

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BURSA YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ



**YÜKSEK DOZ SİLİASTAZOL VE ROSUVASTATİNİN ELEKTİF PERKÜTAN
KORONER GİRİŞİM YAPILAN HASTALARDA PERİPROSEDÜREL
MYOKARDİYAL HASAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

Kardiyoloji uzmanlık tezi

Dr. Nadir Emlek

Tez danışmanı

Doç. Dr. Hasan Arı

BURSA

2013

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD.....	30
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	44
6. ÖZET	47
8. KAYNAKLAR	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perkütan koroner girişim koroner arter hastalığı tedavisinde (PKG) yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu işlemin uygulanması sırasında mikro emboliler, trombüs oluşumu, inflamatuvar sürecin aktivasyonu nedeniyle miyokardiyal hasar oluşabilmektedir.

PKG uygulamaları sırasında gelişebilecek periprosedürel miyokart hasarının önlenmesi amacıyla çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Aspirin ve klopidoğrel trombosit agregasyonunu engelleyerek periprosedürel hasarı önlemektedir. Statinlerin ise pleotropik etkileri ve nitrik oksit (NO) sentezini artırarak periprosedürel miyokart hasarını engellediğine dair kanıtlar gösterilmiştir (1-2-3). Bu tedaviler uygulanmasına rağmen henüz PKG uygulamaları sırasında gelişebilecek olan periprosedürel miyokart hasarının tam olarak önlenmesini sağlayan bir tedavi rejimi geliştirilememiştir.

Silostazol antiagregan, antiproliferatif, antiinflamatuvar, antioksidan ve vazodilatatör özellikleri olan bir fosfodiesteraz III inhibitörüdür. Silostazolün periprosedürel miyokardiyal hasar oluşumunu engelleyebileceği konusunda yapılmış deneysel çalışmalar bulunmaktadır (4). Silostazolün statinler ile kombinasyonunun endotelial NO (eNO) sentezi üzerine sinerjistik etki gösterdiği saptanmıştır (5). Bu sinerjistik etki ile statinlerin pleotropik etkileri artmaktadır. Ancak silostazolün ve silostazol statin kombinasyonunun bu verilerinin periprosedürel miyokart hasarı üzerine etkileri henüz gerçek hasta popülasyonunda yapılan PKG uygulamalarında test edilmemiştir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, elektif PKG öncesinde uygulanan silostazol ve statin kombinasyonunun periprosedürel miyokart hasarını önlemedeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), genellikle koroner arterlerin aterom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. KAH nadiren konjenital anomaliler, miyokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi aterom harici darlığa neden olan durumlarda da görülebilmektedir.

İskemik kalp hastalığı dünya çapında ölümün önde gelen sebebidir (6). Framingham Kalp Çalışmasındaki verilere dayanılarak 40 yaşından sonraki erkeklerde hayat boyu semptomatik KAH ortaya çıkma riski erkeklerde %49, kadınlarda %32'dir (7-8). Koroner arter hastalığında tedavi hedefi morbidite ve mortaliteyi önlemektir. Anjiyografik olarak tespit edilen semptomatik koroner arter hastalığında seçilmiş vakalarda PKG günümüzde en çok tercih edilen tedavi yöntemidir.

2.2. Perkütan koroner girişim

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA), ilk kez 1977 de Andreas Gruentzig tarafından prototip bir sabit telli balon kateterle gerçekleştirilmiştir. İşlem başlangıçta koroner arter bypass greft operasyonuna (KABG) alternatif olarak kullanılmış ve az sayıda hastayla sınırlı olmuştur.

Girişimsel tedavi yöntemlerinin KAH tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaya başlanması, çok sayıda istenmeyen etki ve komplikasyonu beraberinde getirmiştir. Bu komplikasyonlardan akut oklüzyon ve restenoz gibi sınırlayıcı olayların çözümünde kullanılmak üzere 1990'lı yıllarda damar içi bir protez olan stentler geliştirilmiştir.

PKG malzeme dizaynının gelişimi ve operatör deneyiminin artması sonucunda, ciddi komorbid durumları ve zorlu anatomisi olan hastalar gibi daha geniş bir hasta

grubunda kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde koroner lezyonların çoğu yöntem olarak PKG ile tedavi edilebilmektedir. İşlem başarısı elektif vakalarda %95-98'dir.

2.3.Stabil koroner hastalığında revaskülarizasyon endikasyonları

Genel olarak, koroner anjiyografi için endikasyonları bulunan ve kateterizasyonda ağır koroner arter darlığı saptanan hastalar miyokart revaskülarizasyonu içinde potansiyel birer adaydır.

Gösterilebilen iskeminin ölüm, miyokart infarktüsü (MI), akut koroner sendrom, anjina gibi olumsuz klinik sonuçları 20 yıldan daha uzun bir süreden beri bilinmektedir. İskemi kanıtı olmayan veya küçük miyokart segmentinde iskemi saptanan hastalar revaskülarizasyondan yarar görmezken, büyük miyokart kütlesinde iskemi saptanan hastalar asemptomatik olsalar dahi revaskülarizasyondan fayda görmektedir (9-10)

PKG uygulanan hastalarda işlem başarısı koroner arter lezyon özellikleri ile doğrudan ilişkilidir. Koroner arter lezyon sınıflandırması ACC/AHA (the American College of Cardiology, the American Heart Association) tarafından belirlenmiştir (Tablo 1) (11). C tipi lezyonlar PKG başarısının en az olduğu grubu oluşturmaktadır.

Yeni gelişmeler ile birlikte stabil koroner arter hastalarında yapılacak revaskülarizasyon tedavisinin şekline (PKG veya KABG) karar vermede yeni skrolama sistemleri geliştirilmiştir. SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery) skoru, KAH yaygınlığının belirlenmesinde kullanılan anjiyografik bir risk sınıflama skorudur. SYNTAX skorunun PKG ile revaskülarizasyon uygulanan hastalarda, majör istenmeyen kardiyak olay (MACE) gelişiminin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (12).

Tablo 1: **ACC/AHA koroner arter lezyon sınıflandırması**

Tip A lezyonlar: Minimal kompleks; yüksek başarı oranı (> %85) ve düşük risk

Diskret (uzunluk < 10 mm)

Kalsifikasyon yok veya az

Konsantrik

Ostiyal olmayan

Kolay ulaşılabilir

Büyük yan dal içermeyen

Açısı 45° den küçük olan segment.

Trombüs izlenmeyen

Düzensiz, yumuşak konturlu.

Tip B lezyonlar (B1 ve B2): Orta derecede kompleks; orta derecede başarı (%60-85) ve orta derecede risk (Aşağıdaki özelliklerden birini içeriyorsa B1, İki veya fazla fazlasını içeriyorsa B2.)

Tübüler (uzunluk 10 ile 20 mm arası)

Ekzantrik

Proksimal bölgede orta derecede tortiozite

Az miktarda trombüs

Orta derecede açılı bölge (> 45°, < 90°)

Düzensiz cidar

Orta derecede veya ciddi kalsifikasyon

Total oklüzyon yaşı < 3 ay

Çift kılavuz tel gerektiren bifürkasyon lezyonları

Tip C lezyonlar: Yüksek derecede kompleks; düşük başarı (< %60) ve yüksek risk

Diffüz lezyonlar (uzunluk > 20 mm)

Proksimal bölgede çok fazla miktarda tortiozite

Açılı bölge (> 90°)

Total oklüzyon yaşı > 3 ay ve/veya az gelişmiş kollateraller

Büyük yan dalı korumada yetersizlik

Dejenere safen ven greftlerinde frajil lezyonlar

Son yıllarda yapılan çalışmaların meta analizlerinde düşük SYNTAX skoru (≤ 22) olan hastalarda ana koroner lezyonu ve üç damar hastalığında KABG ile PKG arasında majör istenmeyen kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar (MACCE) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (12-13). Bu araştırmalar PKG'nin malzeme dizaynındaki gelişmeler sayesinde ilerleyen yıllarda daha zorlu anatomisi olan hastalarda da KABG'ye eşdeğer güvenilirlikte kullanılabileceğini öngörmektedir.

Miyokardiyal revaskülarizasyonun değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken 2 önemli nokta vardır (14): 1-Revaskülarizasyonun uygunluğu (Tablo 2)(7), 2-Farklı KAH tiplerinde KABG ve PKG'nin nispi yararları (Tablo 3) (7)

Güncel kanıtlara göre revaskülarizasyonun uygunluğu şu temellere dayanmaktadır;

a-semptomatik zeminde, optimal medikal tedaviye rağmen devam eden kısıtlayıcı semptomları (anjina veya anjina eşdeğeri) olan hastalar ve/veya

b-prognostik zeminde, hasta asemptomatik olsa dahi hastalığın belirli anatomik tutulumu veya kanıtlanmış önemli iskemik bölge varlığıdır (14).

2.4. Periprosedürel miyokardiyal hasar

PKG ile ilişkili miyokardiyal hasar; işlem sonrasında kardiyak markır değerlerinde normalin üst sınırına göre artış olmasıdır. Eğer bu kardiyak markır (troponin) artışı işlem sonrası ilk 48 saatte iskemik semptomlar, yeni gelişen duvar hareket kusuru veya yeni gelişen Q dalgası ile birlikte, normalin üst sınırının 5 katından fazlaysa PKG ye bağlı MI olarak tanımlanır (15).

Son 20 yılda kardiyak biyomarkırlar periprosedürel hasar insidansı ve prognozunu değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Bu konudaki çalışmaların çoğu stabil koroner arter hastalarında uygulanan PKG işlemleri ile ilişkilidir. Periprosedürel miyokardiyal hasar insidansı biyomarkırların değerlendirme zamanı, cut off değerleri ve orantısal artışından etkilenmektedir. Elektif PKG uygulanan hastaların yaklaşık %30 unda prosedür kaynaklı miyokardiyal hasar oluşmaktadır(16). Nienhuis ve arkadaşlarının

Tablo 2: Stabil anjina veya sessiz iskemide revaskülarizasyon endikasyonları

	Anatomiye göre KAH alt grubu	Sınıf	Kanıt düzeyi
Prognoz için	Sol ana koronerde > % 50 darlık (a)	I	A
	Proksimal LAD > %50 darlık (a)	I	A
	Bozuk LV fonksiyonu ile birlikte 2 veya 3 damar hastalığı (a)	I	B
	Kanıtlanmış geniş iskemi alanı (LV'nin % 10'undan büyük)	I	B
	Kalan tek açık damarda >%50 darlık (a)	I	C
	Proksimal LAD ve LV'nin >%10 undan büyük iskemi olmaksızın, tek damar hastalığı	III	A
Semptomlar için	OMT'ye yanıt vermeyen kısıtlayıcı anjina veya anjina eş değeri semptomlar ile birlikte >%50 herhangi bir darlık	I	A
	> %50 daralmış arterle beslenen LV'nin %10'undan büyük iskemi/canlılıkla birlikte KKY ve dispne	IIa	B
	OMT ile kısıtlayıcı semptom yok	III	C

(a): gösterilebilir iskemi veya % 50-90 oranında anjiyografik çap darlıkları için FFR<0.80
OMT: optimal medikal tedavi LV: sol ventrikül LAD: sol ön inen arter DH: damar hastalığı
KAH: koroner arter hastalığı KKY: konjestif kalp yetmezliği

yaptığı 20 çalışmayı içeren 15581 hastalık bir metaanaliz de elektif PKG lerin %33'ünde troponin artışı saptamıştır (17).

2.4.1. Prognostik önemi: PKG ile ilişkili olarak kardiyak markırlarda artış; peri prosedürel hasar olarak tanımlanmaktadır. Bu hasarın gösterilmesinde CK-MB ve Troponinler kullanılmaktadır. Hem CK-MB değerlerindeki artışı hemde Troponin değerlerindeki artışı kullanarak periprosedürel hasarın değerlendirildiği çalışmalarda, markır değerlerindeki

artışın hastaların uzun dönem takibinde majör istenmeyen kardiyovasküler olay (MACE) gelişimi açısından anlamlı prediktörler olduğu

Tablo3: Her iki prosedür için uygun lezyonları olan ve öngörülen cerrahi mortalitesi düşük hastalarda KABG ve PKG endikasyonları (7).

Anatomiye göre KAH alt grubu	KABG	PKG
1DH veya 2DH (Proksimal LAD olmadan)	IIbC	IC
1DH veya 2DH (Herhangi biri proksimal LAD)	IA	IIaB
3DH basit lezyonlar, PKG ile gerçekleştirilebilecek tam fonksiyonel revaskülarizasyon, SYNTAX skoru ≤22	IA	IIaB
3DH kompleks lezyonlar, PKG ile gerçekleştirilebilecek eksik revaskülarizasyon, SYNTAX skoru >22	IA	IIIA
Sol ana koroner (izole veya 1DH ile ostiyum veya gövdede)	IA	IIaB
Sol ana koroner (izole veya 1DH ile distal bifürkasyonda)	IA	IIbB
Sol ana koroner + 2DH veya 3DH, SYNTAX skoru ≤32	IA	IIbB
Sol ana koroner+ 2 DH veya 3DH, SYNTAX skoru ≥33	IA	IIIB

DH:damar hastalığı KABG:koroner arter bypass operasyonu PKG:perkütan koroner girişim
KAH:koroner arter hastalığı LAD:sol ön inen arter

gösterilmiştir (17-18). Elektif PKG uygulanan hastaların değerlendirildiği iki büyük meta-analizde uzun dönem takipte periprosedürel hasar gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre mortalitede yaklaşık 2 kat MI gelişiminde ise yaklaşık 3 kat risk artışı saptanmıştır (17-18). Bu nedenle periprosedürel hasar gelişen hastaların saptanması ve bu hastaların daha yoğun bir şekilde takip ve tedavi edilmeleri gerekmektedir. Yeni geliştirilen kardiyak markırlar (yüksek sensitif Troponin) minimal düzeyde dahi gelişen periprosedürel hasarın saptanmasında ve tedavisinde yardımcı olabilir.

2.4.2. Periprosedürel Miyokardiyal Hasarın Değerlendirilmesi

2.4.2.1 Kardiyak markerlar: Periprosedürel kardiyak hasarı değerlendirmede CK-MB ve Troponinler kullanılmaktadır.

Serum CK-MB aktivitesi miyokardiyal hasar sonrası 4-8 saatte yükselir, 24 saatte zirveye ulaşır ve ağrının başlamasından 3-4 gün sonra normale döner. CK-MB nin erken dönemde normale dönmesi re-MI tanısının konmasında yardımcı olmaktadır. CK-MB artışını dikkate alarak periprosedürel hasarın saptandığı çalışmalarda; bazal değerine göre CK-MB de ≥ 5 katlık artış saptanması kardiyovasküler mortalitede yaklaşık 3.7 kat artış ile ilişkili bulunmuştur (tablo 4)(19).

Son kılavuzlarda periprosedürel hasarı değerlendirmede Troponinlerin daha hassas markırlar olduğu vurgulanmış ve hasarın değerlendirilmesinde öncelikli olarak Troponinlerin kullanımına ilişkin önerilerde bulunulmuştur. Troponinler kardiyak dokuya özgü proteinlerdir. Bu nedenle serumda minimal düzeydeki artışları bile kardiyak hasarı göstermektedir. Troponin düzeyleri kardiyak hasar sonrası 3. saatte yükselmeye başlar, Tn T 12-48 saatte Tn I ise 24 saatte zirve değere ulaşır. Tn I değerleri 7-10 günde, Tn T değerleri ise 10-14 günde normale geriler (20). Troponinlerin miyokart hasarı sonrası serumda uzun süre yüksek kalmaları erken dönemde re-MI tanısını güçleştirmektedir. Bu nedenle erken dönemde Troponinler ile re-MI tanısı; bazal değerlerine göre $\geq 20\%$ ’lik artış ile konmaktadır. Yaklaşık 15500 hastayı içeren büyük bir meta-analiz sonucunda Troponin değerlerindeki herhangi bir artışın 1.35 kat mortalite riskinde, 1.59 kat ise mortalite veya MI gelişimi riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır (17). 7500’den fazla hastayı içeren diğer bir meta-analiz de Troponin artışı için bazale göre ≥ 3 katlık artış cut-off alındığında mortalitede 2 katlık MI da ise 3 katlık risk artışı saptanmıştır(18). (Tablo 4) (19)

2.4.2.2 EKG: Periprosedürel MI tanısının konmasında yüzey EKG kriterleri; EKG de yeni gelişen ST-T değişiklikleri, sol dal bloğu veya patolojik Q dalgası varlığı olarak tanımlanmaktadır. Periprosedürel dönemde hastaların tamamında 12 derivasyonlu

Tablo 4

Meta-analiz	Hasta sayısı	Çalışmalar	Kardiak biyomarkerlar	Sonuçlar
Simoons ve ark.(21)	5025	CAPTURE(22) EPIC(23) EPİLOG(24)	CK VE CK-MB oranı	Prosedür sonrası ck mb ve ck seviyelerindeki artış ilişkili olarak 6 aylık mortalitede kademeli bir artış saptandı. Ck mb / ck mb (URN) oranı; <1, 1–3, 3–5, 5–10, ve >10 olduğunda sırasıyla 6 aylık mortalite %1.1, %2.1, %1.8, %3.6, ve %6.7.
Akkerhuis ve ark.(25)	8838	PURSUIT(26) İMPACTII(27) CAPTURE(22) EPIC(23) EPİLOG(24)	CK-MB seviyesi	Prosedür sonrası(<48 saat) ck mb seviyelerindeki artış ile 6 aylık mortalite arasında ilişki. Ck mb artışı; <1, 1–3, 3–5, 5–10, ve >10 kat olduğunda sırasıyla 6 aylık mortalite %1.3, %2.0, %2.3, %4.3 ve %7.4.
Ioannidis ve ark.(16)	23230	11 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizi	CK-MB seviyesi	Ck mb yükselmesi ile mortalite rölatif riski arasında ilişkisi vardır. Ck mb oranlarındaki 1-3, 3-5, >5 kat artış ile mortalitedeki rölatif risk artışı sırasıyla 1.5, 1.8, 3.1 dir. Periprosedürel MI %31 oranında saptandı.
Nienhuis ve ark.(17)	15581	20 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizi	TROPONİN I ve T seviyeleri	Periprosedürel MI insidansı % 32,9. Mortalite, PKG sonrası troponin artışı ile ilişkili bulundu (%4,4 vs. %3.3,p=0,01; OR:1.35)
Testa ve ark(18)	7578	15 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizi	TROPONİN T ve I seviyeleri	Troponin yükselmesi prosedürlerin %28.7'inde gerçekleşti. PKG ye bağlı MI insidansı %14.5 idi. PKG ye

				bağlı MI gelişen hastalarda 18 aylık ölüm riski artmıştır
--	--	--	--	--

URL: Üst referans değeri

yüzey EKG kaydı alınmasına rağmen, bu kayıtların periprosedürel miyokardiyal hasarı göstermedeki sensitivitesi çok düşüktür. PKG sırasında intrakoroner olarak alınan unipolar EKG kayıtlarının miyokardiyal hasarı gösterme açısından yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (28-29). Bu intrakoroner EKG kayıtlarının periprosedürel iskemiye göstermedeki sensitivitesi %74 spesifitesi ise %95 olarak bulunmuştur (30). PKG ile ilişkili enzim artışı saptanan hastaların %13'ün de yüzey EKG sinde, %93'ün de ise intrakoroner EKG de değişiklik saptanmıştır. Enzim artışı ile yüksek oranda korelasyon gösteren, periprosedürel iskeminin gösterilmesinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan intrakoroner EKG'nin kullanımı günümüzde sınırlı sayıdaki hasta popülasyonunda çalışma amacı ile kullanılmıştır. Bu yöntemin daha yaygın kullanımı periprosedürel iskemi tanısının daha erken dönemde konmasına imkan sağlayabilir.

2.4.2.3 Görüntüleme: Noninvaziv görüntüleme yöntemleri miyokardiyal hasarın saptanmasında yardımcı olan kolay ulaşılabilen modalitelerdir. Sıklıkla kullanılan yöntem ekokardiyografi olmakla birlikte, MRG, PET ve SPECT gibi diğer yöntemlerde miyokardiyal hasarı göstermede kullanılabilecek görüntüleme yöntemleridir.

Ekokardiyografi ile global sistolik ve diyastolik miyokart fonksiyonları, kapak yapı ve fonksiyonları değerlendirilebilir. Ekokardiyografik inceleme ile yeni gelişen duvar hareket kusurunun saptanması, kontraksiyon ile duvar kalınlığında artış olmaması periprosedürel hasarı göstermektedir. Bu yeni hareket kusuru olan bölgenin büyüklüğü

hasarın büyüklüğünü yansıtmaktadır. Yeni geliştirilen kontrast ajanlarında kullanılması ile ekokardiyografi endokardiyal yüzeyi ve miyokardiyal perfüzyonu daha net değerlendirebilmektedir (31). Ekokardiyografiye eklenen yeni modalitelerin (doku Doppler, strain, strain rate, speckle tracking gibi) kullanılması miyokart fonksiyonlarının kantitatif bir şekilde değerlendirmesine imkan sağlamaktadır(32). Ayrıca ekokardiyografi gelişebilecek komplikasyonların (perikardiyal efüzyon, kapak yetersizlikleri gibi) değerlendirilmesine de olanak tanınması açısından kullanışlı bir yöntemdir.

MRG miyokardiyal hasarın görüntülenmesinde, miyokart fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, subendokardiyal iskeminin ve MI'nin saptanmasında kullanılabilecek bir yöntemdir. Ancak pahalı ve ulaşılması güç bir yöntemdir.

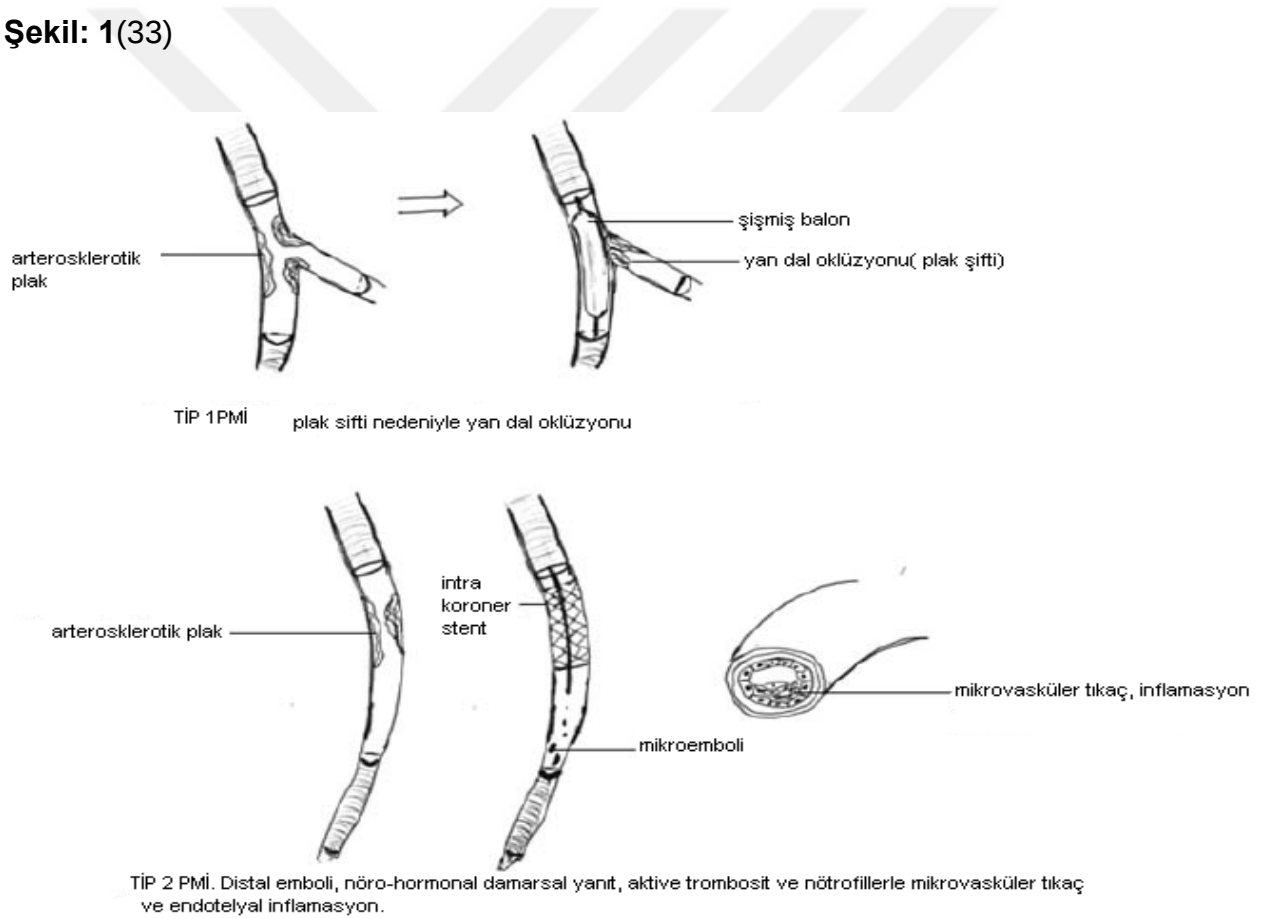
Miyokart perfüzyon sintigrafisi; çeşitli radyonükleid ajanları kullanarak miyokart canlılığını ve iskemisini tespit etmektedir. EKG gated SPECT görüntüleme miyokardial hareket, kalınlık ve global fonksiyonları değerlendirmeye imkan sağlamaktadır. Periprosedürel iskemiye ve yeni gelişen duvar hareket kusurunu tespit etmede kullanılabilir.

PET yeni gelişen miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntem olmakla birlikte daha çok miyokardiyal canlılığın tespitinde kullanılmaktadır. Radyonükleid ajan kullanımının gerekmesi ve pahalı oluşu kullanımını sınırlamaktadır.

2.4.3. Periprosedürel Hasar Mekanizmaları

PKG sırasında miyokart hasarının gelişimi ile ilişkili en sık görülen nedenler distal embolizasyon ve yan dal tıkanıklığıdır. Diğer sebepler koroner diseksiyon, trombüs, no reflow / yavaş akım veya koroner perforasyon varlığıdır. Hermann 2005 de periprosedürel miyokardiyal hasar oluşumunu 2 sınıfa ayırarak incelemiştir(33). Tip1; PKG sırasında yal dalın tıkanmasına bağlı gelişen miyokardiyal hasarı gösterirken, tip 2; PKG sırasında işlem yapılan damarın distalinde mikrovasküler yataktaki yapısal veya fonksiyonel tıkanıklığa bağlı olarak gelişen miyokardiyal hasarı göstermektedir (şekil 1). Tüm periprosedürel miyokardiyal hasarların yaklaşık %75'i tip 2 dir.

Şekil: 1(33)



PMİ: procedürel myokardiyal hasar

2.4.3.1. Tip 1 veya proksimal tip periprosedürel hasar: Proksimal tip periprosedürel hasar tedavi edilen arteriyel segmentte bulunan yan dalın oklüzyonu ile oluşur. Balon şişirilmesi veya stent yerleştirilmesi sırasında oluşan yan dal oklüzyonu periprosedürel hasardan sorumludur. PKG ile ilişkili yan dal (>1mm çapında) oklüzyon sıklığı %12,5-%19 oranında bildirilmiştir(34-35). Yan dal oklüzyonlarının büyük bir bölümü yüksek basınç ile stent implantasyonu sırasında oluşmaktadır(34). Yan dal oklüzyonu gelişimini etkileyen faktörler, yan dalın lezyonlu segmentin içinde olması, yan dalın çıkış açısı, yan dalın çapının küçük oluşu, yan dalda osteal lezyon varlığıdır. Bu faktörlerin varlığında yan dal oklüzyon riski 5-10 kat artmaktadır(34-36-37). Yan dalda oklüzyon gelişiminin nedeni; yan dalda plak şifti, plak embolizasyonu, yan dalda spazm, yan dal ağzında trombus veya diseksiyon gelişimi ile açıklanmaktadır(36-38-39).

2.4.3.2. Tip 2 veya distal tip periprosedürel hasar: Miyokardial hasar tedavi edilen epikardiyal arterin distalinde perfüzyonun bozulması nedeniyle oluşmaktadır. Arteriosklerotik plağın parçalanması ve lokal damar travması distal hasarın temel nedenidir. Epikardiyal ve mikrovasküler düzeyde yapısal veya fonksiyonel tıkanıklığa sebep olmaktadır. Distal tip periprosedürel hasardan sorumlu mekanizmalar;

- a) Plağın parçalanması, distale ateromatöz ve trombotik plak embolisi.
- b) Distalde trombositlerin aktivasyonu ve nötrofillerin etkisi ile trombotik tıkaç oluşumu.
- c) Nörohormonal aktivasyon ile vasküler ve miyokardial fonksiyonların modulasyonu.
- d) Oksidatif stres ve inflamasyon.

a) Ateromatöz ve trombotik elemanların distale embolisi: PKG

sırasında oluşan plak parçalanmasının distal embolizasyona neden olduğu ilk olarak 1980' lerde tarif edilmiştir(40). İntravasküler ultrasonografi (İVUS), optical coherence tomografi, near-infrared spektroskopi gibi görüntüleme yöntemleri arterosklerotik plak morfolojisinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır(41-42). PKG sırasında darlık olan segmentteki genişleme plağın yeniden şekillenmesi, kompresyonu ve embolizasyonu ile gerçekleşmektedir. Nekrotik çekirdeği büyük olan arterosklerotik plaklarda PKG sırasında daha yüksek oranda rüptür, mikroembolizasyon ve dolayısıyla miyokardiyal hasar meydana gelmektedir. Nekrotik kor; köpük hücrelerinin oluşturduğu lipid çekirdek, intramural kanama ve/veya kolesterol kristalleri gibi komponentlerden oluşan bir yapıdır, ve bu nekrotik yapı ince bir kapsülle damar lümeninden ayrılmaktadır. Bu ince kapsülün kolay parçalanması nedeniyle PKG uygulamalarında distale mikroemboli riski artmaktadır. Aterosklerotik plak yükü ne kadar fazla ise PKG sonrası miyokardiyal enzim artışı da o kadar fazla olmaktadır(41-43).

Yeni geliştirilen sanal histolojik IVUS ve optik kohorens tomografi (OCT) gibi yöntemler plak morfolojisi ve distal emboli gelişimi ile ilişkili daha detaylı bilgiler sağlamaktadır.

b) Distalde trombositlerin aktivasyonu ve nötrofillerin etkisi ile

trombotik tıkaç oluşumu: PKG sırasında meydana gelen plak rüptürü ile birlikte endotel bariyer ortadan kalkar ve böylece arterosklerotik materyel, bağ dokusu elemanları ile subendotelyal matriks proteinleri (kollajen, von willebrand faktör) kan ile temas etmeye başlar(44). Trombositler özel hücre reseptörleri (glikoprotein VI, Ia/IIa, Ib-IX) ile kolajen ve von willebrand faktöre

bağlanır ve aktive olur(45). Aktive trombositlerden salgılanan kemokinler, pıhtılaşma faktörleri ve vazokonstriktör maddeler ile birlikte trombositlerin yüzeyinde agregasyon reseptörleri ortaya çıkmakta ve böylece trombositlerin agregasyonu, trombin oluşumu ve vazospazm gerçekleşmektedir.

Gaspretti ve arkadaşları koroner anjioplasti sırasında trombosit agregasyonunun arttığını koroner sinus kan örneklemeleri ile göstermiştir (46). Yeni yapılan çalışmalardan birinde anjiyoplasti başlangıcında stent yerleştirilene kadar geçici bir süre doku faktörü, protrombin 1 ve 2 fragmanı ve faktör VIIa'nın arttığı rapor edilmiştir (47). PKG sırasında oluşan plak parçalanmasının mikrovasküler tromboz ve no reflow'a öncülük eden doku faktörü gibi potent biyofaktörlerin salınımına neden olmaktadır. PKG yapılan ve antikoagülanlara karşı trombosit rezistansı olan hastalarda periprosedürel miyokardiyal hasarın daha yüksek oranda saptandığı gösterilmiştir (48).

c) Nörohormonal aktivasyon ile vasküler ve miyokardial fonksiyonların modülasyonu: PKG bölgesinin distalinde koroner vazospazm gelişebileceği Fischell ve arkadaşlarının yapmış olduğu anjiyografik analizlerde saptanmıştır(49). Aktive trombositlerden salgılanan serotonin ve endotelin gibi potent vazokonstriktör maddeler distal koroner yatakta vazokonstrüksiyona neden olmaktadır.

Özellikle primer PKG uygulanan hastalarda gelişen mikrovasküler vazospazm no reflow fenomeninin oluşumundaki ana nedenlerden biridir(50). Koroner yataktaki alfa adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu vazokonstrüksiyona neden olmaktadır. Yohimbin gibi alfa adrenerjik blokerler ile koroner vazokonstrüksiyon oluşumunun engellendiği ve koroner akım rezervinin arttığı saptanmıştır.

d) Oksidatif stres ve inflamasyon: PKG sonrasında yükselen izoprostan-PGF2 alfa ve iskemi-modifiye albümin, serbest oksijen radikalleri nedeniyle oluşan

periprosedürel hasarı göstermektedir. PKG sonrasında CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar markır düzeylerinde yükselme olduğu görülmüştür. Bonz ve arkadaşları PKG sonrasında troponin değerlerinde yükselme saptanan hastalarda inflamatuvar markırların da yükseldiğini göstermiştir(51). Ayrıca PKG uygulanan ve periprosedürel hasar saptanan hastalarda nötrofil kaynaklı myeloperoksidaz ve laktoferrin gibi inflamatuvar markırlarda da artış görülmektedir.

2.4.4. Hasarı etkileyen faktörler

Periprosedürel hasar sıklığı ve büyüklüğünü etkileyen faktörler; hasta özellikleri, lezyon karakteristikleri ve prosedürel faktörler olarak sınıflandırılabilir. Müdahale öncesinde bu faktörlerin belirlenmesi periprosedürel hasar riskinin tahmininde yardımcı olur.

2.4.4.1 Hasta Faktörleri

Periprosedürel hasar gelişme riskini arttıran hasta faktörleri; ileri yaş⁽⁵²⁾, diffüz⁽⁵³⁾ ve çok damar hastalığı⁽³³⁾, sistemik arteroskleroz⁽⁵³⁾, kronik böbrek yetersizliği⁽⁵⁴⁾, anemi⁽⁵⁵⁾, işlem öncesi CRP yüksekliği⁽⁵⁶⁾ ve lökositoz varlığı⁽⁵⁷⁾ (≥ 9500 / ml) olarak sayılabilir. Ayrıca işlem öncesi kardiyak enzimlerin yüksek olarak saptanması periprosedürel MI riskini arttıran faktörlerden biridir. AKS hastalarındaki kararsız plaklar periprosedürel MI riskini arttırmaktadır. AKS'li ve troponin değerleri yüksek olan 1200 hasta ile yapılan ICTUS (unstabil koroner arter hastalarında invazive karşı konservatif tedavi) çalışmasında erken girişim yapılmasının periprosedürel MI riskini arttırdığı gösterilmiştir (58). Primer PKG olgularında reperfüzyon hasarı nedeniyle kardiyak markırlarda artış görülebilmektedir. Bu nedenle primer PKG sırasındaki kardiyak enzim yüksekliğinin hangi oranda periprosedürel hasara bağlı olduğunu saptamak zordur.

2.4.4.2. Anjiyografik veya lezyon ile ilişkili faktörler

Arteriosklerotik lezyonların ve koroner anatominin karmaşıklığı PKG sırasında uzamış ve agresif katater manipulasyonlarına sebep olmaktadır. Lezyon sayısı ve yükü, bifurkasyon lezyonu olup olmayışı, kalsifikasyon derecesi, damarın tortüöz olması periprosedürel miyokart hasarını etkilemektedir. SYNTAX skor sistemi lezyon ve koroner anatomiye değerlendiren bir sistem olmasından dolayı periprosedürel miyokardiyal hasar prediktörü olarak kullanılabilir (59).

Nativ koroner artere göre safen ven greft (SVG) müdahalelerinde arteriosklerotik plakların daha yumuşak, hassas ve trombotik olması dolayısıyla fragmantasyon ve distal embolizasyon daha fazla gözükmeaktadır. Bu nedenle SVG müdahalelerinde distal koruma cihazlarının kullanılması önerilmektedir.

2.4.4.3. Prosedürel Faktörler

PTCA ile karşılaştırıldığında koroner arterektomi sonrası daha yüksek oranda periprosedürel hasar görülmektedir. Ayrıca suboptimal stent yerleştirilmesi ve uzun stent boyu periprosedürel miyokardiyal hasar riskini arttıran diğer faktörlerdir.

2.4.5. Periprosedürel hasarı engellemede kullanılan tedaviler

Periprosedürel hasarı engelleme için kullanılan tedaviler üç alt gruba ayrılabilir (Şekil2)(19).

- 1) Yan dal oklüzyonunu engelleme stratejileri
- 2) Distal embolizasyon ve mikrovasküler düzeyde koagülasyonu önleme stratejileri
- 3) Periprosedürel hasara karşı miyokard koruma stratejileri

2.4.5.1. Yan dal oklüzyonunu engelleme stratejileri

Bifurkasyon lezyonları tedavi etmesi zor olan lezyonlardır. İlaç kaplı stentlerin kullanılması, ana dal ve yan dalın her ikisinde stentlenmesi, crush yada culotte teknikleri gibi farklı tekniklerin kullanılması işlem başarısını arttırmıştır. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda periprosedürel hasar ve uzun dönemde restenoz gelişimi açısından fayda görülmemiştir. BBC ONE çalışmasında kompleks stent stratejileri uygulanan hastalarda daha fazla periprosedürel MI izlenmiştir (60).

2.4.5.2. Distal embolizasyon ve mikrovasküler düzeyde koagülasyonu önleme stratejileri

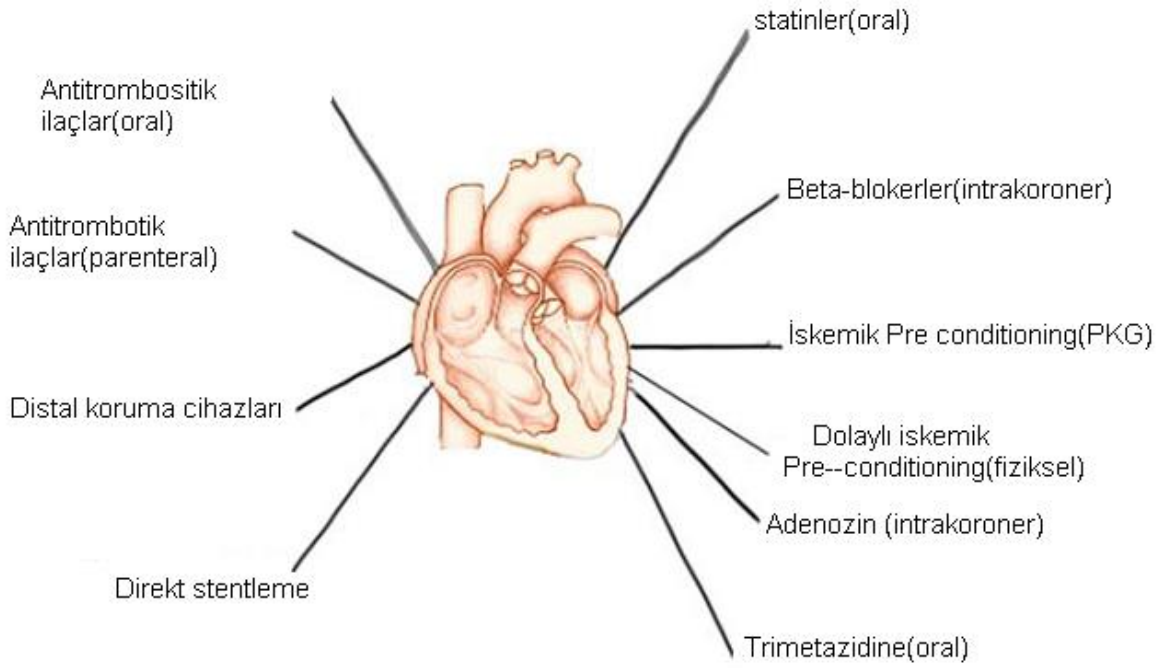
2.4.5.2.1 Antiplatelet ve antitrombotik ilaçlar

Trombosit aktivasyonu periprosedürel miyokart hasarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Antiplatelet ve antitrombotikler koroner girişimler sırasında oluşan prokoagülan ortama karşı önleyici olarak kullanılırlar. Bu ajanların kullanımı ile miyokardiyal hasar minimale indirilmeye çalışılır.

ŞEKİL 2

DİSTAL EMBOLİZASYONA KARŞI KORUMA STRATEJİLERİ

KARDİYAK KORUMA İÇİN MEVCUT STRATEJİLER



a) Asetil salisilik asit(ASA)

Aspirinin periprosedürel hasara karşı koruyucu olduğu 20 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. PKG öncesinde aspirinin optimum yükleme dozunun ne olduğunu belirten randomize bir çalışma yoktur. Kılavuzlar PKG öncesinde aspirin tedavisi almayan hastalara işlem öncesinde 300-325 mg aspirin yüklenmesini ve uzun dönemde düşük doz aspirin tedavisini önermektedir. PKG hastalarının yaklaşık %24'ünde aspirin direnci veya aspirine yetersiz yanıt olması nedeniyle ek antiplatelet tedavilere ihtiyaç vardır (61-62).

b) ADP (P2Y12) reseptör blokerleri

ADP reseptör blokerleri tienopiridin ve pirimidin yapısındaki maddelerdir. Tienopiridin grubu antiplatelet ajanlar klopidoğrel, tiklopidin, prasugrel'dir. Pirimidin

grubu antiplatelet ajan ise tikagrelordur. Tienopiridinlerin metabolitleri trombositlerin yüzeyinde bulunan ADP (P2Y12) reseptörlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve ADP aracılıklı GP IIb/IIIa reseptör aktivasyonunu ve trombosit agregasyonunu engeller. Tikagrelor ise P2Y12 reseptörlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır.

Klopidogrel güvenilirlik ve tolerebilitesinin daha iyi olması nedeniyle tiklopidinden daha fazla tercih edilmektedir. ARMYDA 2 çalışmasında klopidogrel 600 mg yükleme dozunun 300 mg yükleme dozuna göre daha efektif bir şekilde periprosedürel hasarı azalttığı gösterilmiştir (63). Multivaryant analizlerde işlem öncesi 600 mg klopidogrel uygulamasının periprosedürel MI riskinde yaklaşık olarak %50 risk azalması sağladığı gösterilmiştir (63).

Prasugrel ve tikagrelor yeni ADP reseptör blokerleridir. Bu ilaçların akut koroner sendrom tedavisindeki etkinliğinin klopidogrelle üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak periprosedürel miyokart hasarını önleme açısından etkileri henüz test edilmemiştir.

c) GPIIb/IIIa inhibitörleri

Trombositler spesifik membran glikoproteinleri ile kolajen ve von willebrand faktöre bağlanarak aktif hale geçerler. Trombosit yüzeyindeki GP IIb/IIIa reseptörleri fibrinojen aracılığı ile platelet agregasyonunu sağlamaktadır. Klinik kullanımda üç intravenöz GP IIb/IIIa inhibitörü vardır. Bunlar absiksimab, tirofiban ve eptifibatiddir. PKG sırasında GP IIb/IIIa inhibitörlerinin potansiyel yararlarını değerlendiren plasebo karşılaştırmalı çok sayıda çalışma mevcuttur. 23941 hastayı içeren 21 randomize, plasebo kontrollü GP IIb/IIIa inhibitörü çalışmasının metaanalizinde GP IIb/IIIa tedavinin PKG sonrası MI insidansını azalttığı görülmüştür (64).

14644 hastayı içeren sekiz randomize kontrollü çalışmada absiksimab ile tirofiban ve eptifibatid karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların metaanalizinde absiksimab ile

periprosedürel MI insidansına azalma olduğu saptanmış olmakla birlikte tirofiban ve eptifibatid ile aynı etki görülmemiştir (65). GP IIb/IIIa inhibitörleri ile kanama komplikasyonlarında artış olması; ADP reseptör blokerleri ve bivaluridin kullanımının artması PKG sırasında GP IIb/IIIa kullanımını azaltmıştır.

d) Antitrombotikler

Unfraksiyone heparin, LMWH, fondaparinux ve bivaluridin PKG sırasında kullanılan antitrombotik ajanlardır. PKG işlemlerinin tamamında antitrombotik ajanların kullanımı nedeniyle bu ajanların elektif PKG uygulanan hastalarda periprosedürel hasara etkisini plasebo ile karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur.

2.4.5.2.2. Koruma cihazları

a) Distal koruma cihazları

Şu anda filtre ve aspirasyon kateteri olmak üzere iki emboli koruma cihazı bulunmaktadır. Filtre kullanılarak yapılan distal korumanın SVG girişimlerinde yararlı olduğu gözükmemektedir. Fakat nativ koroner arter girişimlerinde rutin kullanımı önerilmemektedir. SAFER çalışmasında, SVG girişimlerinde embolik koruma cihazlarının GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımından bağımsız olarak 30 günlük majör istenmeyen olay insidansında %42'lik rölatif risk azalması ile birlikte işlem sonrası no reflow fenomeni ve MI gelişiminde anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir (66).

b) Proximal koruma cihazları

SVG müdahalelerinde distal koruma uygulanamadığı zaman proksimal koruma cihazları kullanılabilir. SVG girişimlerinde proksimal ve distal koruma cihazlarının karşılaştırıldığı PROXİMAL çalışmasında, proksimal koruma cihazları distal koruma

cihazlarının periprosedürel hasarı önleme açısından benzer etkiye sahip olduğu saptanmıştır (67).

2.4.5.2.3. Direkt stentleme

Stabil anjina hastalarında direk stentlemenin PTCA sonrası stentlemeye göre mikrovasküler disfonksiyona daha az neden olduğu görülmüştür (68). Nageh ve arkadaşları tarafından yapılan ve 311 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada, koroner lezyonların predilatasyon uygulanmadan direkt stentlenmesi ile işlem sonrası troponin I seviyelerindeki artışın predilatasyon uygulanan gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiştir(69). Predilatasyon sonrası stent ile direkt stent sonuçlarının karşılaştırıldığı bir metaanalizde PKG sonrası erken dönemde MI ve ölüm insidansında anlamlı olmasa da direk stent lehine bir azalma olduğu saptanmıştır(70). Ancak bu konunun açıklığa kavuşması için büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.5.3. Periprosedürel Hasara Karşı Miyokardı Koruma Stratejileri

PKG sırasında koroner akımın devamlılığının sağlanması amacıyla antiagregan ve antikoagülan ajanlar kullanılmaktadır. No-reflow olgularında intrakoroner adenozin, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar koroner akımı arttırmak ve mikrovasküler perfüzyonu iyileştirmek amacıyla kullanılabilir. Yeni geliştirilen bazı farmakolojik ve girişimsel uygulamalar ise miyokardı periprosedürel hasara karşı dirençli hale getirmeyi amaçlamaktadır.

a) Statin

Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra kardiyoproteksiyonda önemli rol oynayan pleotropik etkileri de bulunmaktadır. Bu etkiler endotel fonksiyonlarının iyileştirilmesi, nitrik oksit (NO) sentezinin artırılması, oksidatif stresin azaltılması,

platelet adezyonunun inhibisyonu ve arterosklerotik plak stabilitesinin artırılması olarak sayılabilir. NO kardiyoproteksiyondaki en önemli mediatörlerden biridir.

PKG öncesi atorvastatin tedavisinin periprosedürel miyokardiyal hasara etkisini değerlendiren NAPLES II⁽⁷¹⁾ ve ARMYDA⁽⁷²⁾ çalışmalarında, elektif PKG öncesi atorvastatin tedavisinin periprosedürel MI sıklığını azalttığı gösterilmiştir. AKS'li hastalarda işlem öncesi uygulanan atorvastatin ve rosuvastatin tedavilerinin her ikisinde periprosedürel MI gelişimi riskini azalttığı saptanmıştır (73-74). ARMYDA RECAPTURE çalışması kronik statin tedavisi altında olan PKG hastalarında atorvastatinin işlem öncesi tekrar yükleme şeklinde uygulandığı bir çalışmadır. Bu çalışma işlem öncesinde kronik statin tedavisi altında olan 383 hastayı içermektedir (%53'ü stabil anjina ve %47'si NSTEMI hastası). Çalışma sonucunda atorvastatinin işlem öncesi tekrar yüklendiği NSTEMI grubunda periprosedürel CK MB ve troponin I artışının daha az olduğu saptanmıştır. Ancak aynı etki stabil anjina hastalarında görülmemiştir(75). İşlem öncesinde statin tedavisi uygulanan 4751 hastayı içeren 9 çalışmanın metaanalizinde, statin tedavisinin periprosedürel hasara karşı koruyucu etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (hasar; %9'a karşı %17.5; $p<0.001$) (76).

b) Beta Bloker

PTCA öncesi intrakoroner propranolol uygulamasının periprosedürel kardiyak enzim artışını (CK MB, Troponin T) azalttığı gösterilmiştir (77). İntrakoroner propranolol ile eptifibatid kombinasyonunun periprosedürel hasarı önleme açısından sinerjistik etki gösterdiği tespit edilmiştir (78). Beta bloker tedavinin periprosedürel hasarı önlemedeki etkisi, miyokart oksijen tüketimini azaltması ve iskemik dokuda endokardial / epikardial perfüzyon oranını azaltması ile açıklanmaktadır.

c) Adenozin

Adenozin doğal olarak oluşan ve yarı ömrü 10 sn den daha kısa olan bir nükleotiddir. PKG sırasında intravenöz veya intrakoroner yoldan kullanılan adenozin hiperemi oluşturarak CFR ve FFR ölçümünde kullanılır. PKG öncesi uygulanan adenozin tedavisi miyokardiyal önkoşullanma oluşturarak periprosedürel hasarı engellemektedir. Adenozin ile yapılan küçük çaplı PTCA ve elektif PKG çalışmalarında işlem öncesi uygulanan adenozinin periprosedürel hasarı azalttığı gösterilmiştir (79-80). Ancak bu etkinin daha büyük çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.

d) Trimetazidin

Trimetazidin koronerler üzerinde vasodilatatör etkileri olan piperazin derivativesi antianjinal bir ilaçtır. Trimetazidin tarafından sağlanan kardiyoproteksiyon mekanizması mitokondriyal homeostazın ve miyokardiyal önkoşullanmanın modülasyonu ile açıklanmaktadır. Plasebo kontrollü bir çalışmada PKG öncesi uygulanan yüksek doz trimetazidin yüklemesinin periprosedürel troponin I artışını azalttığı gösterilmiştir (81).

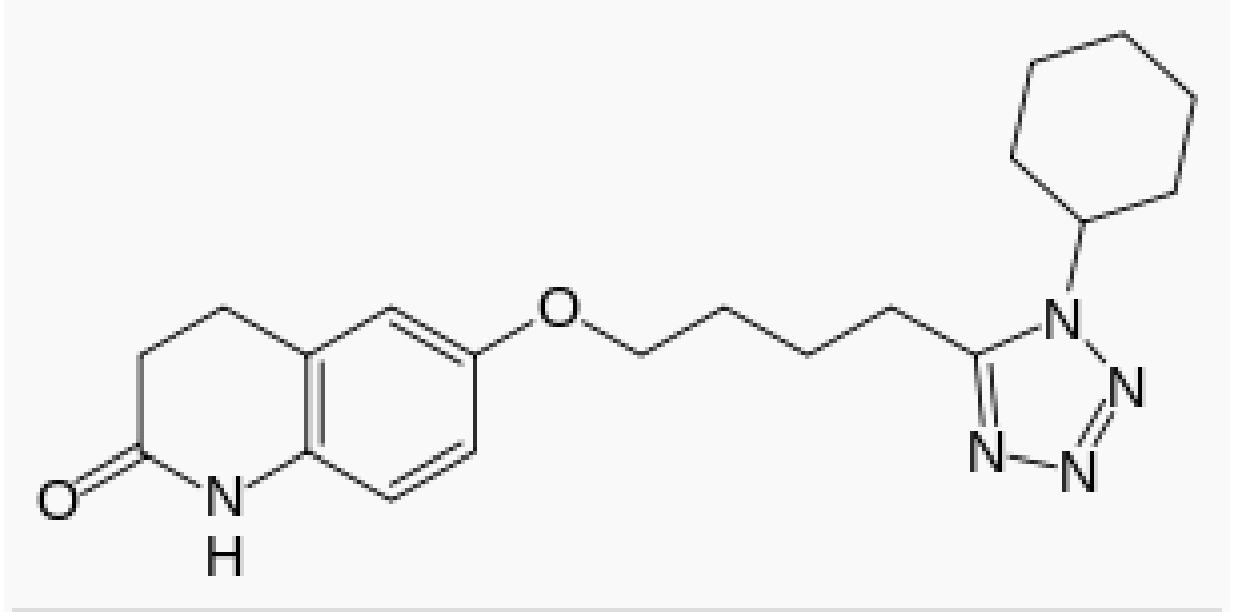
2.4.5.4.Periprosedürel miyokart hasarının önlenmesinde yeni tedavi alternatifleri

a) Yeni farmakolojik ajanlar

Güvenlik profili daha iyi olan yeni güçlü antiplatelet ve antitrombotik ajanların periprosedürel MI gelişimini önlemede etkili olacağı düşünülmektedir. Bu yeni ilaçlar prasugrel, tikagrelor, kangrelor ve direkt trombin inhibitörü bivaluridindir. Siklosporine A miyokart hücrelerindeki mitokondriyal fonksiyonların korunması açısından umut

veren yeni bir kardiyoprotektif ajandır. Primer PKG hastalarında reperfüzyon hasarını azaltmada siklosporinin etkili olduğu Ovize ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(82).

b) Silostazol



Şekil 3, 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butoxy]- 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinone

Silostazol quinolinone derivesi bir maddedir. Silostazol'ün 200 mg lık yükleme dozu sonrası etkisi 0.5 saatte başlamakta ve 1-3. saattler arasında maksimuma ulaşmaktadır (83). Plazmada yüksek oranda proteine bağlanır. Eliminasyonu büyük ölçüde karaciğer (% 74) ve daha az oranda ise böbrekler (% 20) tarafından sağlanır. Silostazol'ün eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10.5 saattir. Metabolizması sitokrom P (CYP) 3A4 ve CYP2C19 üzerinden gerçekleştirilir. Farmakokinetiği yaş veya cinsiyet ile değişmez. Silostazol'ün iki metaboliti vardır; dehidro-silostazol ve 4-trans-hidroksi-silostazol, her ikisi de benzer yarı ömre sahiptir. Dehidro metaboliti, ana moleküle göre 4-7 kat daha fazla antiagregan etki göstermekteyken, 4-trans-hidroksi metaboliti ise 1/5'i kadar antiagregan etkiye sahiptir. Silostazolün platelet agregasyonunu geri

dönüşümlü olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Silostazolün etkisi 12 saat kadar sürmekte ve silostazol kesildiğinde agregasyon etkisinin geriye dönmesi rebound hiperagregasyon olmadan 48-96 saatte gerçekleşmektedir.

Silostazol etkisini hücre içi siklik AMP'nin parçalanmasını sağlayan fosfodiesteraz III enzimini inhibe ederek gösterir. Silostazolün vazodilatatör, antiagregan, antitrombotik ve düz kas hücreleri üzerine antiproliferatif etkileri vardır (Şekil 4)(84). Antiagregan etkisi siklik AMP tarafından tromboksan A₂'nin inaktivasyonu ile, antitrombotik etkisi endotel kökenli prostosiklinin salınımının artması ile, vazodilatatör etkisi ise endotel tarafından NO salınımının indüklenmesi ile gerçekleşmektedir.

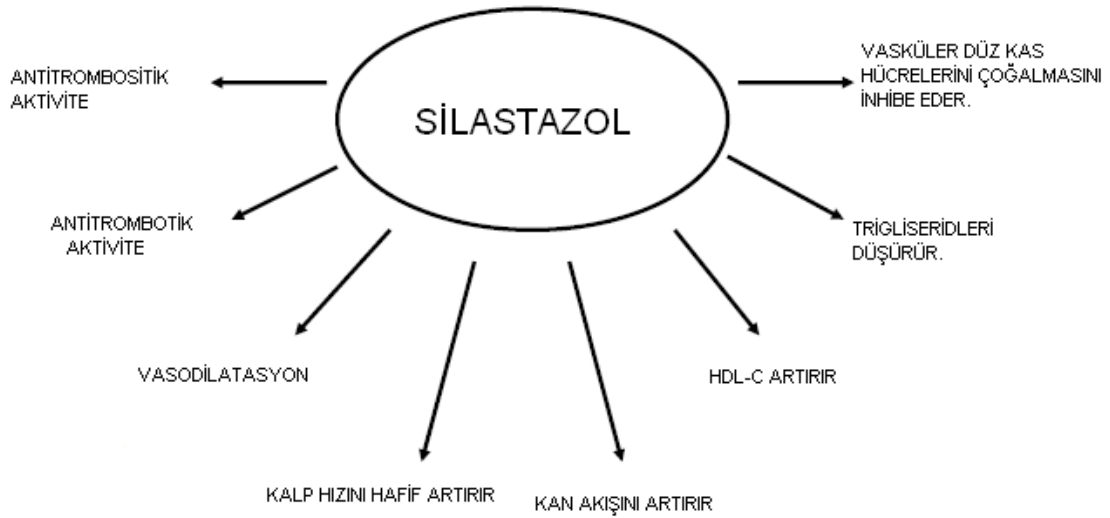
Silostazol ile yapılan çalışmalarda arterosklerozun ilerlemesini önlemede yararlı olduğunun gösterilmesi, intimal hiperplaziyi engelleyerek restenoza önlemesi ilacın antiproliferatif etkinliğini göstermektedir. Yine aterosklerozun ilerlemesi açısından koruyucu etkiler silostazolün lipid parametreleri üzerine olan etkileri ile de açıklanmaktadır. Silostazolün trigliseridlerde %15 oranında düşüş, HDL kolesterolde %10 oranında artış, apolipoprotein A1'de % 5.7 oranında düşüş, apolipoprotein B'de azalmaya doğru bir eğilim (%3) gösterdiği, LDL kolesterol ve lipoprotein (a) konsantrasyonlarını etkilenmediği saptanmıştır (85).

PKG sonrasında oluşan periprosedürel hasar mekanizmaları değerlendirildiğinde, trombotik olayların etkili olduğu görülmektedir. Silostazol de antitrombotik etkileri ile bu aşamada hasar açısından koruyucu etkilere sahip olabilir. Yapılan çalışmalarda silostazol asetil salisilik asit(ASA) ve klopidoğrel tedavisine eklenerek üçlü tedavi şeklinde uygulanmış ve üçlü tedavinin majör kardiyak olay gelişimini engellediği gösterilmiştir (85,86). Bu çalışmalarda üçlü tedavi rejimi ile ikili tedavi rejimi arasında yan etkiler açısından fark olmadığı görülmüştür (86,87).

Hücre düzeyindeki miyokardiyal hasarın nedenlerinden biri iskemi nedeni ile artan hücre içi Ca^{+2} düzeyleridir (88). Silostazol intrasellüler Ca^{+2} düzeylerini azaltarak miyokardiyal hücre ölümünü engelleyebilmektedir. Bu etkilerinden dolayı periprosedürel miyokardiyal hasarın önlenmesinde silostazol kullanılabilecek ajanlardan biridir. Ancak bu konuda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.

Silostazolün kullanımını kısıtlayan bazı durumlar vardır. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatin klerensi < 25 ml/dk), orta ve ileri düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, semptomatik konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, gebelikte, kanama eğilimi olan hastalarda (aktif ülseri olanlar, son 6 ayda hemorajik inme geçirmiş olanlar, ilerleyici diyabetik retinopatisi olanlar, kontrol altında olmayan hipertansiyon hastaları), ventriküler taşikardi öyküsü olan hastalarda, yeterli tedavi edilmemiş ventriküler fibrilasyon veya multifokal ventriküler ektopik atımda ve QT mesafesi uzamış hastalarda kullanımı sakıncalıdır. Yan etkileri sıklıkla baş ağrısı, baş dönmesi, ekimoz, ödem, palpasyon, aritmi, rinit, diare, bulantı, kusma, karın ağrısı ve kaşıntı olarak sayılabilir. Ancak bu istenmeyen etkiler sık görülmemektedir.

SİLASTAZOL FARMAKOLOJİK ETKİLERİ



ŞEKİL 4

c) Non farmakolojik girişimler

1) İskemik ve dolaylı iskemik ön koşullanma (RIPC)

Gerçekte kısa miyokardiyal iskemik periyodlar daha uzun sürecek bir iskemik periyodun neden olacağı nekrotik hasarı belirgin olarak azaltır. Bu iskemik önkoşullanma olarak bilinir ve iskemiye takiben gelişen miyokart nekrozuna karşı en güçlü endojen koruma mekanizmasıdır(89-90). İskemik önkoşullanma aynı zamanda kalbi postiskemik disfonksiyona, ventriküler aritmilere ve refrakter tromboza karşı da korur (91-92). Kısa süreli iskemi sırasında ATP yıkımı ile ortaya çıkan adenozinin, adenozin A1 ve olasılıkla A3 reseptörlerine etki ederek kompleks bir sinyal zinciri ile erken önkoşullanmayı başlattığı düşünülmektedir(93).

PTCA sırasında intrakoronar balonun şişirilmesi ile miyokardiyal iskemi sonucu gelişen anjina pektoris benzer göğüs ağrısı oluşur. Laskey iskemik önkoşullanma etkisi üzerinde yapmış olduğu çalışmada (5 dk lık aralıklarla 90 sn balon şişirmesi ile) CK yüksekliğinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma bildirmiştir (94). Tekrarlanan balon şişirmelerinden sonra ilk şişmeye oranla daha az göğüs ağrısı, daha az ST yükselmesi ve daha az laktat üretiminin olduğu gösterilmiştir (95,96,97).

Isınma (Warm-up) fenomeni; bir anjina epizodunu takiben dinlenme periyodu ardından hastaların göğüs ağrısı hissetmeden daha uzun süre egzersiz yapabilmesi olarak bilinir ve bu klinik durum miyokardiyal önkoşullanmaya diğer bir örnektir. Preinfarkt anjina; MI öncesi gelişen göğüs ağrısının da doğal olarak oluşan bir iskemik önkoşullanma olduğu ve miyokardiyal nekroz gelişimini azalttığı saptanmıştır (98,99,100).

Şaşırtıcı olarak benzer seviyelerde kısa süreli öldürücü olmayan iskemi ve reperfüzyon episodlarının başka bir dokuya uygulanmasının da kalpte önkoşullanma oluşturulabildiği gösterilmiştir. Bundan dolayı bu olay "dolaylı iskemik ön koşullanma (RPIC)" olarak adlandırılır.

Elektif PKG uygulanacak hastalarda tansiyon manşonu ile koldan yapılan RİPC'nin periprosedürel hasara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. 242 hastayı içeren çalışmada kola sarılan tansiyon manşonu 5'er dakikalık periyotlarda 3 kez 200 mmHg'nın üzerinde olacak şekilde şişirilmiş ve RİPC sağlanmıştır. Kardiyak enzimler açısından yapılan kontrolde RİPC uygulanan hasta grubunda troponin I değerlerindeki artışın daha az olduğu saptanmıştır (101). RİPC invazif olmayan, basit, düşük maliyetli ve yan etki görülmeyen bir yöntemdir.

3. METOD

3.1. Hasta seçimi

Bu randomize, prospektif, çift kör, tek merkezli çalışmada koroner anjiyografi yapılan ve elektif PKG kararı verilen hastalar değerlendirildi. Çalışmamızda 172 hasta incelemeye alındı. Hasta seçim kriterleri; 18-80 yaş arasında, native koroner arterde $\geq 70\%$ darlık olan, görünür trombüsü olmayan, elektif PKG planlanan çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş hastalar. Hastalar Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanan protokole göre bilgilendirilmiş yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri; ASA, klopidoğrel, silostazol, rosuvastatin alerjisi olan hastalar, primer PKG uygulanan hastalar, akut koroner sendrom hastaları, son 2 hafta içinde MI geçirmiş hastalar, CK-MB veya Tn I değeri yüksek hastalar (işlem öncesi), warfarin kullanan hastalar, kanama diyatezi olan yada kanama açısından yüksek riskli hastalar.

3.2. Çalışma dizaynı

2010 – 2012 yılları arasında çalışma kriterlerine uyan 172 hasta çalışmaya alındı ve randomize olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların randomizasyonu bilgisayar programı aracılığı ile otomatik olarak yapıldı. İşlem öncesi çalışmaya alınan 86 hastaya 200mg silostazol, 600 mg klopidoğrel, 40 mg rosuvastatin ve diğer 86 hastalık gruba ise 600mg klopidoğrel ile 40 mg rosuvastatin verildi. Hastalara verilen tablet sayısının eşit olması için silostazol grubunda rosuvastatin 40 mg tek tablet, rosuvastatin grubunda ise 2 adet 10 mg ve 1 adet 20 mg olacak şekilde verildi. Hastaların anamnezleri, fizik

muayeneleri, 12-lead EKG'leri, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi bulguları, eşlik eden sistemik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi. Hastaların kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah kliniğe yatırıldıktan sonra, antekübital venden alındı. Kan biyokimyası ve hemogramları değerlendirildi. Serum total kolesterol (T.Kol), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), üre, kreatinin, kan şekeri, elektrolitler (Na, K, Cl) ölçüldü.

Hiperlipidemi, LDL değerinin >100 mg/dl olması veya lipit düşürücü ilaç kullanımı olarak kabul edildi. Oral antidiyabetik veya insülin kullanan ya da iki kez ölçülen açlık kan şekeri değeri 126 mg/dl ve üzerinde olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

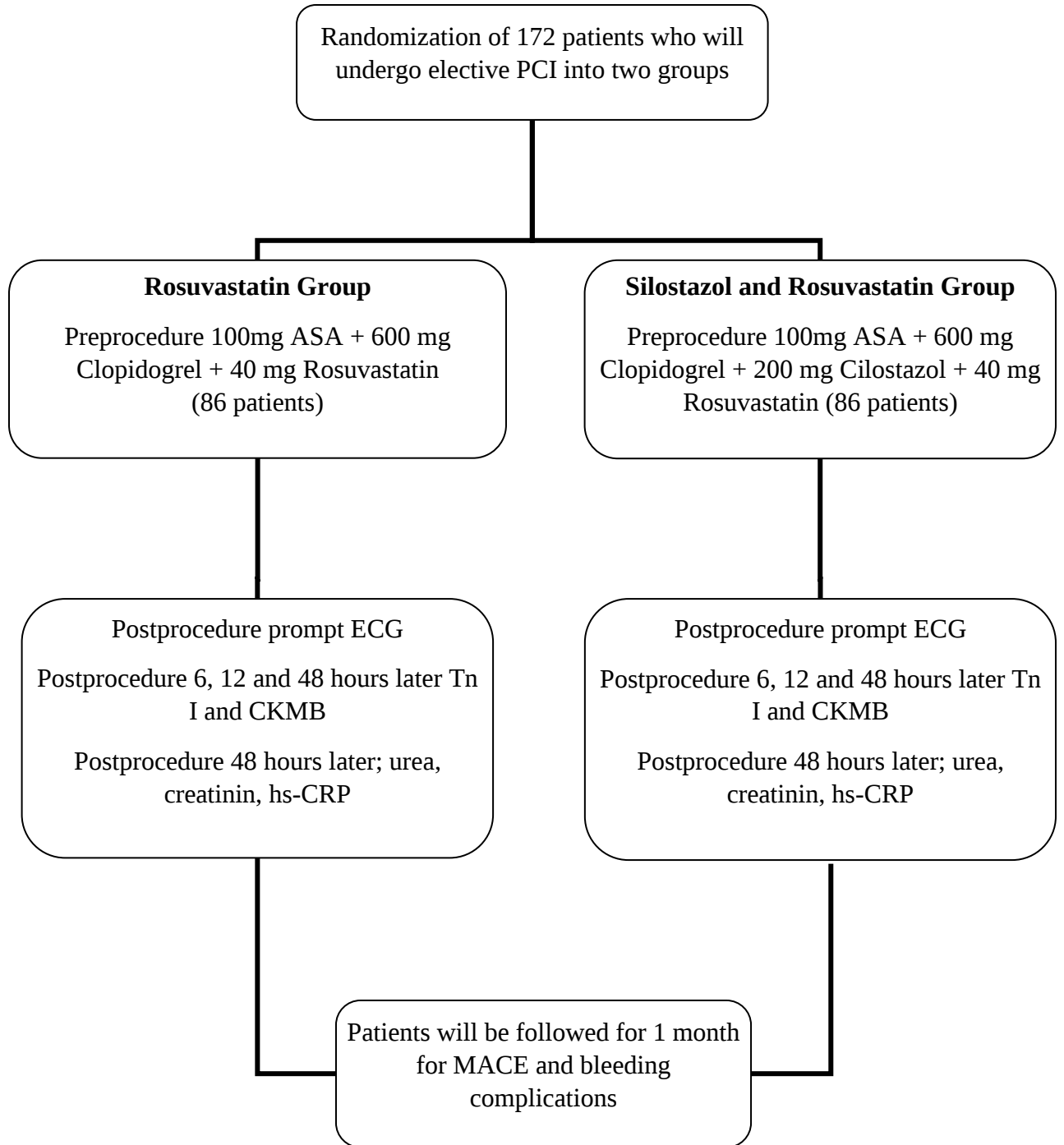
Hastaların kan basıncı ölçüldü. Sistolik kan basıncı (SKB) $\geq$ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) $\geq$ 90 mmHg'dan yüksek olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksleri (VKİ); vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğunun karesi (m²) formülüne göre hesaplandı. Hastaların glomerüler filtrasyon hızları (GFR) hesaplandı. GFR hesaplamasında Cockcroft-Gault formülü kullanıldı.

Cockcroft-Gault formülü: Kreatin klerensi (ml/dk) =

$$(140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı(kg)} / \text{kreatinin(mg/dl)} \times 72 [\times 0,85 (\text{kadınlar için})]$$

Şekil 5: Çalışma Tasarımı



3.3. Medikal tedavi

Farmakolojik tedaviler (beta bloker, nitrat, kalsiyum kanal blokeri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokörü, oral antidiyabetik vb.) hastanın klinik ihtiyacına göre belirlendi. İşlem sırasında ve sonrasında GP 2b3a

kullanımı operatöre bırakıldı. Klopidoğrel tedavisi işlem sonrası 75mg/gün, aspirin tedavisi ise 100 mg/gün olarak devam edildi.

3.4. Perkütan koroner girişim ve anjiyografik analiz

Hastalar PKG için kateter laboratuvarına alındı. İşlem 6F veya 7F femoral kateterle uygulandı. Stent uygulanacak lezyon işlem öncesi standart anjiyografik teknik ile görüntülendi. Sorumlu arterdeki darlık 0.014 inç, kılavuz telle geçildi. Gerekli durumlarda balon anjiyoplastiyi takiben veya direkt olarak koroner stent uygulandı. Koroner stent sonrası damar tekrar görüntülendi ve %30'dan az rezidüel darlık olması, TIMI 3 akım sağlanması durumunda işlem başarılı olarak kabul edildi. Kantitatif koroner anjiyografik ölçümler ACOM PC Lite versiyon 2.0 (Siemens, München, Germany) programı ile yapıldı. Anjiyografik lezyonların sınıflandırılması, modifiye AHA/ACC (American Heart Association/ American College of Cardiology) kriterlerine ve SYNTAX skoruna göre yapıldı.

PKG esnasında damar ve stent çapı, lezyon tipi ve uzunluğu, stent tipi, stent şişirme basıncı, uygulanmışsa predilatasyon işlemi kaydedildi.

3.5.Takip

İşlem sonrası hastaların ACT değerleri kontrol edildi ve ACT değeri <150 s olan hastaların femoral kateterleri çekildi. ACT değeri > 150 s olan hastaların ACT değerleri 5-6 saat sonra tekrar kontrol edildi. Uygun olan hastaların femoral kateterleri çekildi. Kateter çekimi sonrası hiçbir hastada kapama cihazı kullanılmadı. Hastaların işlem öncesi, işlemden hemen sonra ve taburculuk öncesi elektrokardiyografik analizleri yapıldı. Serum kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-miyokardiyal bant (CK-MB) ve troponin I değerleri işlem öncesinde ve işlemden sonra 6. ve 12. saatlerde kontrol edildi. Serum

hs CRP değerleri işlem öncesinde ve 48 saat sonrasında kontrol edildi. Tüm hastaların birinci ayda kontrolleri yapıldı.

3.6. Klinik sonuçlar ve sonlanım noktaları

İşlem başarısı; anjiyografik olarak koroner darlığın stent implantasyonu sonrası %30'un altına inmesi, TIMI 3 akımın sağlanması ve işlem sırasında mekanik komplikasyonların (diseksiyon, ani koroner tıkanma, no-reflow fenomeni, intrakoroner trombus) görülmemesi olarak tanımlandı. No-reflow fenomeni epikardiyal koroner arterde açıklığın tam olarak sağlanmasına rağmen TIMI 3 koroner akımın sağlanamaması olarak tanımlandı.

Birincil sonlanım noktası

Elektif PKG uygulanan hastalara yüksek doz silostazol ve rosuvastatin tedavisinin periprosedürel miyokardiyal hasara etkisinin değerlendirilmesi.

ikincil sonlanım noktası

Elektif PKG uygulanan hastalarda silostazol ve rosuvastatin tedavisinin; işlem öncesi statin tedavisi altında olan ve olmayan hastalarda periprosedürel miyokardiyal hasara etkisinin değerlendirilmesi, kanama komplikasyonu açısından etkisinin değerlendirilmesi.

Periprosedürel hasar; işlem sonrası 48 saat içinde Tn-I veya CK-MB değerlerinde normalin st sınırına göre herhangi bir artış olarak tanımlandı. Periprosedürel MI, işlem sonrası 48 saat içinde Tn-I veya CK-MB değerlerinde normalin st sınırının 5 katından fazla artış olması olarak tanımlandı.

MACE; kardiyovasküler nedenli ölüm, akut miyokart infarktüsü, 30 gün içerisinde tekrarlayan hedef damar revaskülarizasyonu olarak tanımlandı. Kanama

komplasyonları, TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) alışmasındaki kriterlere göre sınıflandırıldı (102).

TIMI kriterleri:

a- Majör kanama kriterleri:

İntrakraniyal kanama, hemoglobin düzeyinde ≥ 5 gr/dl düşmeye neden olan klinik kanama (ya da hematokritte 15'ten fazla olan düşme ya da hematokritte 10-15 arasında düşmeye neden olan klinik kanama)

b- Minör kanama kriterleri:

Hemoglobin düzeyinde ≥ 3 gr/dl (ya da hematokrit düzeyinde 10'dan az düşme) düşmeye neden olan klinik kanama ya da ≥ 4 gr/dl (ya da hematokrit düzeyinde 10-15 arasında düşme) klinik olmayan kanama. (Klinik kanama; geniş hematom, gastrointestinal kan kaybı ya da retroperitoneal kanama gelişimi)

3.7. istatistiksel analiz

Birincil son nokta açısından %10 toleransla, alfa:%5, beta:%20 ve çalışmanın gücü %80 olacak şekilde yapılan hesaplamada her grup için 86 hastanın yeterli olduğu görüldü (103). Olguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 10.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren değişkenlerde Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Periprosedürel iskemi prediktörlerinin saptanması için parametreler tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve bu değerlendirme sonucunda $p \leq 0.2$ saptanan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan ve iki gruba randomize edilen 172 hastanın klinik özellikleri incelendiğinde; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, GFR, ejeksiyon fraksiyonu, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kullanılan ilaçlar açısından fark görülmedi. Koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından yapılan değerlendirmede sigara kullanımının silostazol grubunda daha fazla olduğu saptandı (tablo 5). Grupların hemogram değerleri ve biyokimyasal parametreleri arasında anlamlı fark izlenmedi (tablo 5).

Tablo 5: Grupların demografik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Silastazol ve rosuvastatin grubu	Rosuvastatin grubu	P değeri
Yaş (yıl)	58,86±10,68	60,06±9,8	0,44
Cinsiyet	Erkek, n(%) Kadın, n(%)	62 (72,1) 24 (27,9)	0,37
Diabetes mellitus, n(%)	15(17.4)	24(27)	0,10
Hipertansiyon, n(%)	52(60.4)	53(61.6)	0,87
Hiperlipidemi, n(%)	35 (40,7)	40 (46,5)	0,44
Sigara, n(%)	56(%65.1)	37(%43)	0,004
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	52,41±9,2	50,72±11,53	0,28
Sistolik kan basıncı (mmhg)	125,37±16,90	120,03±21,88	0,07
Diastolik kanbasıncı (mmhg)	76,39±15,16	73,63±12,76	0,20
Kalp hızı(atım/dakika)	71,18±11,47	70,31±13,38	0,64

Glikoz(mg/dl)	120.12±53,00	128,39±48,68	0,28
Beyaz küre sayısı(×10 ³)	8,33±2,4	7,97±1,72	0,25
Hemoglobin (gr/dl)	13,21±1,94	12,86±1,79	0,22
Trombosit sayısı (×10 ³)	239,43±59,63	279,74±306,26	0,23
Kreatin (mg/dl)	0,8±0,7	0,9±0,9	0,45
LDL (mg/dl)	112,50±36	107,47±45,58	0,42
HDL (mg/dl)	39,54±9,37	38,90±8,92	0,64
İLAÇLAR			
ASA,n(%)	86(100)	86(100)	1,0
Klopidogrel, n(%)	32(37.2)	32(37.2)	1,0
Beta bloker, n(%)	77(%89.5)	70(%81.3)	0,13
KKB, n(%)	10(%11.6)	7(%8.1)	0,44
ACEİ, n(%)	54(%62.7)	59(%68.6)	0,42
ARB, n(%)	14(%16.2)	10(%11.6)	0,37
STATİN, n(%)	33(%38.3)	36(%41.8)	0,64
OAD, n(%)	8(%9.3)	16(%18.6)	0,07
PPI, n(%)	28(%32.5)	27(%31.3)	0,87

LDL:düşük dansiteli lipoprotein HDL:yüksek dansiteli lipoprotein ASA:asetil salisilik asit
ACEİ:anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ARB:anjiyotensin reseptör blokörü n:hasta
UFH:unfraksiyone heparin KKB:kalsiyum kanal blokörü PPI:proton pompa inhibitörü

İki grup arasında lezyonlu damar sayısı, lezyon tipi, lezyon özellikleri (SYNTAX skoru), lezyon başına uygulanan stent sayısı ve PKG özellikleri açısından farklılık gözlenmedi. Kantitatif koroner anjiyografik analiz verileri iki grup arasında benzer bulundu (tablo 6). Her iki grupta GP2b3a inhibitörü kullanılmadı.

Tablo 6: Grupların anjiyografik ve PKG ile ilişkili özelliklerinin karşılaştırılması

	Cilastazol +rosuvastatin grubu	Rosuvastatin grubu	P
Hedef damar n(%)			0,72
LAD	32	32	
CX	24	24	
RCA	18	20	
LAD/CX	8	4	
LAD/RCA	1	3	

RCA/CX	3	2	
LAD/RCA/CX	0	1	
Lezyon tipi, n (%)			
A	4	3	
B1	42	36	
B2	8	15	0,43
C	32	32	
Lezyon uzunluğu, mm(ort±SD)	30,89±35,89	26,91±14,28	0,34
SYNTAX skoru	9,62±4,94	11,11±6,57	0,22
İşlem			
Direkt stent n (%)	52 (60,5)	47 (54,7)	0,44
Ptka +stent n (%)	34 (39,5)	39 (45,3)	
Stent uzunluğu, mm(ort.±SD)			
Stent çapı, mm(ort.±SD)	3,03±0,46	2,8±0,44	0,44
Kullanılan stent sayısı	1,51±0,77	1,4±0,71	0,47
İşlem süresi dk(ort.±SD)	20,16±7,33	20,56±6,93	0,70
Kantitatif Koroner Anjiyografi Analizi			
<i>İşlem öncesi</i>			
RDÇ	3,02±0,47	2,8±0,46	0,13
MLÇ	0,32±0,25	0,34±0,24	0,62
% darlık	89,23±8,38	87,81±9,17	0,30
<i>İşlem sonrası</i>			
RDÇ	3,02±0,47	2,88±0,48	0,11
MLÇ	3,02±0,48	2,87±0,47	0,10
% darlık	0,23±2,15	0,46±3,03	0,56

LAD: sol ön inen arter, CX: sol sirküfleks arter, RCA:sağ koroner arter, RDÇ: referans damar çapı, MLÇ: minimal lümen çapı,SD:standart sapma n:hasta, dk:dakika, PTKA:perkütan transluminal koroner anjiyoplasti

PKG öncesi ve sonrası yapılan biyokimyasal değerlendirmede; hs-CRP, Tn I ve CK-MB değerlerinin her iki grupta da benzer olduğu saptandı. Bir aylık takip sonrası MACE ve kanama komplikasyonları açısından da gruplar arasında fark olmadığı görüldü (tablo 7).

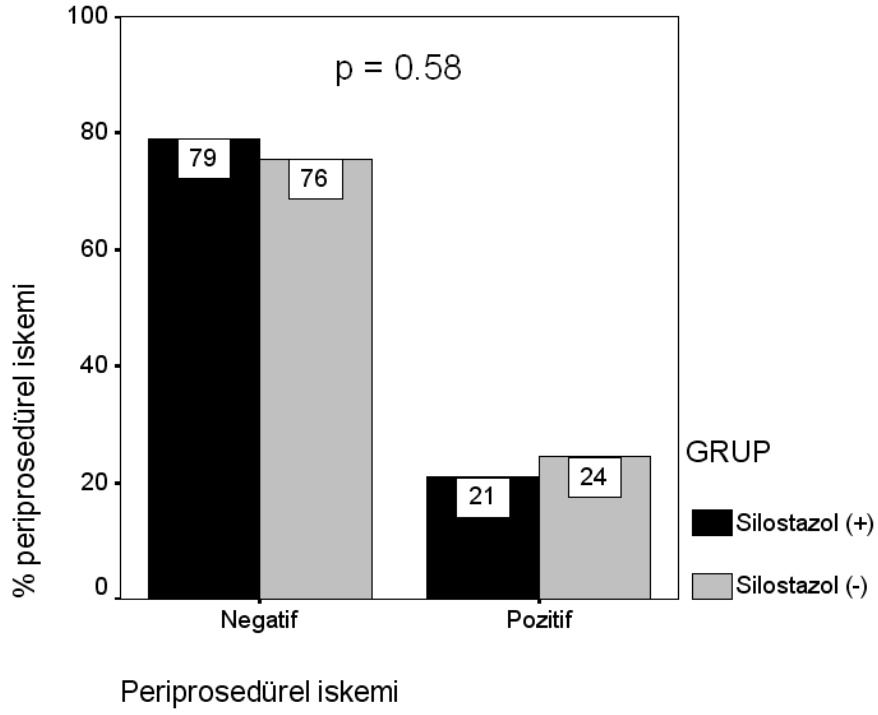
Tablo 7: Gruplar Arası Miyokardiyal Enzimlerin ve İstenmeyen Olayların Değerlendirilmesi.

	Grup 1, N=86 Silostazol + Rosuvastatin	Grup 2, N=86 Rosuvastatin	P değeri
Bazal hs-CRP	9.89±1.12	10.93±1.61	0.54

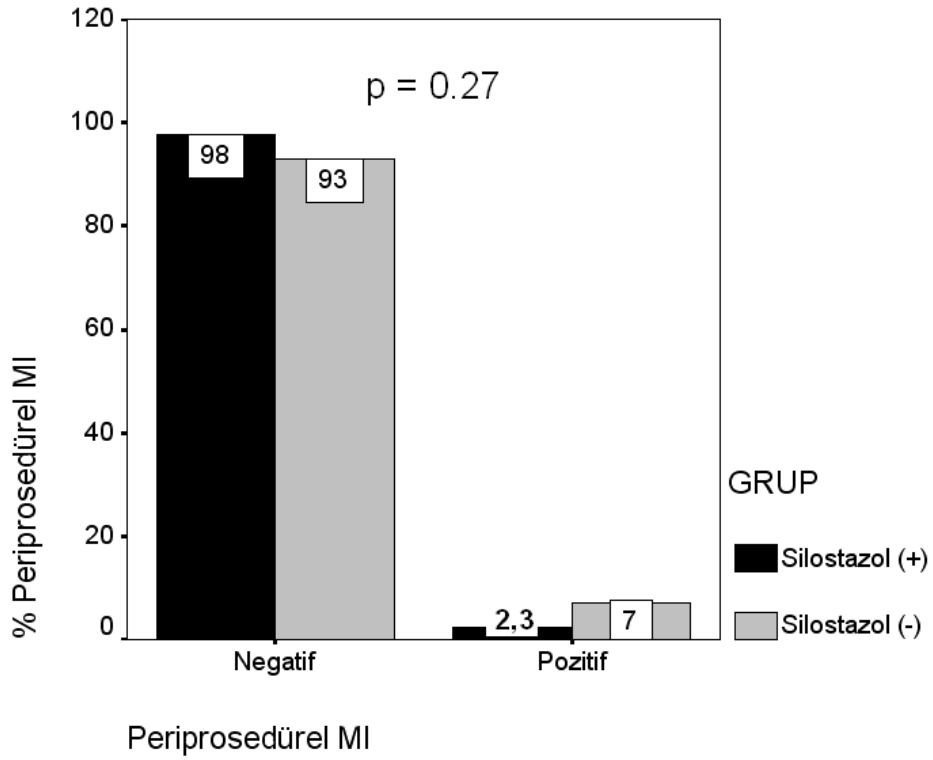
İşlem sonrası hs-CRP	15.16±1.63	15.21±1.49	0.56
Bazal Tn I (ng/ml)	0.023±0.003	0.019±0.004	0.052
İşlem sonrası 6. saat Tn I	0.10±0.02	0.12±0.02	0.41
İşlem sonrası 12. saat Tn I	0.25±0.04	0.36±0.08	0.48
İşlem sonrası 48. saat Tn I	0.25±0.05	0.42±0.09	0.84
Bazal CK-MB (U/L)	16.32±0.78	21.84±3.83	0.77
İşlem sonrası 6. saat CK-MB	14.63±0.76	17.79±2.55	0.97
İşlem sonrası 12. saat CK-MB	16.01±0.79	20.04±2.75	0.71
İşlem sonrası 48. saat CK-MB	13.79±0.85	17.97±2.75	0.46
1. ay MACE n (%)	1 (1.2)	1 (1.2)	1
Majör Kanama n (%)	1 (1.2)	1 (1.2)	1
Minör Kanama n (%)	2 (2.3)	1 (1.2)	0.50

Periprosedürel iskemi açısından yapılan değerlendirmede; periprosedürel iskemi oranının silostazol alan grupta %21, silostazol almayan grupta ise %24 olduğu saptandı (Şekil 6). Periprosedürel MI; silostazol alan hastalarda %2,3 almayan hastalarda ise %7 oranında görüldü (şekil 7). İstatistiksel olarak periprosedürel iskemi ve MI açısından her iki grubun benzer olduğu görüldü.

Şekil 6: Periprosedürel iskemi açısından grupların karşılaştırılması



Şekil 7: Periprosedürel MI açısından grupların karşılaştırılması



Periprosedürel iskemi prediktörlerinin saptanması açısından yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, SYNTAX skorunun periprosedürel iskemi prediktörü olduğu görüldü (OR: 1.10 (%95 GA; 1.03-1.17), p=0.003) (tablo 8).

Tablo 8: Periprosedürel iske miyi ö ngör me aç ısından parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
Değişken	OR (%95 GA)	Pdeğeri	OR (%95 GA)	Pdeğeri
Yaş	1.01 (0.98 – 1.05)	0.32		
Dibetes Mellitus	1.44 (0.58 -3.59)	0.42		
Hiperkolesterolemi	1.74 (0.82 – 3.68)	0.14	1.46 (0.66 – 3.22)	0.34
Sigara	1.48 (0.71 – 3.07)	0.28		
Statin kullanım hikayesi	0.68 (0.32 – 1.45)	0.32		
PKG hikayesi	1.86 (0.83 – 4.13)	0.12	1.61 (0.70 – 3.72)	0.25
PKG öncesi silostazol kullanımı	0.81 (0.40 – 1.67)	0.58		
PTCA+stent veya Direkt stent	1.58 (0.77 – 3.25)	0.20	1.10 (0.50 – 2.41)	0.81
Çokdamara girişim	1.33 (0.48 – 3.66)	0.58		
Tip B2/C lezyon	1.18 (0.57 – 2.42)	0.64		
SYNTAX skoru	1.11 (1.04 – 1.18)	0.001	1.10 (1.03 – 1.17)	0.003
Bazal Hs-CRP	1.01 (0.98 – 1.03)	0.34		

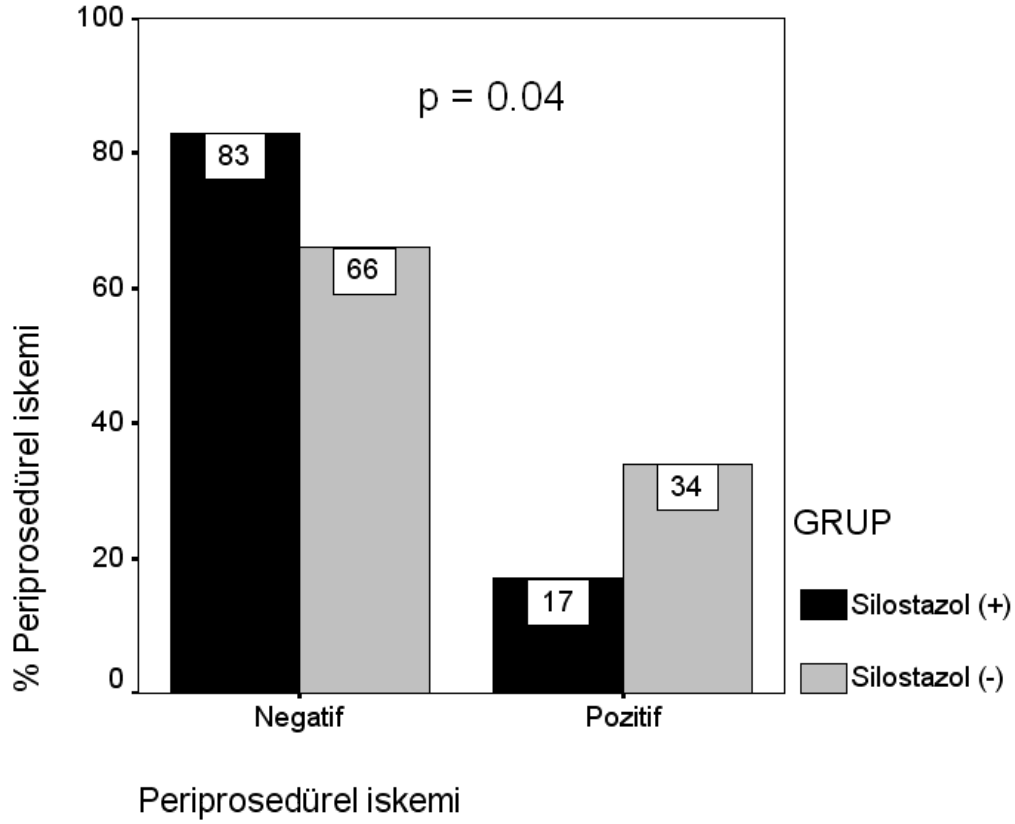
PKG ö ncesinde statin tedavisi altında almayan hasta grubunun periprosedürel hs-CRP, Tn I ve CK-MB verileri incelendiğ inde; silostazol alan hasta grubunun Tn I değ erlerinin iş lem sonrası 6., 12. ve 48. saatte silostazol almayan hasta grubuna

göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (tablo 9). Bu hasta grubunda periprosedürel iskemi açısından yapılan değerlendirmede, periprosedürel iskeminin silostazol alan hastalarda anlamlı şekilde daha düşük oranda olduğu görüldü (silostazol alan hastalar %17, silostazol almayan hastalar %34; $p=0.04$) (şekil 8). Periprosedürel MI silostazol alan hastalarda %1.9, almayan hastalarda ise %10 oranında saptandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (şekil 9).

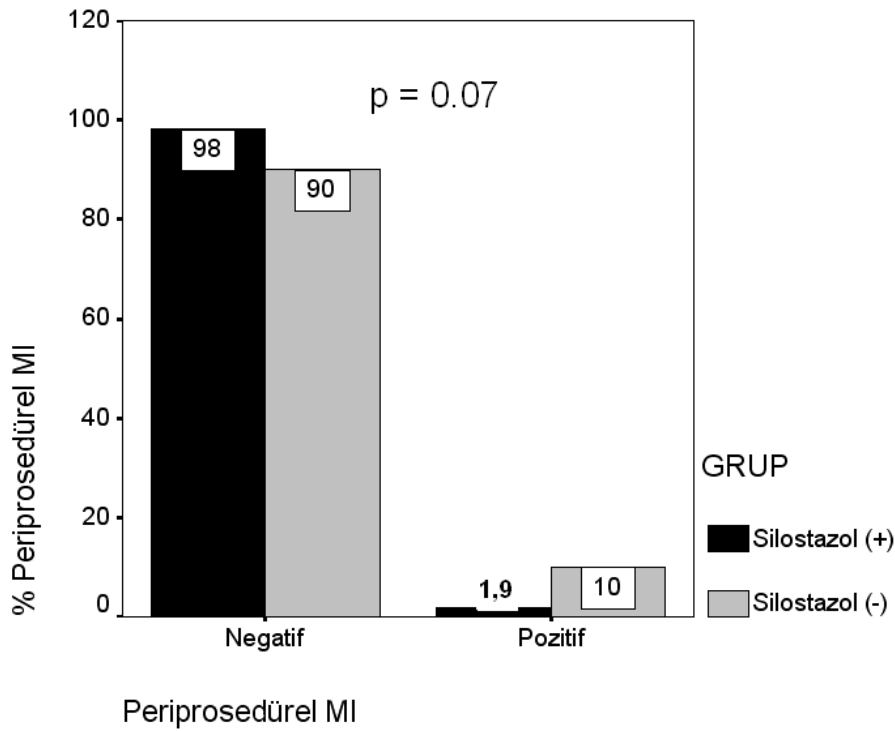
Tablo 9: İşlem Öncesi Statin Tedavisi Altında Olmayan Hastaların Myokardiyal Enzimlerinin Değerlendirilmesi.

	N=53 Silostazol + Rosuvastatin	N=50 Rosuvastatin	P değeri
Bazal hs-CRP	9.60±1.28	11.66±2.25	0.42
İşlem sonrası hs-CRP	15.21±2.19	15.69±2.24	0.87
Bazal Tn I (ng/ml)	0.022±0.004	0.021±0.007	0.98
İşlem sonrası 6. saat Tn I	0.088±0.017	0.16±0.034	0.04
İşlem sonrası 12. saat Tn I	0.20±0.044	0.32±0.044	0.03
İşlem sonrası 48. saat Tn I	0.23±0.053	0.55±0.14	0.03
Bazal CK-MB (U/L)	16.92±1.11	20.54±1.87	0.09
İşlem sonrası 6. saat CK-MB	14.79±1.04	17.14±1.45	0.19
İşlem sonrası 12. saat CK-MB	16.66±1.03	19.54±1.68	0.14
İşlem sonrası 48. saat CK-MB	14.39±1.14	17.14±1.68	0.17

Şekil 8: PKG öncesi statin tedavisi altında olmayan hastaların periprosedürel iskemi açısından karşılaştırılması



Şekil 9: PKG öncesi statin tedavisi altında olmayan hastaların periprosedürel MI açısından karşılaştırılması



5. TARTIşMA

Randomize olarak iki grupta toplam 172 hastanın incelendiği çalışmamızda, elektif PKG öncesinde uygulanan silostazol ve statin kombinasyonunun periprosedürel miyokart hasarını önlemedeki etkinliği değerlendirildi. Periprosedürel iskemi gelişimi açısından prediktörler araştırıldı. Çalışma sonucunda; statin tedavisine eklenen tek yüksek doz silostazolün periprosedürel iskemiye önlemede etkili olmadığı görüldü. Periprosedürel miyokart hasarını SYNTAX skorunun predikte edebileceği saptandı. Alt grup analizinde ise PKG öncesinde statin tedavisi altında olmayan hastalarda silostazol ve statin kombinasyonunun periprosedürel iskemiye önlediği görüldü.

PKG, malzeme dizaynının gelişimi ve operatör deneyiminin artması sonucunda, ciddi komorbid durumu ve zorlu anatomisi olan hastalar gibi daha geniş bir hasta grubunda kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde koroner lezyonların çoğu PKG ile tedavi edilmektedir. Ancak girişimsel tedavi yöntemlerinin koroner arter hastalığı tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaya başlanması, çok sayıda istenmeyen etki ve komplikasyonu beraberinde getirmiştir. Bu istenmeyen olaylardan biri de periprosedürel miyokart iskemisidir.

PKG sonrası miyokart iskemisine neden olan bir çok faktör vardır. Bunlar; işlem ile ilişkili komplikasyonlar (diseksiyon, no reflow gibi), lezyon özellikleri, mikro embolizasyon, arteriyel inflamasyon, antikoagülan ve antiagregan tedavideki yetersizlik olarak sayılabilir (19). Bu parametrelerden modifiye edilebilecek olanlar üzerinde bir çok farklı ajan ile çalışmalar yapılmıştır.

PKG sırasında oluşan plak rüptürü ve endotel hasarı koroner tromboz ve miyokardiyal hasar riskini arttırmaktadır. Yine işlem esnasında gelişen vazospazm ve

mikroemboliler bu risk artışına katkıda bulunmaktadır. Silostazolün ADP, araşidonik asit, kolojen ve adrenalin ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(104-105-106). Ayrıca ASA ve klopidoğrel direnci olan hastalarda silostazolün antikoagulan ve antiagregan etki gösterebildiği saptanmıştır. Yüksek riskli, diyabetik, uzun lezyonlu hastalarda yapılan PKG çalışmalarında silostazolün ASA ve klopidoğrel tedavisine ek olarak fayda sağladığı saptanmıştır (87-107). NO salınımını artırarak vazodilatasyon sağlayan silostazol işlem esnasında oluşan vazospazmı engelleyebilir. Ancak bizim çalışmamızda statin tedavisine eklenen silostazolün periprosedürel hasara karşı koruyucu etki göstermediğini saptadık. Byeong-Keuk Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim sonucumuzu destekler niteliktedir (108). Çalışmamızda silostazolün etkili bulunmaması; çalışma popülasyonumuzun stabil lezyonlara sahip elektif PKG uygulanan hastalardan oluşması ve hastaların yaklaşık üçte ikisinin kronik statin tedavisi altında olması ile açıklanabilir.

Yüksek doz silostazolün akut etkisi antikoagulan, antiagregan ve vazodilatatör etkileridir. Çalışma popülasyonumuza işlem öncesi ASA ve yüksek doz klopidoğrel tedavisi uygulanması yeterli antitrombotik etki oluşturmaktadır. Bu tedaviye silostazol eklenmesi ek fayda sağlamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda benzer şekilde ASA ve klopidoğrel tedavisine antiagregan olarak eklenen GP2b3a tedavisinde faydalı olmadığı sonucuna varılmıştır (109).

Statin tedavisinin periprosedürel iskemiye önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalardaki hasta grupları genelde akut koroner sendrom hastalarından oluşmaktadır (110). Stabil koroner arter hastalarının alındığı çalışmalarda ise işlem öncesi tedavi süreleri genelde 7 gün ve üzerindedir (72). İşlem öncesinde kronik statin tedavisi altında olmayan stabil koroner arter hastalarının değerlendirildiği ARMYDA

alışmasında, işlem öncesi 7 gün süre ile uygulanan atorvastatin tedavisinin periprosedürel miyokart hasarını önlediğı saptanmıştır (72).

Bizim çalışmamızın alt grup analizinde kronik statin tedavisi altında olmayan hasta grubunda silostazol ve statin kombinasyonunun periprosedürel miyokart hasarını önlediğı saptandı. Bu alt grupta silostazolün etkili olması işlem öncesi uygulanan tek yüksek doz statinin periprosedürel hasarı önlemedeki esas etkisi olan pleotropik etkilerin kısa sürede tam olarak ortaya çıkmaması ile açıklanabilir. Ayrıca statinlerin antiinflamatuvar ve endotel fonksiyonları üzerine olan akut olumlu etkileri silostazol ile potansiyelize olmaktadır (5).

SYNTAX skoru anjiyografik olarak koroner anatomi ve lezyon özelliklerini gösteren bir skortlama sistemidir (12-59). Bu sistemin PKG başarısını öngördüğü, uzun dönemde MACE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12-13). Kompleks lezyonlarda PKG sırasında periprosedürel hasar oluşma riski artmaktadır. Çalışmamızda da yüksek SYNTAX skorunun periprosedürel iskemi gelişiminin prediktörü olduğu saptandı. İşlem öncesi SYNTAX skorunun hesaplanması ve yüksek SYNTAX skorlu hastalarda koruyucu tedavilerin uygulanması periprosedürel miyokardiyal hasar riskini azaltabilir.

PKG sonrasında yapılan bir aylık takipte her iki hasta grubunda benzer oranda MACE ve kanama komplikasyonu saptanmıştır. Tek yüksek doz silostazol tedavisi üçlü antiplatelet tedavilerindekine benzer şekilde kanama olaylarında artışa neden olmamıştır (87). Bununla birlikte tek doz silostazol tedavisi MACE açısından da etkisiz olmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. 1) silostazol tedavisinin periprosedürel miyokart hasarına etkisi gösteren bir çalışma olmadığı için çalışmamızdaki hasta sayısı statin tedavilerinden elde edilen veriler ile

hesaplanmıştır, 2) tek merkezli bir çalışmadır, 3) hastaların ASA ve/veya klopidoğrel direnci değerdendirilmemiştir, 4) teorik olarak veriler olmasına rağmen tek yüksek doz silostazol tedavisinin miyokardiyal koruyucu etkisine ait klinik çalışma sayısı sınırlıdır.

Sonuç olarak yaptığımız prospektif randomize çalışmada, elektif PKG öncesi statin tedavisine ek olarak uygulanan tek yüksek doz silostazolün periprosedürel hasara karşı koruyucu etkisi saptanmamıştır. Ancak PKG öncesinde kronik statin tedavisi altında olmayan hastalarda silostazol ve statin kombinasyonunun periprosedürel iskemiye karşı koruyucu olduğu görülmüştür. Statin kullanmayan hastalarda PKG öncesi silostazol ve statin kombinasyonunun uygulanması işlem ile ilişkili komplikasyonların azaltılmasına katkıda bulunabilir.

6. ÖZET

Yaptığımız çalışmada, elektif PKG öncesinde uygulanan silostazol ve statin kombinasyonunun periprosedürel miyokart hasarını önlemedeki etkinliğinin değerdendirilmesi amaçlandı.

Prospektif, randomize, tek merkezli, çift kör çalışmamıza; elektif PKG planlanan ve çalışma kriterlerimize uyan 172 hasta alındı. Hastalar silostazol + statin ve statin tedavisi alan 86'şar hastalık iki gruba randomize edildi. Her iki grup periprosedürel miyokardiyal hasar açısından değerdendirildi.

Demografik, biyokimyasal ve prosedürel özellikler açısından gruplar benzerdi. Periprosedürel iskemi açısından yapılan değerdendirmede; periprosedürel iskemi oranının silostazol alan grupta %21, silostazol almayan grupta ise %24 olduğu saptandı ($p>0.05$). Periprosedürel MI; silostazol alan hastalarda %2.3 almayan hastalarda ise %7 oranında görüldü ($p>0.05$). PKG öncesinde statin tedavisi altında olmayan hastalarda silostazol tedavisinin periprosedürel iskemiye azalttığı görüldü

(silostazol alan hastalar %17, silostazol almayan hastalar %34; $p=0.04$). Çok değişkenli regresyon analizinde SYNTAX skoru periprosedürel iskeminin prediktörü olarak saptandı.

Sonuç olarak elektif PKG öncesi statin tedavisine ek olarak uygulanan tek yüksek doz silostazolün periprosedürel hasara karşı koruyucu etkisi saptanmamıştır. Ancak PKG öncesinde kronik statin tedavisi altında olmayan hastalarda silostazol ve statin kombinasyonunun periprosedürel iskemiye karşı koruyucu olduğu görölmüştür.

REFERANSLAR

- 1) Mason RP, Walter MF, Day CA, et al. “Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism”. J Biol Chem 271(14): 9337-45 (2006).
- 2) Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. “Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors” Circulation. 97: 1129-1135 (1998).
- 3) Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al “The HMG-Co A reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals” Nat Med. 6: 1004-1010 (2000).
- 4) Bai Y, Mugier, Murakami H, Iwasa M, et al. “Cilostazol protects the heart against ischaemia reperfusion injury in a rabbit model of myocardial infarction: focus on adenosine, nitric oxide and mitochondrial ATP-sensitive potassium channels.” Clin Exp Pharmacol Physiol. Oct;38(10):658-65(2011).

- 5) Manickavasagam S, Ye Y, Lin Y, et al. "The cardioprotective effect of a statin and cilostazol combination: relationship to Akt and endothelial nitric oxide synthase activation." Cardiovasc Drugs Ther. Oct;21(5):321-30.(2007)
- 6) Murray CJ, Lopez AD. "Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study." Lancet. 1997; 349:1269-1276
- 7) American Heart Association: Heart disease and stroke statistics-2004 Update. Dallas
- 8) Campeau L "Grading of angina pectoris (letter)" Circulation 54:522-523,1976
- 9) Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. "Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization." Circulation 1997; 95:2037–2043
- 10) Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. "Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography." Circulation 2003;107:2900–2907.
- 11) Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. "ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty)." J Am Coll Cardiol. 2001.37:2239i.

12) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. "Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease." N Engl J Med 2009;360:961–972.

13) Park DW, Seung KB, Kim YH, et al. "Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry." J Am Coll Cardiol 2010;56:117–124.

14) Winjs W, Kolh P, Danchin N, et al. "Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). " European Heart Journal (2010) 31, 2501–2555

15) Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, et al. White "Third universal definition of myocardial infarction" European Heart Journal (2012) 33, 2551–2567

16) 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 2003;42:1406–1411.

17) Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al. "Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis." Catheter Cardiovasc Interv 2008;71:318–324.

18) L. Testa, W.J. Van Gaal, G.G.L. Biondi Zoccai, et al. "Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition" Q J Med 2009; 102:369–378

19) Girish Ganesha Babu, J. Malcolm Walker, Derek M. Yellon, et al. "Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection" European Heart Journal (2011) 32, 23–32

20) Mair J, Morandell D, Genser N. "Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction." BMJ 1994; 308:767-71

21) Simoons ML, van den Brand M, Lincoff M, et al. "Minimal myocardial damage during coronary intervention is associated with impaired outcome." Eur Heart J 1999;20:1112–1119.

22) CAPTURE Investigators. "Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study." Lancet 1997;349:1429–1435.

23) EPIC Investigators. "Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation." N Engl J Med 1994;330:956–961.

24) EPILOG Investigators. "Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators." N Engl J Med 1997;336:1689–1696.

25) Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, et al. "Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different?" *Circulation* 2002; 105:554–556.

26) PURSUIT Investigators. "Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy." *N Engl J Med* 1998;339:436–443.

27) Tardiff BE, Califf RM, Tcheng JE, et al. "Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II." *J Am Coll Cardiol* 1999;33:88–96.

28) Pande AK, Meier B, Urban P, et al. "Intracoronary electrocardiogram during coronary angioplasty." *Am Heart J* 1992;124:337–341.

29) Friedman PL, Shook TL, Kirshenbaum JM, et al. "Value of the intracoronary electrocardiogram to monitor myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty." *Circulation* 1986;74:330–339.

30) Balian V, Galli M, Marcassa C, et al. "Intracoronary ST-segment shift soon after elective percutaneous coronary intervention accurately predicts periprocedural myocardial injury." *Circulation* 2006;114:1948–1954.

31) Kaul S, Miller JG, Grayburn PA, et al. "A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future." *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:455–464.

32) Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, et al. "Cardiac imaging after myocardial infarction." *Eur Heart J* 2011;32:272–283.

33) Herrmann J. "Peri-procedural myocardial injury: 2005 update." *Eur Heart J* 2005;26:2493–2519.

34) Aliabadi D, Tilli FV, Bowers TR, et al. "Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high-pressure intracoronary stenting." *Am J Cardiol* 1997;80:994–997.

35) KraleV S, Poerner TC, Basorth D, et al. "Side branch occlusion after coronary stent implantation in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: clinical impact and angiographic predictors." *Am Heart J* 2006;151:153–157.

36) Vetrovec GW, Cowley MJ, Wolfgang TC, et al. "Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on lesion-associated branches." *Am Heart J* 1985;109(5 Pt 1):921–925.

37) Poerner TC, KraleV S, Voelker W, et al. "Natural history of small and medium-sized side branches after coronary stent implantation." *Am Heart J* 2002;143:627–635.

38) Meier B, Gruentzig AR, King SB III, et al. "Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty." *Am J Cardiol* 1984;53:10–14.

39) Arora RR, Raymond RE, Dimas AP, et al. "Side branch occlusion during coronary angioplasty: incidence, angiographic characteristics, and outcome." *Catheter Cardiovasc Diagn* 1989;18:210–212.

40) Fallon JT." Pathology of arterial lesions amenable to percutaneous transluminal angioplasty." *Am J Roentgenol* 1980;135:913–916.

41) Bose D, von Birgelen C, Zhou XY, et al. "Impact of atherosclerotic plaque composition on coronary microembolization during percutaneous coronary interventions." *Basic Res Cardiol* 2008;103:587–597.

42) Maehara A, Mintz GS, Weissman NJ. "Advances in intravascular imaging." *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:482–490.

43) Kawamoto T, Okura H, Koyama Y, et al. "The relationship between coronary plaque characteristics and small embolic particles during coronary stent implantation." *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1635–1640.

44) Kereiakes DJ, Gurbel PA. "Peri-procedural platelet function and platelet inhibition in percutaneous coronary intervention." *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:111–121.

45) Wilentz JR, Sanborn TA, Haudenschild CC, et al. "Platelet accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury." *Circulation* 1987;75:636–642.

46) Gasperetti CM, Gonias SL, Gimple LW, et al. "Platelet activation during coronary angioplasty in humans." *Circulation* 1993;88:2728–2734.

47) Mahemuti A, Meneveau N, Seronde MF, et al. "Early changes in local hemostasis activation following percutaneous coronary intervention in stable angina patients: a comparison between drug-eluting and bare metal stents." *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:333–341.

48) Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. "High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes." *Thromb Haemost* 2007;97:282–287.

49) Fischell TA, Derby G, Tse TM, et al. "Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A quantitative arteriographic analysis." *Circulation* 1988;78:1323–1334.

50) Rezkalla SH, Kloner RA. "No-reflow phenomenon." *Circulation* 2002;105:656-662.

51) Bonz AW, Lengenfelder B, Jacobs M, et al. "Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina: effect of selective glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism." *Am Heart J* 2003; 145:693–699.

52) Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. "Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration." J Am Coll Cardiol 2000;36: 723–730.

53) Kini A, Marmur JD, Kini S, et al. "Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention." J Am Coll Cardiol 1999;34:663–671.

54) Marso SP, Gimple LW, Philbrick JT, et al. "Effectiveness of percutaneous coronary interventions to prevent recurrent coronary events in patients on chronic hemodialysis." Am J Cardiol 1998;82:378–380.

55) McKechnie RS, Smith D, Montoye C, et al. "Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention." Circulation 2004;110: 271–277.

56) Goldberg A, Gruberg L, Roguin A, et al. "Preprocedural C-reactive protein levels predict myocardial necrosis after successful coronary stenting in patients with stable angina." Am Heart J 2006;151:1265–1270.

57) Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, et al. "Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention." Am Heart J 2003;146:692–698.

58) de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. "Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes." *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104.

59) Van Gaal WJ, Ponnuthurai FA, Selvanayagam J, et al. "The Syntax score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention." *Int J Cardiol* 2009;135:60–65.

60) Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, et al. "Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies." *Circulation* 2010;121:1235–1243.

61) Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. "Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects." *Chest* 2001;119(1 suppl):39S–63S.

62) Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. "Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review." *Am Heart J* 2007;153:175–181.

63) Patti G, Colonna G, Pasceri V, et al. "Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study." *Circulation* 2005;111:2099–2106.

64) Labinaz M, Ho C, Banerjee S, “Meta-analysis of clinical efficacy and bleeding risk with intravenous glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary intervention.” Can J Cardiol 2007;23:963–970.

65) Brown DL, Fann CS, Chang CJ. “Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention.” Am J Cardiol 2001;87:537–541.

66) Baim DS, Wahr D, George B, et al. “Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts.” Circulation 2002;105:1285–1290.

67) Mauri L, Cox D, Hermiller J, et al. “The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial.” J Am Coll Cardiol 2007;50:1442–1449.

68) Cuisset T, Hamilos M, Melikian N, et al. “Direct stenting for stable angina pectoris is associated with reduced periprocedural microcirculatory injury compared with stenting after pre-dilation.” J Am Coll Cardiol 2008;51:1060–1065.

69) Nageh T, Thomas MR, Sherwood RA, et al. “Direct stenting may limit myocardial injury during percutaneous coronary intervention.” J Invasive Cardiol 2003;15:115–

70) Burzotta F, Trani C, Prati F, et al. "Comparison of outcomes (early and sixmonth) of direct stenting with conventional stenting (a meta-analysis of ten randomized trials)." Am J Cardiol 2003;91:790–796.

71) Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. "Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial Impact of a Single High Loading Dose of Atorvastatin on Periprocedural Myocardial Infarction." J Am Coll Cardiol 2009;54:2157–2163.

72) Pasceri V, Patti G, Nusca A, et al. "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 2004;110:674–678.

73) Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. "Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial." J Am Coll Cardiol 2007;49:1272–1278.

74) Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. "The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome." Int J Cardiol 2009;137:246–251.

75) Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. "Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial." *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558–565.

76) Merla R, Reddy NK, Wang FW, et al. "Meta-analysis of published reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis." *Am J Cardiol* 2007;100:770–776.

77) Wang FW, Osman A, Otero J, et al. "Distal myocardial protection during percutaneous coronary intervention with an intracoronary beta-blocker." *Circulation* 2003;107:2914–2919.

78) Uretsky BF, Birnbaum Y, Osman A, et al. "Distal myocardial protection with intracoronary beta blocker when added to a Gp IIb/IIIa platelet receptor blocker during percutaneous coronary intervention improves clinical outcome." *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:488–497.

79) Desmet WJ, Dens J, Coussement P, et al. "Does adenosine prevent myocardial micronecrosis following percutaneous coronary intervention? The ADELIN pilot trial. ADENosine Limit myocardial Necrosis." *Heart* 2002;88:293–295

80) Lee CH, Low A, Tai BC, et al. "Pretreatment with intracoronary adenosine reduces the incidence of myonecrosis after nonurgent percutaneous coronary intervention: a prospective randomized study." *Eur Heart J* 2007;28:19–25.

81) Bonello L, Sbragia P, Amabile N, et al. "Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention." *Heart* 2007;93:703–707.

82) Piot C, Croisille P, Staat P, et al. "Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction." *N Engl J Med* 2008;359:473–481.

83) Eugene M, Sorkin M, Anthony M. Adis "New Drug Profile Cilostazol." *Drugs & Aging* 1999 Jan; 14 (1): 63-71

84) WS Weintraub. "The vascular effects of cilostazol." *Can J Cardiol* 2006;22(Suppl B):56B-60B.

85) Elam MB, Heckman J, Crouse JR, et al. "Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1942-7.

86) Yaling Han, Yi Li, Shouli Wang, et al. "China Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: A randomized, controlled study" *Am Heart J* 2009;157:733-9.

87) Seung-Whan Lee, Seong-Wook Park, Young-Hak Kim, "Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients With

Diabetes Mellitus: The DECLARE-DIABETES Trial “ *J. Am. Coll. Cardiol.*
2008;51;1181-1187

88)Robbins Basic Pathology Vinay Kumar,MDFRCPath,Ramzi S.Cotran,MD
,Stanley L,Robbins,MD “hücre zedelenmesi,adaptasyonu ve ölümü.”

89) Lawson CS, Downey JM. “Preconditioning: State of the art myocardial
protection.” *Cardiovasc Res* 1993; 27:542-50.

90) Reimer KA, Murry CE, Jennings RB. “Cardiac adaptation to ischemia. Ischemic
preconditioning increasesmyocardial tolerance to subsequent ischemic episodes.”
Circulation. 1990; 82: 2266-8.

91) Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. “Preconditioning of the human
myocardium.” *Lancet* 1993; 342:276-7.

92) Gho BC, Schoemaker RG, Doel MA. “Myocardial protection by brief ischemia in
noncardiac tissue.” *Circulation* 1996; 94: 2193-200.

93) Seiler C, Billinger M. “Adenosine–induced preconditioning of human
myocardium?” *Circulation* 1998; 98:824-5.

94) Laskey WK. “Beneficial impact of preconditioning during PTCA on creatine
kinase release.” *Circulation* 1999;99:2085–2089.

95) Tomoda H, Aoki N. "Comparison of protective effects of preinfarction angina pectoris in acute myocardial infarction treated by thrombolysis versus by primary coronary angioplasty with stenting." Am J Cardiol 1999; 84: 621-5.

96) Yellon DM, Baxter GF, Marber MS. "Angina reassessed: pain or protector?." Lancet 1996; 347: 1059-62.

97) Schwarz ER, Whyte WS. "Ischemic preconditioning." Curr Opin Cardiol 1997, 12: 475-81.

98) Li Y, Whittaker P, Kloner R.A. "The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia." Am Heart J 1992; 123: 346-53.

99) Tamura K, Tsuji H, Nishiue T. "Association of preceding angina with in-hospital life-threatening ventricular tachyarrhythmias and late potentials in patients with a first acute myocardial infarction." Am Heart J 1997; 133: 297-301.

100) Behar S, Reicher-Reiss H, Abinader E, et al. "The prognostic significance of angina pectoris preceding the occurrence of a first acute myocardial infarction in 4166 consecutive hospitalized patients." Am Heart J 1992; 123: 1481-6.

101) Hoole SP, Heck PM, Sharples L, et al. "Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial." Circulation 2009;119:820-827.

102) Rao AK, Pratt C, Jaffe A, et al. "Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial—phase 1: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase." J Am Coll Cardiol 1988;11:1–11.

103) Chow, Shao and Wang, "*Sample Size Calculations In Clinical Research*, Taylor & Francis, NY." (2003) Page 88.

104) Goto S. Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. Atheroscler Suppl 2005;6:3-11.

105) Liu Y, Shakur Y, Yoshitake M, Kambayashi Ji J. Cilostazol (pletal): a dual inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 and adenosine uptake. Cardiovasc Drug Rev 2001;19:369-86.

106) Lee SW, Park SW, Hong MK, Kim YH, Lee BK, Song JM, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2005;46:1833-7.

107) Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. Comparison of triple versus dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-Long trial). Am J Cardiol 2007;100:1103– 8.

108) Byeong-Keuk Kim, Seung Jin Oh, Se-Jung Yoon, et al. "A Randomized Study Assessing the Effects of Pretreatment with Cilostazol on Periprocedural Myonecrosis after Percutaneous Coronary Intervention" *Yonsei Med J* 52(5):717-726, 2011

109) Claeys MJ, Van der Planken MG, Bosmans JM, et al. "Does pre-treatment with aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIb/IIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on peri-procedural myonecrosis." *Eur Heart J* 2005;26:567-75.

110) Matthias Briel, Gregory G. Schwartz, PhD Peter L. Thompson, "Effects of Early Treatment With Statins on Short-term Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials" *JAMA*, May 3, 2006—Vol 295, No. 17

