştirilmişti. Tüm hastalara girişim öncesi 10.000 ünite heparin intravenöz yoldan puşe olarak verilmişti. Kılavuz kateter hedef lezyonun bulunduğu koroner arterin ağzına yerleştirildikten sonra bu kateterin içinden 0.014 inch kılavuz tel kaydırılarak darlık bölgesinden geçilmiş, kılavuz tel damarın distal kısmına kadar ilerletilmişti.

Anjiyoplasti kateterinin balonu veya stent kılavuz tel üzerinden kaydırılarak floroskopi altında lezyona yerleştirildikten sonra darlığı açmak için balon şişirilmişti.

Minimum lümen çapının %20 veya daha az olması veya mevcut darlığın Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3 akım sağlanarak %50'nin altına indirilmesi işlem başarısı olarak tanımlandı. (60). Girişim raporlarından balon şişirme süresi ve basıncı, kullanılan stentlerin çapı ve uzunlukları öğrenildi. İşlem sırasında gelişen spazm, diseksiyon ve diğer komplikasyonlar dosya kayıtlarından belirlenerek kaydedildi.

Hastalar girişim sonrası koroner yoğun bakım ünitesinde izlenmiş ve kan örnekleri alınmıştı. İşlemden hemen sonra ve 6. saatte alınan EKG kayıtları dosya verilerinden kaydedildi.

3.2 Kan örneklerinin alınması

Hastaların girişim öncesi rutin olarak ölçülen tam kan sayımı, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin sonuçları dosya ve bilgisayar kayıtlarından elde edildi. Girişimden hemen sonra ve girişim sonrası 6. ve 24. saatlerde CK-MB ve TnI düzeylerinin ölçülebilmesi için periferik venöz yol ile alınan kan örneklerinin sonuçları kaydedildi.

3.3 Kalp enzimlerinin ölçümü

Girişimden hemen sonra, 6. ve 24. saatlerde alınan kan örnekleri bekletilmeden standart biyokimyasal tekniklerle değerlendirilerek CK-MB ve TnI ölçümü yapılmış idi. Microparticle Enzyme Immunoassay yöntemi ile ölçülen TnI'nın normal aralığı 0.02-2.3 ng/dl, CK-MB 'nin normal aralığı 0-24 U/L olarak kabul edildi.

3.4 İstatistiksel yöntem

İstatistiksel değerlendirme, "SPSS 9.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA)" ticari yazılım programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlere ilişkin verilerin gruplar arasındaki değişimi ki-kare testi ile değerlendirildi ve sayı (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlere ilişkin verilerin dağılımı One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirdikten sonra dağılımı normal olan veriler için t-testi

(parametrik), normal olmayan veriler için Mann-Whitney U testi (nonparametrik) kullanıldı ve veriler sırasıyla ortalama \pm standart sapma veya medyan (interquartil aralık) olarak ifade edildi. Bazal-6. saat ve bazal-24. saat kardiyak enzim değerlerinin değişimi Wilcoxon (nonparametrik) ile değerlendirildi. Kardiyak enzim düzeylerinin zaman içindeki değişimi grafiği için genel lineer analiz yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya hastanemiz kateter laboratuvarında PKG uygulanmış olan 706 hasta hasta dahil edildi. Bazal enzim düzeyleri normalin üzerinde olan veya takip enzim değerleri eksik olan 47 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların ortalama yaşı 59.3 ± 10.2 olup 133'ü kadın (%20.2), 526'sı erkekti (%79.8). Hastalardan 303'ü kronik ADEİ almakta olan grupta yer alırken 356'sı kontrol grubundaydı. Her iki grupta ortalama yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ailede KAH öyküsü, KABC öyküsü, eski PKG sıklığı, diyabetes mellitus ve dislipidemi sıklıkları benzerdi. Hipertansiyon sıklığı ve geçirilmiş MI (son bir aydan önce) öyküsü ADEİ grubunda anlamlı oranda daha yüksekti ($p < 0.05$). Ortalama EF ADEİ almakta olan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Elektrokardiyografide iskemi bulgusu, ADEİ grubunda daha sık olarak görülmekteydi ($p = 0.004$). İki gruptaki hastaların klinik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri

	ADEİ grubu n = 303	Kontrol grubu n = 356	P değeri
Yaş (yıl)	59.7 \pm 10.3	59.0 \pm 10.1	0.38
Erkek cinsiyet (%)	241 (79.5)	285 (80.1)	0.87
Sigara (%)	103 (34.0)	128 (36.0)	0.59
KABC öyküsü (%)	48 (15.8)	46 (12.9)	0.28
PKG öyküsü (%)	53 (17.5)	57 (16.0)	0.61
Geçirilmiş MI (%)	134 (44.2)	108 (30.3)	< 0.05
Hipertansiyon (%)	189 (62.4)	157 (44.1)	< 0.05
Diyabetes mellitus (%)	78 (25.7)	75 (21.1)	0.16
Dislipidemi (%)	188 (62.0)	214 (60.1)	0.61
Ailede KAH (%)	131 (43.2)	174 (48.9)	0.15
EF (%)	49.1 \pm 10.9	53.6 \pm 8.6	< 0.05
EKG'de iskemi (%)	181 (59.7)	173 (48.6)	0.004

KABC: koroner arter bypass cerrahisi; PKG: perkütan koroner girişim; KAH: koroner arter hastalığı; EF: ejeksiyon fraksiyonu; EKG: Elektrokardiyografi

Perkütan koroner girişim endikasyonlarının gruplara göre dağılımı Tablo 4.2’de belirtilmiştir. Her iki grupta da en sık neden kararlı (stabil) anjina pektoris idi (ADEİ grubunda 124 hasta, kontrol grubunda 143 hasta). Kontrol grubunda 93 hastaya, ADEİ grubunda ise 80 hastaya kararsız (unstabil) angina pektoris kliniği nedeniyle PKG uygulanmıştı. Gruplar arasındaki istatistiksel farkın ADEİ almakta olan grupta geçirilmiş MI sonrası girişim sayısının, kontrol grubunda ise semptom olmadan veya atipik yakınmalara bağlı girişim sayısının fazla olmasından kaynaklandığı görüldü ($p < 0.05$).

Tablo 4.2. Perkütan koroner girişim endikasyonları

	ADEİ grubu n = 303	Kontrol grubu n = 356	Toplam
SAP (%)	124 (40.9)	143 (40.2)	267 (40.5)
USAP (%)	80 (26.4)	93 (26.1)	173 (26.2)
Atipik (%)	34 (11.2)	57 (16.0)	91 (13.8)
Asemptomatik (%)	11 (3.6)	27 (7.6)	38 (5.7)
Kalp yetmezliği (%)	3 (1.0)	4 (1.1)	7 (1.0)
MI sonrası (%)	51 (16.8)	32 (9.0)	83 (12.5)
SAP: Stabil anjina pektoris, USAP: unstabil anjina pektoris, MI: Miyokard infarktüsü			

Aspirin, tiklopidin/klopidogrel, nitrat kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel anlama ulaşan fark saptanmadı. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanan grupta hastaların 178’i (%58.7), kontrol grubunda ise 179’u (%50.2) beta bloker kullanmaktaydı ($p = 0.03$). Statin kullanım oranı da ADEİ grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (ADEİ grubunda %74.5, kontrol grubunda %63.4; $p = 0.002$). Kalsiyum kanal blokeri kullanımının ise kontrol grubunda %41.5 iken, ADEİ grubunda %26 olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Hasta grupları biyokimyasal özellikleri açısından karşılaştırıldığında açlık kan şekeri, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemoglobin düzeyleri benzer saptandı. Hastaların bazal laboratuvar değerleri tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların bazal laboratuvar değerleri

	ADEİ grubu n = 303	Kontrol grubu n = 356	P değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	111.5 ± 41.4	117.8 ± 42.8	0.93
BUN (mg/dl)	18.1 ± 7.6	18.0 ± 7.2	0.90
Kreatinin (mg/dl)	1.0 ± 0.7	0.9 ± 0.6	0.64
Sodyum (mEq/L)	138.6 ± 3.7	138.6 ± 3.3	0.19
Potasyum (mEq/L)	4.7 ± 0.5	4.3 ± 0.4	0.44
Total kolesterol (mg/dl)	191.7 ± 44.1	194.3 ± 46.4	0.51
LDL (mg/dl)	117.4 ± 37.4	117.4 ± 34.2	0.98
HDL (mg/dl)	42.0 ± 11.8	42.0 ± 9.7	0.97
Trigliserid (mg/dl)	165.6 ± 115.0	167.3 ± 112.4	0.86
AST (u/L)	25.1 ± 15.5	25.0 ± 15.5	0.94
ALT (u/L)	26.5 ± 14.1	26.7 ± 16.3	0.89
Hemoglobin (gr/dl)	14.0 ± 1.6	13.9 ± 1.5	0.64
Lökosit sayısı (K/mm³)	8.0 ± 2.3	7.9 ± 2.2	0.84
Trombosit sayısı (K/mm³)	255.000 ± 71.000	259.000 ± 73.000	0.52
CRP (mg/dl)*	7.5 (3.2-14)	8.3 (4.5-13)	0.65

BUN: Kan üre azotu; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein;
AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; CRP: C-Reaktif protein
Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
* CRP değerleri medyan (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

Koroner damarlarındaki lezyon dağılımı açısından değerlendirildiğinde iki grubun benzer özellikler taşıdığı görülmektedir. Lezyon sıklığı ADEİ grubunda 1.90 lezyon / hasta; kontrol grubunda ise 1.75 lezyon / hasta idi. İki grupta da sol ön inen arter lezyonlarının çoğunlukta olduğu görülmektedir. Lezyon saptanan damarların gruplara göre dağılımı Tablo 4.4'te özetlenmiştir. Hastaların % 81.1'inde tek koroner damara müdahale edilmişti (kontrol grubunda 286 hasta, ADEİ grubunda 249 hasta). Gruplar arasında müdahale edilen damarların dağılımı benzerdi (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Lezyon saptanan damarların dağılımı

	ADEİ grubu n = 303	Kontrol grubu n = 356	Toplam	P değeri
Sol ön inen arter	222	239	461	0.11
Sirkümfleks arter	164	181	345	0.40
Sağ koroner arter	163	181	344	0.44
Safen ven grefti	20	18	38	0.71
LİMA	8	5	13	0.48
Radyal arter grefti	1	3	4	1.0

LİMA: Sol internal mammarian arter

Tablo 4.5. Müdahale edilen damarların dağılımı

	ADEİ grubu n = 303	Kontrol grubu n = 356	Toplam	P değeri
Tek damara müdahale	249	286	535	0.54
Çok damara müdahale	54	70	124	0.54
Sol ön inen arter	141	149	290	0.22
Sirkümfleks arter	73	96	169	0.40
Sağ koroner arter	97	111	208	0.81
Diyagonal	14	24	38	0.24
Sirkümfleks - OM	32	36	68	0.85
İntermediate arter	5	13	18	0.01
Safen ven grefti	9	12	21	0.58

OM: optus marjinal

Perkütan koroner girişimin şekline göre dağılım incelendiğinde iki grupta da en sık PTKA + stent uygulaması yapılmış (319 hasta), bunu 267 hasta ile primer stent uygulaması izlemiştir. Sadece PTKA 73 hastaya uygulanmıştır. Lazer anjiyoplasti yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kullanılan stent sayısı iki grupta benzerdi (p = 0.41).

Girişim sırasında uygulanan maksimal basınç ADEİ grubunda 11.5 (6-24) atm., kontrol grubunda 10 (6-25) atm. olarak ölçülmüştü (p = 0.06). Ortalama balon şişme süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p = 0.70). Perkütan koroner girişimlerin özellikleri Tablo 4.6'da belirtilmiştir. Girişim sonrası ADEİ grubunda 12 hastada (%4), kontrol grubunda ise 13 hastada (%3.7) rezidü lezyon (>%20 stenoz) mevcuttu (p = 0.85).

Tablo 4.6. Perkütan koroner girişimlerin özellikleri

	ADEİ grubu n = 303	Kontrol grubu n = 356	Toplam	P değeri
PTKA	30	43	73	0.18
PTKA + stent	139	180	319	
Stent	134	133	267	
Stent sayısı*	1 (0-4)	1 (0-4)		0.41
Balon şişme süresi (saniye)*	120 (20-540)	120 (15-630)		0.70
Uygulanan basınç (atm)*	11.5 (6-24)	10.0 (6-25)		0.06

PTKA: Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti

*Değerler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Perkütan koroner girişim sonrası uygulanan adjuvan tedavi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (ADEİ grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla, unfraksiyone heparin % 36.3 ve % 42.4, p = 0.19; düşük molekül ağırlıklı heparin % 40.9 ve % 33.7, p = 0.06, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü % 4.9 ve % 7.5, p = 0.16). İşlem sonrası koroner yoğun bakım takibi süresince ADEİ grubunda 11 hastada (% 3.6), kontrol grubunda ise 19 hastada (% 5.1) EKG'de ST-T dalga değişiklikleri gözlenmişti (p = 0.37).

Hastane içi komplikasyonlar Tablo 4.7'de verilmiştir. Kontrol grubunda 2 hastada akut tıkanma, 2 hastada yan dal oklüzyonu ve 1 hastada ventrikül taşikardisi görülmüştü (p > 0.05). Koroner spazm ADEİ grubunda 7 hastada (% 2.3), kontrol grubunda 10 hastada (% 2.8) gelişmişti (p = 0.80). Girişim yerinde hematoma kontrol grubunda daha sık gelişmekle birlikte aradaki fark anlamlı değildi (p = 0.42).

Tablo 4.7. Hastane içi komplikasyonların dağılımı

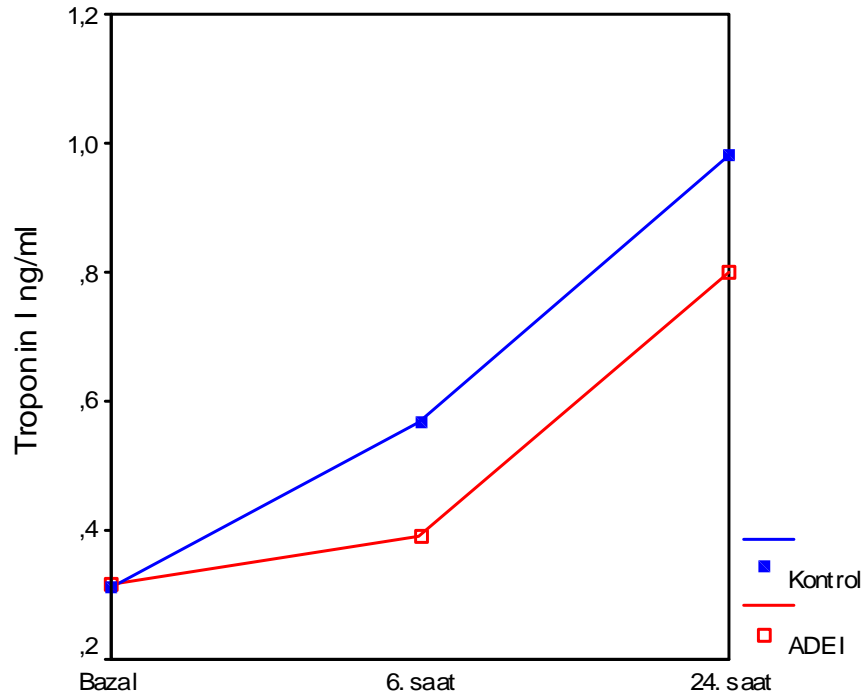
	ADEİ grubu n = 303	Kontrol grubu n = 356	P değeri
Spazm (%)	7 (2.3)	10 (2.8)	0.80
Diseksiyon (%)	14 (4.6)	15 (4.2)	0.80
Akut tıkanma (%)	-	2 (0.6)	0.50
Yan dal oklüzyonu (%)	-	2 (0.6)	0.50
Serebrovasküler olay (%)	2 (0.7)	1 (0.3)	0.59
Atriyal fibrilasyon (%)	1 (0.3)	1 (0.3)	1.0
Ventriküler taşikardi (%)	-	1 (0.3)	1.0
Girişim yerinde hematoma (%)	8 (2.6)	16 (4.5)	0.42
Gastrointestinal kanama (%)	2 (0.6)	1 (0.3)	0.50

Troponin I ve CK-MB değerlerinin girişimden hemen sonra ve girişim sonrası 6. ve 24. saatlerdeki değişimi incelendiğinde ADEİ alan gruba kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Saatlere göre ortalama TnI ve CK-MB değerleri de benzerdi. Ancak her iki grupta da zaman geçtikçe hem TnI hem de CK-MB değerlerinde başlangıca göre anlamlı artış olduğu görüldü ($p < 0.05$). İşlem sonrası bazal, 6. ve 24. saatlerdeki TnI ve CK-MB değerleri Tablo 4.8’de özetlenmiştir. Troponin I’nın zaman içindeki değişimi Şekil 1’de, CK-MB’nin zaman içindeki değişimi de Şekil 2’de gösterilmiştir.

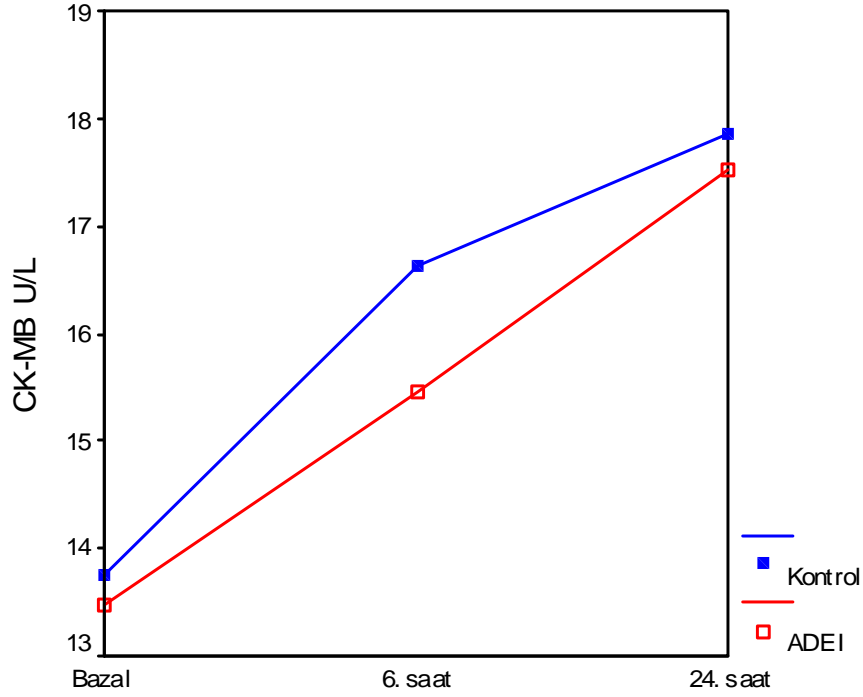
Tablo 4.8. Troponin I ve CK-MB'nin girişim sonrası zaman içindeki değişimi

	ADEİ grubu n = 303	Kontrol grubu n = 356	p değeri
TnI ng/ml			
Bazal	0.2 (0.2-0.2)	0.2 (0.2-0.2)	0.46
6. saat	0.2 (0.2-0.4)	0.2 (0.2-0.4)	0.57
24. saat	0.3 (0.2-0.8)	0.3 (0.2-0.9)	0.41
p (bazal vs 6. saat)	<0.05	<0.05	
p (bazal vs 24. saat)	<0.05	<0.05	
CK-MB U/L			
Bazal	13 (8-18)	13 (8-18)	0.82
6. saat	14 (9-20)	15 (10-21)	0.33
24. saat	16 (10-22)	16 (9-13)	0.89
p (bazal vs 6. saat)	<0.05	<0.05	
p (bazal vs 24. saat)	<0.05	<0.05	

Değerler medyan (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.



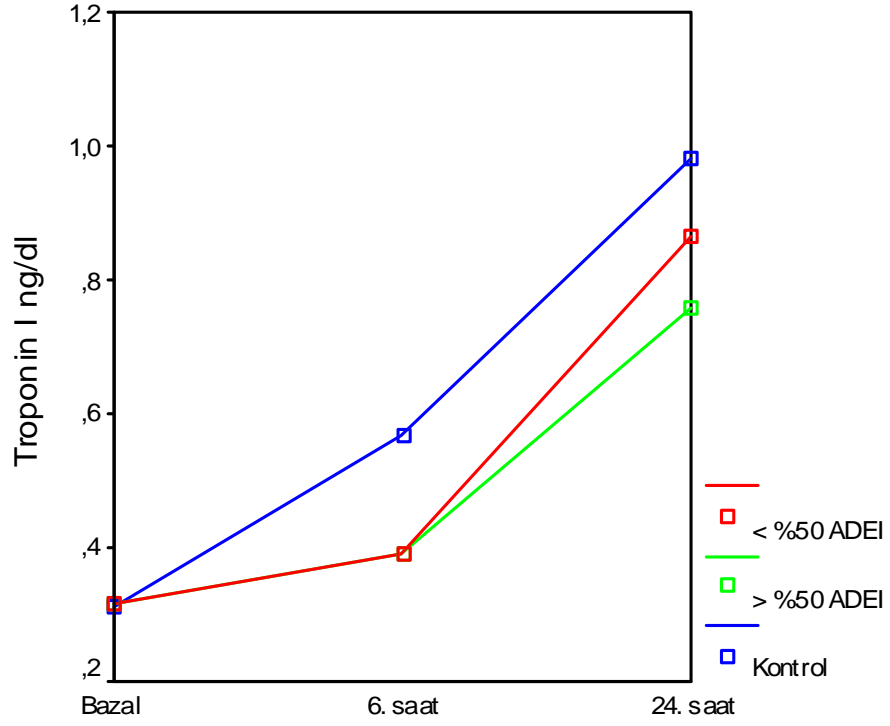
Şekil 4.1. Ortalama Troponin I değerlerinin zaman içindeki değişimi



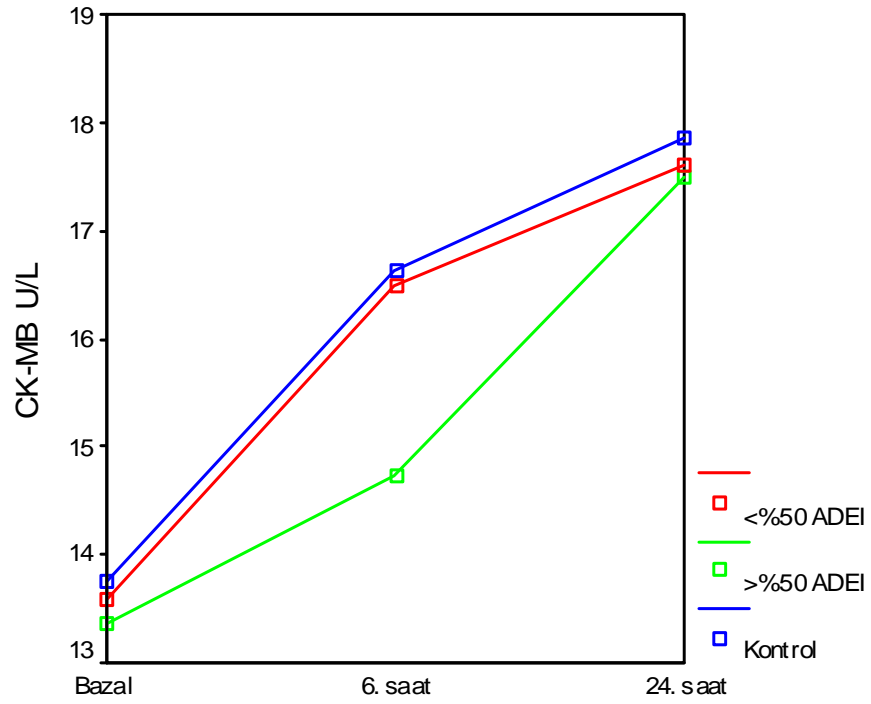
Şekil 4.2. Ortalama CK-MB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Hastaların kullanmakta olduğu ADEİ molekülleri çeşitlilik göstermekteydi (en sık ramipril, %38.6; lizinopril, %15.8; enalapril, %11.6). Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü kullanmakta olan hasta grubu kullanmakta oldukları ilacın günlük maksimum dozuna göre iki alt gruba ayrıldı. Kullanılan ilacın günlük maksimum dozunun % 50'sinden az miktarda ilaç almakta olan hastalar bir grupta, % 50'si ve daha fazla miktarda ilaç almakta olan hastalar diğer grupta toplandı. Ortalama TnI değerleri (bazal, 6. ve 24. saatler) \geq % 50 ADEİ dozu alan grupta $<$ % 50 doz alan gruba göre daha düşük olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Ancak TnI değerlerinin zaman içindeki değişim grafiğinde ADEİ dozu \geq % 50 olan grupta 6. saatten sonra TnI yükselmesinin daha az olduğu dikkat çekmekteydi. Gruplara göre TnI değerlerinin zaman içindeki değişimi Şekil 3'te şematize edilmiştir.

Kreatinin kinaz-MB değerleri incelendiğinde, en az yükselmenin ADEİ dozu \geq % 50 olan grupta olduğu görüldü. Kontrol ve $<$ % 50 ADEİ doz gruplarında CK-MB değişim eğrileri ise paralel seyretmekte idi. Şekil 4'te CK-MB değerlerinin zaman içindeki değişimi gösterilmiştir. Üç grup arasında saatlere göre (bazal, 6. ve 24. saatler) ortalama CK-MB değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).



Şekil 4.3. ADEİ dozuna göre ortalama troponin I değerlerinin zaman içindeki değişimi



Şekil 4.4. ADEİ dozuna göre ortalama CK-MB değerlerinin zaman içindeki değişimi

Perkütan koroner girişim yapılmış olan 659 hastanın 453'ü hastanemizde tekrar muayene ve tetkik edilmişti (ADEİ grubunda 209 hasta, kontrol grubunda 244 hasta). Ortalama takip süresi 14.2 ± 13.4 ay idi. Takip süresince SAP kontrol grubunda 50 (%20.4), ADEİ grubunda ise 35 hastada (%16.7) saptandı. Göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastalardan 7'si STEMI tanısı ile hospitalize edildi (ADEİ grubunda 1 hasta, kontrol grubunda 6 hasta) ($p=0.08$). Kontrol grubunda 17, ADEİ grubunda 12 hastaya KABC uygulandı. Her iki grupta da hastaların çoğunluğu takip edildikleri süre boyunca asemptomatikti.

Tablo 4.9. Hastaların takip süresindeki klinik özellikleri

	ADEİ grubu n = 209	Kontrol grubu n = 244
SAP (%)	35 (16.7)	50 (20.4)
USAP (%)	23 (11.0)	25 (10.2)
STEMI (%)	1 (0.4)	6 (2.4)
NSTEMI (%)	1 (0.4)	-
KABC (%)	12 (5.7)	17 (6.9)
Kalp yetersizliği (%)	3 (1.4)	4 (1.6)
Atriyal fibrilasyon (%)	7 (3.3)	5 (2.0)
Ventriküler taşikardi (%)	2 (0.9)	1 (0.4)
Atipik göğüs ağrısı (%)	68 (32.5)	83 (34.0)
Asemptomatik (%)	57 (27.2)	53 (21.7)
SAP: Stabil anjina pektoris, USAP: Unstabil anjina pektoris, STEMI: ST yükselmeli miyokard infarktüsü, NSTEMI: ST yükselmez miyokard infarktüsü, KABC: Koroner arter bypass cerrahisi		

6. TARTIŞMA

İnflamasyon, aterosklerotik lezyonların aktivitesini ve vasküler hasara yanıtı belirleyen temel mekanizmadır. Perkütan koroner girişim sırasında meydana gelen plak rüptürü, damar içinde kararsız bir ortam yaratarak bir dizi inflamatuvar mekanizmayı harekete geçirir. Mekanik hasar, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile birlikte geçici damar tıkanması, distal embolizasyon, spazm, yan dal tıkanması, yaygın ateroskleroz, uzun süreli balon şişirilmesine bağlı uzamış iskemi gibi birçok faktör de miyokard hasarı gelişiminden sorumludur. Perkütan koroner girişim nedeniyle oluşan miyokard hasarının göstergesi kardiyak enzimlerde meydana gelen yükselmedir.

Perkütan koroner girişim sonrasında CK-MB ve troponin I düzeylerindeki artışın uzun dönemde artmış kardiyak olumsuz olay sıklığı ve mortalite ile ilişkisi kanıtlanmıştır (21-25,78). Mekanik komplikasyonları önlemek amacıyla yeni girişim yöntemleri ve cihazların geliştirilmesi için çalışmalar devam ederken; çeşitli ilaç tedavilerinin girişime bağlı doku hasarını ve inflamasyonu baskılamak amacıyla kullanımı konusunda da araştırmalar yürütülmektedir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda nitrat infüzyonu (118), statin (119,120), oral veya intrakoroner beta bloker (121-123), glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü (124) ve adenozin (125) kullanımının PKG sonrası kardiyak enzim yüksekliği ile ilişkisi araştırılmıştır. Ancak, literatürde bu konuda ADEİ ile yürütülmüş bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kalp yetersizliği, sol ventrikül disfonksiyonu, geçirilmiş MI ve hipertansiyonu olan hastalarda ADEİ tedavisinin uzun dönemde mortalite ve morbiditeyi azalttığı klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (9-13). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin endotel fonksiyonunu iyileştirmek, inflamasyonu baskılamak, SSS aktivasyonunu azaltmak ve kan basıncını düşürmek yoluyla PKG'e bağlı miyokard hasarını azaltabileceği düşünülebilir. Biz bu tez çalışmasında ADEİ'nin PKG sonrası miyokard hasarı ve kardiyak enzim düzeyleri üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde PKG uygulanmış olan hastalar dahil edildi. Anjiyotensin dönüştürücü enzim kullanımının PKG sonrasında CK-MB ve TnI düzeyleri üzerinde anlamlı etkisi saptanmadı. Troponin I ve CK-MB değerlerinin bazalde ve girişim sonrası 6. ve 24. saatlerdeki değişimi incelendiğinde ADEİ alan grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı; saatlere göre ortalama TnI ve CK-MB değerlerinin de benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Ancak

her iki grupta da PKG sonrası hem TnI hem de CK-MB değerleri başlangıca göre artış göstermişti ($p < 0.05$).

Farklı tür ve dozda ADEİ kullanmakta olduklarından, ADEİ grubundaki hastalar iki alt gruba ayrıldı. Hastaların % 40.5'i ($n=123$) kullandıkları ADEİ'nün günlük maksimum dozunun % 50'sinden fazlasını almakta idi. Doza göre ADEİ-kardiyak enzim ilişkisine bakıldığında, ilaç dozu %50'den az ve fazla olan hastalar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Troponin I ve CK-MB değerlerinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ADEİ almakta olan hastalarda kontrol grubuna göre daha az yükseldiği saptandı. Yüksek doz ADEİ ($> \%50$ / günlük maksimum doz) alan hastalarda kardiyak enzim yükselmesinin daha az olduğu dikkat çekti.

Randomize bir çalışma olmadığından, ADEİ ve kontrol grubu arasında klinik özellikler yönünden bazı farklar mevcuttu. Hipertansiyon sıklığı, ADEİ grubunda kontrol grubuna göre daha fazla idi (%62.4 vs. %44.1, $p<0.05$). Geçirilmiş MI öyküsü de ADEİ grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (%44.2 vs. %30.3, $p<0.05$). Bu gruptaki hastaların ortalama EF'ünü kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüştü ($p<0.05$). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanan gruptaki hastaların %16.8'ine geçirilmiş MI (son 1 ay içinde) nedeni ile PKG uygulanmış iken; kontrol grubunda bu oran %9 idi. Dolayısıyla, ADEİ grubu kontrol grubuna göre daha yüksek riskli hastalardan oluşmaktaydı. Daha yüksek risk taşıdıkları halde ADEİ grubundaki hastaların TnI ve CK-MB düzeylerindeki artışın, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubundaki hastalardan daha az olduğu saptandı. Hasta gruplarının klinik özelliklerindeki bu fark nedeniyle, çalışmamızda ADEİ tedavisi ile sağlanan faydanın beklenenden daha az olarak bulunduğu düşünülebilir. Nitekim, Roe ve ark.'nın yayınladığı (126) bir metaanalizde, geçirilmiş MI, anjina pectoris öyküsü, girişim öncesi EKG'de ST segmenti ve T-dalga değişiklikleri ile PKG sonrası CK-MB yükselmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında, hastaların almakta olduğu ilaç tedavileri yönünden de farklar vardı. Kontrol grubunda kalsiyum kanal blokeri kullanımı ADEİ grubundaki hastalara göre daha sıktı (%41.5 vs. %26, $p < 0.05$). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü grubundaki hastalar ise, kontrol grubuna göre daha fazla beta bloker (%58.7 vs %50.2, $p = 0.03$) ve statin (%74.5 vs. %63.4, $p = 0.002$) kullanıyordu. Bu hastalarda geçirilmiş MI öyküsünün fazla ve ortalama EF'nun düşük olması, kardiyovasküler olay riskini azaltmak ve semptomları düzeltmek için ADEİ ile

birlikte daha fazla beta bloker ve statin tedavisi verildiğini düşündürmektedir. Sharma ve ark. (121) 1675 hastada beta bloker tedavisinin PKG sonrası CK-MB yükselmesi ile ilişkisini araştırmıştır. Beta bloker kullanmakta olan hastaların kalp hızı ve kan basıncının daha düşük, girişim sonrası göğüs ağrısının daha az olduğunu göstermiş; beta bloker kullanan hastalarda PKG sonrası CK-MB yükselmesinin anlamlı olarak azaldığını belirlemişlerdir. Ancak bu çalışmada beta bloker dozu ve türü hastalar arasında değişkenlik göstermekte olup, kullanılan diğer ilaçlar konusunda bilgi verilmemiştir. Ellis ve ark (127) PKG yapılan 6200 hastada beta bloker tedavisinin CK ve CK-MB düzeyleri üzerinde etkisinin olmadığını rapor etmiştir. Her iki çalışmada da gruplar arasında belirgin klinik ve anjiyografik farklar mevcuttur. Atar ve ark.'nın (123) prospektif çalışmasında, oral metoprolol PKG sonrası TnI düzeylerini etkilememiştir. Beta blokerlerin kalp hızını, kan basıncını düşürerek ve sempatik aktiviteyi azaltarak PKG sonrası miyokard hasarını önleyebileceği ileri sürülse de bu konuda fikir birliği sağlanamamıştır. Statin tedavisinin, endotel fonksiyonunu iyileştirmek ve antiinflamatuvar, antitrombotik etki ile PKG'e bağlı miyokard hasarını sınırlayabileceği düşünülmüştür. Herrmann ve ark. (120), statin tedavisinin PKG sonrası CK düzeyini belirgin olarak azalttığını; ancak CK ile birlikte TnI düzeylerini de azaltmakla beraber bu farkın anlamlı olmadığını göstermiştir. Pasceri ve ark. (119), 7 gün boyunca 40 mg atorvastatin verilen hastalarda PKG sonrası CK-MB, TnI ve miyogloblin düzeylerinin plaseboya göre anlamlı olarak azaldığını saptamıştır. Literatürde kalsiyum kanal blokerlerinin kardiyak enzim düzeyleri üzerine etkisini araştıran herhangi bir çalışma yoktur; ancak bu ilaç grubunun endotel fonksiyonunu olumlu yönde etkilediği (128), PKG sonrası antegrad akımı iyileştirdiği, koroner ve mikrovasküler spazmı önlediği bilinmektedir (129). Dolayısıyla, gruplar arasındaki medikal tedavi farkının çalışmamızın sonucunu etkilemiş olması mümkündür. Ancak bu çalışmaların birkaçında (120,121,127), ADEİ ve kalsiyum kanal blokleri gibi diğer ilaçların etkisinin değerlendirilmediği gözönünde bulundurulmalıdır.

Genel olarak ADEİ'lerinin kardiyak etkilerinin sınıf etkisi olduğu kabul edilmektedir. Yine de, ADEİ'leri yarı ömür, yağda çözünürlük, doku ADE'e duyarlılık, vücuttan atılma yolu gibi dokudaki ilaç konsantrasyonlarını ve klinik etkilerini değiştirebilecek farmakolojik özellikler yönünden farklıdır (99). Yüksek yağ çözünürlüğü olan ADEİ'lerinin (ramipril, trandolapril, kinapril gibi), hidrofilik olan (lizinopril, enalapril) ADEİ'lerine göre doku penetrasyonunun daha iyi olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Brachial Artery Ultrasound Normalization of the Forearm

Function (BANFF) çalışmasında koroner arter hastalığı olan 80 hastaya 4 ilaç tedavisi seçeneğinden 3'ü verilmiştir (kinapril 20 mg/gün, enalapril 10 mg/gün, losartan 50 mg/gün ve amlodipin 5 mg/gün). Sadece kinapril ile brakriyal arterde bazale göre endotel-bağımlı dilatasyonda artış elde edilmiş, enaprilin endotel fonksiyonu üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir (19). Çalışmadaki kinapril ile enalapril arasındaki farkın, kinaprilin doku ADE üzerindeki etkisinin daha fazla olmasından yada enalapril dozunun yeterli olmamasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Hornig ve ark. (20) KY hastalarında intraarteriyel kinapril ve enalapril verildikten sonra bazalde bozuk olan vazodilatasyon cevabındaki değişimi ölçmüştür. Kinapril ile endotel-bağımlı dilatasyonda %40 artış sağlandığı halde, enalapril ile herhangi bir değişiklik olmamıştır. Effects of Quinapril on Vascular ACE and Determinants of Ischemia (QUO VADİS) çalışmasında bypass cerrahisi öncesi hastalara 1 ay boyunca oral kinapril, kaptopril yada plasebo verilmiştir. Cerrahi sırasında da internal mammariyan arterlerine intravenöz ilaç enjekte edilmiştir. Hem kinapril, hem de kaptoprilin internal mammariyan arterde AnjII yapımını azalttığı ancak sadece kinapril ile plasebo arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur (108). Başka bir ADEİ olan perindopril ile yürütülen çalışmalarda diyabetes mellitus, KY (105,106) ve hipertansiyonu (107) olan hastalarda akım-aracılı dilatasyonda iyileşme ve endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamıza alınan hastalar en sık ramipril (%38.6), lizinopril (%15.8) ve enalapril (%11.6) kullanmakta idi. Daha önce yürütülen çalışmalarda değişik ADEİ ile farklı sonuçlar elde edildiği gözönüne alınırsa bu ilaçların farmakolojik özelliklerinin ve doku düzeyindeki etkinliklerinin sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Bunun yanında, hastaların ADEİ'nün etkisinin ortaya çıkmasına yetecek kadar uzun süredir ilacı kullanıyor olmaları gerekir. Ancak, ilaç kullanım süresi konusunda bazı hastalarda net bilgi edinmek mümkün olmamıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü grubundaki hastaların %59.5'i günlük maksimum dozun %50'sinden az miktarda ilaç almakta idi. İlaç dozunun düşük olması da yeterli ADE inhibisyonu sağlamamış olabilir.

Hem ADEİ grubu, hem de kontrol grubunda en sık görülen komplikasyonlar diseksiyon ve girişim yerinde hematoma oluşumuydu ($p>0.05$). Kontrol grubunda 2'şer hastada akut tıkanma ve yan dal oklüzyonu gelişmişti ($p>0.05$). Acil KABC, STEMI ve hastane içi ölüm görülmemiştir. Her iki grupta da komplikasyon oranlarının düşük olması hasta sayısı ile ilişkili olabilir.

Çalışmaya alınmış olan 659 hastanın 453'ü hastanemizde tekrar muayene ve tetkik edilmişti. Ortalama 14.2 ± 13.4 aylık takipte her iki grupta SAP / USAP gelişimi, KABC, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi oranları benzerdi. Kontrol grubunda 6 hasta STEMI nedeniyle hastaneye yatırılırken, ADEİ grubunda sadece 1 hastada STEMI gelişmişti ($p=0.08$). Aradaki farkın anlamlı olmamasının, hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

- Bu çalışma retrospektif olarak yürütülmüş olup, çalışmaya alınan ve ADEİ kullanmakta olan hasta sayısı sınırlıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin miyokard hasarı üzerine etkisini belirlemek için daha geniş çaplı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Hasta grupları arasında klinik özellikler ve ilaç tedavileri açısından farklar bulunmaktadır. Bu farklar sonuçları etkilemiş olabilir.
- Bu çalışmada farklı ADEİ'nin etkileri değerlendirilmemiştir. Ayrıca, kullanılmakta olan ilaç dozları ve kullanım süresi de ADE inhibisyonu ve etkilerinin ortaya çıkması için yeterli olmayabilir.
- Troponin I ve CK-MB düzeyleri PKG sonrasında sadece 6. ve 24. saatlerde ölçülmüştür. Bu nedenle, 24. saatten sonra gelişen kardiyak enzim yükselmesi atlanmış olabilir.
- Bu çalışmadaki hasta sayısı ve takip süresi, ADEİ tedavisinin uzun dönemdeki sonuçlarını değerlendirmek için yeterli değildir.
- Lazer, rotablatör ve aterektomi gibi PKG sonrası kardiyak enzim yükselmesine neden olabilecek diğer tekniklerin kullanıldığı hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu tekniklerin uygulandığı hastaların da dahil edildiği daha geniş bir hasta grubunda sonuçlar farklı olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Elektif PKG sonrası miyokard hasarının belirteçleri olan TnI ve CK-MB düzeylerinde anlamlı artışlar görülmektedir.
2. Perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda ADEİ tedavisinin miyokard hasarı ve kardiyak enzim yükselmesi üzerine etkisi saptanmamıştır.
3. Günlük maksimum ADEİ dozunun % 50'inden düşük dozda ADEİ kullanan hastalar ile % 50'den fazla dozda ADEİ kullanan hastalar arasında kardiyak enzim düzeylerindeki yükselme açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Pauletto P, Piccolo D, Scannapieco G et al: Changes in myoglobin, creatine kinase and creatine kinase-MB after percutaneous transluminal coronary angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 59:999-1006, 1987.
2. Oh JK, Shub C, Ilstrup DM, Reeder GS: Creatine kinase release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 109: 1225-1231, 1985.
3. Ravkilde J, Nissen H, Mickley H, Andersen P, Thayssen P, Horder M. Cardiac troponin T and CK-MB mass release after visually successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris. *Am Heart J* 127:13-20, 1994.
4. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 31:241-251, 1998.
5. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 103:2780-2783, 2001.
6. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, Banning AP. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 111:1027-1032, 2005.
7. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit* 11:194-205, 2005.
8. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 52:11-34, 2000.
9. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342:145-153, 2000.
10. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 362:782-788, 2003.
11. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 325:293-302, 1991.
12. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 342:821-828, 1993.
13. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. Clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 333:1670-1676, 1995.
14. Miyazaki M, Sakonjo H, Takai S. Anti-atherosclerotic effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and an angiotensin II antagonist in Cynomolgus monkeys fed a high-cholesterol diet. *Br J Pharmacol* 128:523-529, 1999.

15. Hayek T, Kaplan M, Raz A, Keidar S, Coleman R, Aviram M. Ramipril administration to atherosclerotic mice reduces oxidized low-density lipoprotein uptake by their macrophages and blocks the progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 161:65-74, 2002.
16. Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z, Nesteroff SP, Burns WC, Twigg SM, Dilley RJ, Cooper ME, Allen TJ. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 106:246-253, 2002.
17. Keidar S, Attias J, Coleman R, Wirth K, Scholkens B, Hayek T. Attenuation of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by ramipril is dissociated from its antihypertensive effect and from potentiation of bradykinin. *J Cardiovasc Pharmacol* 35:64-72, 2000.
18. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard AC, Pepine CJ, Pitt B. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 94:258-265, 1996.
19. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) *J Am Coll Cardiol* 35:60-66, 2000.
20. Hornig B, Arakawa N, Hausmann D, Drexler H. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98:2842-2848, 1998.
21. Ellis SG, Chew D, Chan A, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation* 106:1205-1210, 2002.
22. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, Sharma SK. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 93:18-23, 2004.
23. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, Hong MK, Lansky A, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Stone GW, Leon MB. Long-term clinical events following creatine kinase--myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 35:1134-1141, 2000.
24. Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 42:1406-1411, 2003.
25. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 94:1528-1536, 1996.
26. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Byrne JA, Thomas MR. Cardiac troponin T and I and creatine kinase-MB as markers of myocardial injury and predictors of outcome following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 92:285-293, 2003.
27. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 31:735-738, 1962.

28. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 89:815-824, 1967.
29. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 30:654-670, 1964.
30. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 301:61-68, 1979.
31. Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G, Frye RL, Chaitman BR. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. N Engl J Med* 342:989-997, 2000.
32. Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 19:926-935, 1992.
33. Laskey WK, Kimmel S, Krone RJ. Contemporary trends in coronary intervention: a report from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 49:19-22, 2000.
34. Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Axial plaque redistribution as a mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 77:427-430, 1996.
35. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94:35-43, 1996.
36. Popma JJ, Kuntz ER, Baim DS. Percutaneous coronary and valvular intervention. *Heart disease (Braunwald E, Zipes DP, Bonow OR, Libby P)*, 7th edition, Philadelphia, Saunders, p1367-1402, 2005.
37. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med* 331:496-501, 1994.
38. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *Benestent Study Group. N Engl J Med* 331:489-495, 1994.
39. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *Restenosis Stent Study Group. N Engl J Med* 339:1672-1678, 1998.
40. Penn I, Ricci D, Brown B. Randomized study of prolonged balloon dilatation in failed angioplasty (PTCA): Preliminary data from the trial of angioplasty and stents in Canada (TASC II) (abstract). *Circulation* 88 (Suppl 1):601, 1993.
41. de Feyter PJ, van Suylen RJ, de Jaegere PP, Topol EJ, Serruys PW. Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 21:1539-1549, 1993.
42. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, Pepine CJ, King SB 3rd, Werner JA, Bailey SR, Overlie PA, Fenton SH, Brinker JA, Leon MB, Goldberg S. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass

- grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 337:740-747, 1997.
43. Noguchi T, Miyazaki MD S, Morii I, Daikoku S, Goto Y, Nonogi H. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Determinants of primary success and long-term clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 49:258-264, 2000.
 44. Puma JA, Sketch MH Jr, Tchong JE, Harrington RA, Phillips HR, Stack RS, Califf RM. Percutaneous revascularization of chronic coronary occlusions: an overview. *J Am Coll Cardiol* 26:1-11, 1995.
 45. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, Brekke M, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 28:1444-1451, 1996.
 46. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, Vassanelli C, Campolo L, Martuscelli E, Tommasini G. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. *J Am Coll Cardiol* 32:90-96, 1998.
 47. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 341:1949-1956, 1999.
 48. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 346:957-966, 2002.
 49. Tan WA, Tamai H, Park SJ, Plokker HW, Nobuyoshi M, Suzuki T, Colombo A, Macaya C, Holmes DR Jr, Cohen DJ, Whitlow PL, Ellis SG; ULTIMA Investigators. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 104:1609-1614, 2001.
 50. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Mintz GS, Park SW. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 45:351-356, 2005.
 51. Rocha-Singh K, Morris N, Wong SC, Schatz RA, Teirstein PS. Coronary stenting for treatment of ostial stenoses of native coronary arteries or aortocoronary saphenous venous grafts. *Am J Cardiol* 75:26-29, 1995.
 52. Colombo A. Bifurcation lesions. *Ital Heart J* 6:475-88, 2005.
 53. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, Agostoni P, Airolidi F, Sangiorgi GM, Michev I, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Corvaja N, Colombo A. Treatment of bifurcation lesions with two stents: one year angiographic and clinical follow up of crush versus T stenting. *Heart* 92:371-376, 2006.
 54. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 94:1247-1254, 1996.

55. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:1773-1780, 2002.
56. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 107:38-42, 2003.
57. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME; TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 108:788-794, 2003.
58. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 109:1942-1947, 2004.
59. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, Lee CW, Choi D, Jang Y, Lam R, Weissman NJ, Mintz GS. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* Apr 348:1537-1545, 2003.
60. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neil WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 113:e166-286, 2006.
61. Williams DO, Holubkov R, Yeh W, Bourassa MG, Al-Bassam M, Block PC, Coady P, Cohen H, Cowley M, Dorros G, Faxon D, Holmes DR, Jacobs A, Kelsey SF, King SB 3rd, Myler R, Slater J, Stanek V, Vlachos HA, Detre KM. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registries. *Circulation* 102:2945-2951, 2000.
62. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 335:217-225, 1996. Erratum in: *N Engl J Med* 336:147, 1997.
63. King SB 3rd, Schlumpf M. Ten-year completed follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *J Am Coll Cardiol* 22:353-360, 1993.
64. Holmes DR Jr, Kip KE, Kelsey SF, Detre KM, Rosen AD. Cause of death analysis in the NHLBI PTCA Registry: results and considerations for evaluating long-term survival after coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 30:881-887, 1997.

65. O'Conner G, Malenka D, Quiton H, et al: Multivariate prediction of in-hospital mortality after percutaneous coronary interventions in 1994–1996. *J Am Coll Cardiol* 34:681-691, 1999.
66. Moscucci M, O'Connor G, Ellis S, et al: Validation of risk adjustment models for in-hospital percutaneous transluminal coronary angioplasty on an independent data set. *J Am Coll Cardiol* 34:692–697, 1999.
67. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Breland J. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 85:916-927, 1992.
68. Hearn JA, King SB 3rd, Douglas JS Jr, Carlin SF, Lembo NJ, Ghazzal ZM. Clinical and angiographic outcomes after coronary artery stenting for acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Initial results with a balloon-expandable, stainless steel design. *Circulation* 88:2086-2096, 1993.
69. Iniguez A, Macaya C, Alfonso F, Goicolea J, Hernandez R, Zarco P. Early angiographic changes of side branches arising from a Palmaz-Schatz stented coronary segment: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 23:911-915, 1994.
70. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmereur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 100:1602-1608, 1999.
71. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 88:750-763, 1993.
72. Antman ME, Braunwald E. ST-elevation myocardial infarction: Pathology, pathophysiology and clinical features. *Heart disease (Braunwald E, Zipes DP, Bonow OR, Libby P), 7th edition, Philadelphia, Saunders, p1367-1402, 2005.*
73. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 49:1331-1336, 2003.
74. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, Davis B, Habib G, Roberts R. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 99:1671-1677, 1999.
75. Srinivas VS, Cannon CP, Gibson CM, Antman EM, Greenberg MA, Tanasijevic MJ, Murphy S, de Lemos JA, Sokol S, Braunwald E, Mueller HS. Myoglobin levels at 12 hours identify patients at low risk for 30-day mortality after thrombolysis in acute myocardial infarction: a Thrombolysis in Myocardial Infarction 10B substudy. *Am Heart J* 142:29-36, 2001.
76. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 346:2079-2082, 2002.
77. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Minor myocardial injury after elective uncomplicated successful PTCA with or without stenting: detection by cardiac troponins. *Catheter Cardiovasc Interv* 53:188-192, 2001.
78. Dangas G, Mehran R, Feldman D, Stoyioglou A, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW, Leon MB. Postprocedure creatine kinase-MB elevation and baseline left ventricular dysfunction predict one-year

- mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 89:586-589, 2002.
79. Pogwizd SM. Focal mechanisms underlying ventricular tachycardia during prolonged ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 90:1441-1458, 1994.
 80. Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, Genet L, Fabbro-Peray P, Raczka F, Brunet J, Poirey S, Wittenberg O, Pernel I, Nigond J. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 84:51-57, 1999.
 81. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Clark CE, Stone GW, Leon MB. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 85:1077-1082, 2000.
 82. Garbarz E, Iung B, Lefevre G, Makita Y, Farah B, Michaud P, Graine H, Vahanian A. Frequency and prognostic value of cardiac troponin I elevation after coronary stenting. *Am J Cardiol* 84:515-518, 1999.
 83. Mandadi VR, DeVoe MC, Ambrose JA, Prakash AM, Varshneya N, Gould RB, Nguyen TH, Geagea JP, Radojevic JA, Sehhat K, Barua RS. Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 93:747-750, 2004.
 84. Kanaparti PK, Brown DL. Relation between coronary atherosclerotic plaque burden and cardiac enzyme elevation following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 86:619-622, 2000.
 85. Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E. Güncel ve etkin bir transmitter: Nitrik oksit. *Türk Kardiyol Dern Arş* 24:311-320, 1996.
 86. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 101:948-954, 2000.
 87. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 38:87-104, 1995.
 88. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 42:1149-1160, 2003.
 89. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 106:640-642, 2002.
 90. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 81:491-497, 1990.
 91. Bock HA, Hermle M, Brunner FP, Thiel G. Pressure dependent modulation of renin release in isolated perfused glomeruli. *Kidney Int* 41:275-80, 1992.
 92. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med*. 153:937-942, 1993.
 93. Arakawa K, Urata H. Hypothesis regarding the pathophysiological role of alternative pathways of angiotensin II formation in atherosclerosis. *Hypertension* 36:638-641, 2000.
 94. Proud D, Kaplan AP. Kinin formation: mechanisms and role in inflammatory disorders. *Annu Rev Immunol* 6:49-83, 1988.
 95. Linz W, Wohlfart P, Scholkens BA, Malinski T, Wiemer G. Interactions among ACE, kinins and NO. *Cardiovasc Res* 43:549-561, 1999.

96. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1257-1266, 2002.
97. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 101:1372-1378, 2000.
98. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 196:441-444, 1977.
99. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25:1454-1470, 2004.
100. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 275:1507-1513, 1996.
101. Khalil ME, Basher AW, Brown EJ Jr, Alhaddad IA. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 37:1757-1764, 2001.
102. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139:244-252, 2003.
103. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993.
104. Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke WH, Mincemoyer R, Panza JA, Waclawin MA, Ellahham S, Quyyumi AA. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 101:2349-2354, 2000.
105. Joannides R, Bizet-Nafeh C, Costentin A, Iacob M, Derumeaux G, Cribier A, Thuillez C. Chronic ACE inhibition enhances the endothelial control of arterial mechanics and flow-dependent vasodilatation in heart failure. *Hypertension* 38:1446-1450, 2001.
106. Varin R, Mulder P, Tamion F, Richard V, Henry JP, Lallemand F, Lerebours G, Thuillez C. Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure : role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation* 102:351-356, 2000.
107. Giugliano D, Marfella R, Acampora R, Giunta R, Coppola L, D'Onofrio F. Effects of perindopril and carvedilol on endothelium-dependent vascular functions in patients with diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 21:631-636, 1998.
108. Oosterga M, Voors AA, Buikema H, Pinto YM, Haber HE, Ebels T, Morshuis WJ, Kingma JH, Crijns HJ, van Gilst WH. Angiotensin II formation in human vasculature after chronic ACE inhibition: a prospective, randomized, placebo-controlled study. QUO VADIS Investigators. *Cardiovasc Drugs Ther* 14:55-60, 2000.

109. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K; SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 103:919-925, 2001.
110. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 36:438-443, 2000.
111. Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC, Pitt B, Dinsmore RE, Lees RS. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET Investigators. QUinapril Ischemic Event Trial. *Am J Cardiol* 83:43-47, 1999.
112. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, Dzavik V, Taylor D, Yokoyama S, Montague TJ. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 102:1748-1754, 2000.
113. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 351:2058-2068, 2004.
114. Picard P, Smith PJ, Monge JC, Stewart DJ. Expression of endothelial factors after arterial injury in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*;31 Suppl 1:S323-327, 1998.
115. el-Tamimi H, Davies GJ, Hackett D, Sritara P, Bertrand O, Crea F, Maseri A. Abnormal vasomotor changes early after coronary angioplasty. A quantitative arteriographic study of their time course. *Circulation* 84:1198-1202, 1991.
116. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 25:1679-1687, 2004.
117. Amoroso G, van Veldhuisen DJ, Tio RA, Mariani M. Pathophysiology of vascular endothelium and circulating platelets: implications for coronary revascularisation and treatment. *Int J Cardiol* 79:265-275, 2001.
118. Kurz DJ, Naegeli B, Bertel O. A double-blind, randomized study of the effect of immediate intravenous nitroglycerin on the incidence of postprocedural chest pain and minor myocardial necrosis after elective coronary stenting. *Am Heart J* 139:35-43, 2000.
119. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G; ARMYDA Investigators Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 110:674-678, 2004.
120. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, Volbracht L, Schulz R, von Birgelen C, Haude M, Heusch G, Erbel R. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 106:2180-2183, 2002.
121. Sharma SK, Kini A, Marmur JD, Fuster V. Cardioprotective effect of prior beta-blocker therapy in reducing creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: benefit is extended to improvement in intermediate-term survival. *Circulation* 102:166-172, 2000.

122. Wang FW, Osman A, Otero J, Stouffer GA, Waxman S, Afzal A, Anzuini A, Uretsky BF. Distal myocardial protection during percutaneous coronary intervention with an intracoronary beta-blocker. *Circulation* 107:2914-2919, 2003.
123. Atar I, Korkmaz ME, Atar IA, Gulmez O, Ozin B, Bozbas H, Erol T, Aydinalp A, Yildirim A, Yucel M, Muderrisoglu H. Effects of metoprolol therapy on cardiac troponin-I levels after elective percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 27:547-552, 2006.
124. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 352:87-92, 1998.
125. Desmet WJ, Dens J, Coussement P, Van de Werf F. Does adenosine prevent myocardial micronecrosis following percutaneous coronary intervention? The ADELIN pilot trial. ADENosine Limit myocardial Necrosis. *Heart* 88:293-295, 2002.
126. Roe MT, Mahaffey KW, Kilaru R, Alexander JH, Akkerhuis KM, Simoons ML, Harrington RA, Tardiff BE, Granger CB, Ohman EM, Moliterno DJ, Lincoff AM, Armstrong PW, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ. Creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predicts adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 25:313-321, 2004.
127. Ellis SG, Brener SJ, Lincoff AM, Moliterno DJ, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Beta-blockers before percutaneous coronary intervention do not attenuate postprocedural creatine kinase isoenzyme rise. *Circulation* 104:2685-2688, 2001.
128. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Pasini AF, Garbin U, Cominacini L, Salvetti A. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 19:1379-1386, 2001.
129. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, Figulla HR. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 57:444-451, 2002.