

اندازه گیری بیومارکرهای قلبی بعد از آنژیوپلاستی و ارزش پیش آگهی آن

علی قائمیان^۱

هانیه شیرج^۲

چکیده

اهمیت اندازه گیری بیومارکرهای قلبی در پیش آگهی بیماران سندرم حاد کرونر روشن است. لیکن اهمیت اندازه گیری بیومارکرهای قلبی بعد از آنژیوپلاستی از راه پوست (PCI) percutaneous coronary intervention مورد بحث و بررسی است. در این مقاله به مرور اهمیت افزایش بیومارکرهای قلبی بعد از elective PCI و اهمیت آن در پیش آگهی بیماران پرداخته می شود. همچنین تعریف انفارکتوس قلبی مرتبط با PCI، مکانیسم های افزایش بیومارکرها در ارتباط با PCI و چشم اندازهای آن مورد ارزیابی قرار خواهند گرفت.

واژه های کلیدی: آنژیوپلاستی الکتیو، بیومارکرهای قلبی، انفارکتوس قلبی

مقدمه

باشد (۱۴-۱۲). مثلاً در آنژیوپلاستی در ضایعاتی که تنگی در محل (دوشاخه شدن رگ) صورت می گیرد، اگر قطر شاخه فرعی بیش از ۲ میلی متر باشد خطر انفارکتوس قلبی و افزایش بیومارکرها افزایش خواهد یافت (۱۵). گزارش هایی وجود دارد که آسیب میوکارد در بیماران به دنبال آنژیوپلاستی غیر اورژانسی مشاهده می شود و این می تواند در پیش آگهی طولانی مدت آن ها تأثیر گذار باشد (۱۶). افزایش بیومارکرها به دنبال PCI حتی وقتی آنژیوپلاستی بدون عارضه و موفقیت آمیز است ممکن است دیده شود. در عین حال در مطالعات زیادی افزایش CK و CK-MB به دنبال PCI با افزایش خطر حوادث قلبی و از جمله مرگ همراه بوده اند (۱۹-۱۷).

تروپونین های اختصاصی قلب در بیمارانی که با احتمال سندرم حاد کرونر به اورژانس ها مراجعه می کنند در پیش بینی پیش آگهی آن ها کمک بسیاری می کند. به علاوه در سندرم حاد کرونر حساسیت، اختصاصی بودن و اهمیت پیش آگهی تروپونین در مقایسه با کراتین کیناز (CK) و ایزو آنزیم عضلانی - مغزی آن (CK-MB) بالاتر می باشد (۳-۱). اهمیت افزایش بیومارکرهای قلبی بعد از آنژیوپلاستی کرونر از راه پوست مورد بررسی های متعددی قرار گرفته است (۱۱-۴). در اغلب موارد مقدار آسیب میوکارد به دنبال PCI زیاد نبوده و ارتباط پیش آگهی را با افزایش ناچیز بیومارکرها غیر محتمل می کند. ممکن است افزایش بیومارکرها ناشی از وسعت بیماری عروق کرونر، حوادث آمبولیک و یا عدم وجود کلاترال مناسب به ناحیه در معرض خطر

1- (PCI) percutaneous coronary intervention

2 bifurcation

بعضی از مطالعات انجام شده در این مورد بالا بودن تروپونین پایه بیمار را وارد مطالعه نکرده‌اند، در حالی که برخی دیگر تروپونین پایه بیمار را مهم‌تر از تنها افزایش تروپونین به دنبال PCI در پیش‌آگهی بیمار دانسته‌اند. بنابراین ما در این مقاله ضمن مرور مقالات در زمینه افزایش CK و CK-MB و تروپونین‌های اختصاصی قلب به دنبال PCI به بررسی اهمیت پیش‌آگهی این افزایش‌ها در بیماران پرداخته می‌شود.

افزایش CK-MB به دنبال PCI

امروزه که جهت PCI، از stent استفاده می‌شود و در بسیاری از موارد جهت کاهش احتمال ترومبوز از وقفه‌دهنده‌های رسپتور گلیکوپروتئین IIb/IIIa استفاده می‌شود، افزایش خفیف و اغلب بدون علائم CK-MB در حدود ۲۰ درصد بیماران به دنبال PCI مشاهده می‌شود (۲۹-۲۸). بیشتر شواهد حاکی از این است که افزایش بیش از ۵ برابر CK-MB نسبت به سطح طبیعی با افزایش حوادث قلبی عروقی داخل بیمارستانی همراه بوده و نیاز است بیمار به مدت طولانی‌تری بستری باشد (۳۱-۲۸)، در حالی که افزایش مقادیر کمتر از آن اثر قابل‌توجهی در نتیجه داخل بیمارستانی بیمار نخواهد داشت. اطلاعات مربوط به اثر افزایش CK-MB به دنبال elective PCI و طول عمر طولانی مدت بیمار وضوح کمتری دارد. برخی مطالعات حاکی از آن است که هر مقدار افزایش CK-MB در این موارد با کاهش long-term survival همراه بوده و ارتباط مستقیمی بین مقدار نکرود میوکارد و مرگ و میر وجود دارد (۳۲، ۳۳). بر عکس برخی مطالعات ذکر نمودند که تنها افزایش ۵-۸ برابر CK-MB می‌تواند روی طول عمر طولانی بیمار اثرگذار باشد (۲۹، ۳۱، ۳۴). در مورد تعیین آستانه افزایش ۵-۸ برابر تصور می‌رفت که این مقدار افزایش حاکی از اثر مستقیم آسیب میوکارد بر طول عمر باشد در حالی که اگر ارتباط غیر آستانه‌ای و مداوم (زیر ۵ برابر) را مدنظر قرار دهیم، افزایش CK-MB، بیشتر، ممکن است ناشی از خود ضایعه آترواسکلروتیک و فعالیت بیماری در

افزایش CK-MB باشد. لیکن مطالعات دیگری نشان دادند که افزایش حتی مقادیر خفیف تروپونین در حضور مقادیر طبیعی CK-MB نیز می‌تواند روی میزان مرگ و میر طولانی‌مدت بیمار اثرگذار باشد (۳۵) و لذا مطالعات جدیدتر بیشتر بر افزایش تروپونین به دنبال PCI و اثر آن بر طول عمر معطوف شده است. در برخی مطالعات افزایش CK-MB به دنبال PCI، به‌طور قابل توجهی با افزایش تروپونین T پایه بیماران (قبل از انجام PCI) همراه بوده است ولی ارزش تشخیصی ضعیفی با میزان مرگ و میر یا MI طولانی مدت داشته است. افزایش CK-MB بعد از PCI نسبت به تروپونین زودتر بوده و در ۵۰ درصد موارد در ۸ ساعت اول بوده است. در بیشتر مطالعاتی که افزایش Post PCI مقادیر CK-MB ارزش تشخیصی نشان داده‌اند، این افزایش خطر معمولاً با افزایش زیاد آن‌ها مشاهده شده است و در اغلب موارد تروپونین T پایه در بیماران بالا بوده است. لذا برخی معتقدند اندازه‌گیری CK-MB به دنبال PCI ممکن است لازم نباشد (۳۵). و لذا این گروه ارزش اندازه‌گیری CK-MB بعد از PCI را در صورتی که مقادیر اولیه تروپونین T در بیماران بالا باشد، زیر سوال بودند. به‌علاوه CK-MB حساسیت بالایی ندارد. لیکن اگر مقادیر پایه تروپونین T بالا نباشد مقادیر بعد از PCI آن ممکن است با ارزش باشد زیرا افزایش بعد از PCI آن با حوادث داخل بیمارستانی ارتباط دارد. در حال حاضر اتفاق نظر عمومی بر این است که احتمالاً مهم‌ترین بیومارکر مرتبط با پیش‌آگهی بعد از PCI افزایش تروپونین می‌باشد (۲۵، ۳۵).

افزایش تروپونین به دنبال PCI

در یک مطالعه بیماران با افزایش منفرد تروپونین T به دنبال PCI غیر اورژانسی گروهی با خطر پایین بوده و حوادث داخل بیمارستانی آن‌ها زیاد نبوده است. و لذا بستری طولانی مدت آن‌ها لازم نبود (۲۵). ولی در این مطالعه افزایش منفرد تروپونین T در طولانی مدت خطر انفارکتوس قلبی و مرگ بالایی داشته و ارزش تشخیصی

no reflow. در این متاآنالیز مرگ و میر به طور معنی دار در بیماران با افزایش تروپونین Post PCI افزایش یافت و لذا این مطالعه ارتباط معنی داری را بین افزایش تروپونین بعد از elective PCI و مرگ و میر بیماران در یک دوره ۳-۶۷ ماهه (متوسط ۱۶/۳ ماه) نشان داده است. در این مطالعه خطر انفارکتوس قلبی بیماران نیز در این مدت به طور معنی دار افزایش یافته بود. در حال حاضر بر اساس اجماع متخصصین^۱ تعریف انفارکتوس قلبی مرتبط با PCI عبارت است از بیمارانی که سطوح پایه تروپونین طبیعی داشته اند و سطح تروپونین بعد از PCI حداقل ۳ برابر ۹۹ درصد Upper reference limit (URL) شده باشد (۳۶). به دنبال elective PCI افزایش سطح تروپونین یافته شایعی بوده و ممکن است تا ۱۱ موارد رخ دهد. در کل، این افزایش تروپونین در پیش آگهی بیماران اثر گذاشته و حوادث مهم قلبی major adverse cardiac events (MACE) در افزایش می دهد. و در یک متاآنالیز خطر مرگ و میر ۱۸ ماهه را ۲ برابر و خطر انفارکتوس قلبی بعدی را ۳ برابر کرده است (۳۷). بعد از PCI افزایش بیش از ۳ برابر تروپونین از ۹۹ درصد URL موجب افزایش بیشتر خطر MACE در مقایسه با بیمارانی که تروپونین در آنها افزایش پیدا نکند در یک پیگیری ۱۸ ماهه می گردد (۳۷). افزایش های کمتر تروپونین که کمتر از ۳ برابر ۹۹ درصد URL نبوده است با پیش آگهی بد همراه نبوده است. در غالب مطالعات MACE کاملاً با تشخیص انفارکتوس قلبی داخل بیمارستانی مرتبط است. مبنای این متاآنالیز خطر انفارکتوس قلبی مرتبط با PCI حدود ۱۵ درصد است، یعنی برای هر ۱۰۰ مورد PCI حدود ۱۵ بیمار تشخیص انفارکتوس قلبی مرتبط با PCI خواهند داشت و از این ۱۵ بیمار ۵ بیمار در ۱۸ ماه بعدی یک MACE دیگر خواهند داشت. در بیمارانی که افزایش تروپونین بعد از PCI در آنها اندک است اگر چه این افزایش روی پیش آگهی بعدی آنها بی اثر نمی باشد، این تأثیر روی

طولانی مدت را نشان داده است و لذا توصیه شد این بیماران شاید از اقدامات درمانی ثانویه شدیدتر سود بیشتری ببرند.

مطالعات دیگری وجود دارند که در آنها افزایش پایه تروپونین T ارزش پیش گویی کننده حوادث قلبی می باشد (۳۵). در این مطالعه افزایش تروپونین T بعد از PCI اثر اضافی نداشته است. در این مطالعه اگر تروپونین T پایه بیماران بالا بوده باشد، شانس انفارکتوس قلبی و مرگ و میر ۱۲ ماهه آنها به طور معنی داری نسبت به بیماران با سطح پایه طبیعی بالاتر بوده است. در این مطالعه اگر تروپونین پایه بالا بود و لیکن بعد از PCI افزایش بیشتری نداشت، اگر چه نسبت به بیماران با تروپونین پایه طبیعی که بعد از PCI نیز تروپونین بالا نرفت خطر حوادث بیشتری داشتند لیکن این افزایش معنی دار نبود. نتیجه این مطالعه این است که افزایش پایه تروپونین T بیماران موجب پیش آگهی بد بیماران خواهد بود و افزایش بیشتر آن ارزش تشخیصی ندارد. البته این نتیجه در بسیاری از مطالعات تأیید نشد. در این مطالعه که تا حدی متناقض با بسیاری از مطالعات دیگر می باشد، اظهار گردید که اگر چه آسیب قلبی به هنگام PCI در بیمارانی که سطوح پایه بالا دارند می تواند اتفاق بیفتد ولی فراوانی و یا اندازه آن به حدی نیست که روی پیش آگهی مؤثر باشد. آنها اظهار می دارند که اندازه گیری Post PCI بیومارکرها وقتی که تروپونین پایه طبیعی است ممکن است لازم نباشد (۳۵). از طرف دیگر در یک متاآنالیز در ۲۰ مطالعه که مجموعاً حدود ۱۶ هزار بیمار را دربر می گرفت نشان داد که تروپونین در ۳۳ درصد بیماران افزایش یافت (۵). شاخص هایی که پیش بینی کننده افزایش تروپونین بودند عبارت بوده است از سن بالا، کسر تخلیه ای قلب کمتر از ۳۰ درصد، آنژین صدری ناپایدار، ضایعه تیپ C, B، طول مدت balloon inflation، کاربرد وسایل athero ablative، انسداد شاخه فرعی، بسته شدن ناگهانی رگ، دیسکشن و

1- arbitrarily

پیش آگهی قابل توجه نمی‌باشد. ممکن است علت عدم ارتباط قابل توجه در این موارد با پیش آگهی تعداد کمتر بیماران در مطالعات باشد. مثلاً در مطالعاتی که PCI در وریدهای پیوندی^۱ صورت گرفته بود افزایش حتی مقادیر اندک تروپونین خطر بعدی حوادث را افزایش داده بود که اگر چه ممکن است به علت خطر تنگی مجدد این عروق بعد از آنژیوپلاستی باشد، می‌تواند به علت پیشرفت بیشتر بیماری در سایر قسمت‌های ورید باشد (۳۸).

مکانیسم‌ها

چندین علت برای بدتر شدن پیش آگهی در بیماران با افزایش تروپونین بعد از elective PCI ذکر شده است. بعضی از این عوامل مربوط به بیمار می‌باشند مانند سن بالا، تنگی چند رگ کرونر، تنگی در وریدهای سافن در بیمارانی که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته‌اند. برخی از عامل‌ها نیز مرتبط با پروسه آنژیوپلاستی می‌باشند مانند آمبولی به دیستال ضایعه و بسته شدن شاخه فرعی. توجه احتمالی دیگر در پیش آگهی بدتر بیماران با افزایش تروپونین وجود یک فرآیند التهابی در آن‌ها می‌باشد.

مطالعاتی که CK-MB را در ارتباط با PCI ارزیابی نمودند نشان دادند که افزایش بیش از ۵ برابر URL به وضوح روی پیش آگهی بعدی بیماران اثر می‌گذارد (۳۰) در حالی که افزایش کمتر از ۵ برابر طبیعی آن اثر بارزی نداشته است. اخیراً مطالعات جدیدتر ارتباط بین تروپونین بالا بعد از PCI و نواحی myonecrosis جدید در MRI را نشان دادند. این مطالعات نشان داده‌اند که افزایش تروپونین در این بیماران قابل چشم پوشی نمی‌باشد (۳۹).

بنابراین آسیب میوکارد ممکن است منجر به اختلال فونکسیون قلب شده و فرد را مستعد آریتمی ساخته و روی survival بیماری اثر بگذارد. به علاوه تروپونین بالا خود ممکن است نشانه آترواسکلروز

بیشتر، وجود پلاکت‌های آترواسکلروز بزرگتر، دیسفانکشن آندوتلیال و آسیب میکروواسکولار باشد. دو وضعیت کلی وجود دارد که افزایش تروپونین بعد از PCI رخ می‌دهد. در وضعیت اول به نظر می‌رسد که فرآیند PCI فاقد عارضه بوده و افزایش تروپونین عجیب به نظر می‌رسد و بررسی فیلم آنژیوگرافی انسداد شاخه‌های کوچک را نشان نمی‌دهد. در این موارد بیشترین علت احتمالی این افزایش آمبولی و جابه‌جایی مواد آتروماتوی آمبولیزه به هنگام گذاشتن Stent می‌باشد. این عارضه ممکن است به هنگام آنژیوگرافی با جریان آهسته‌تر ماده حاجب بعد از گذاشتن Stent همراه باشد، لیکن نتیجه نهایی یک انفارکتوس محدود می‌باشد. وضعیت دوم وقتی است که به هنگام PCI یک شاخه فرعی وجود دارد که مسدود می‌شود و یا دیسکشن کرونر رخ می‌دهد. این بیماران اغلب پیچیده‌تر بوده، پلاک آتروم در آن‌ها بیشتر بوده و خطر عوامل بیشتری مانند دیابت و دیسفانکشن کلیوی دارند. در غالب مقالات منتشر شده افتراق بین این دو وضعیت امکان‌پذیر نمی‌باشد لیکن این بیماران بیشتر ممکن است دچار حوادث و آسیب‌های قلبی بعدی در مقایسه با گروه اول شوند.

عوامل دیگری که در افزایش تروپونین بعد از PCI اثر می‌کند بیماری چند رگ بیمار^۲، سن بالاتر و ضایعات complex می‌باشند. عامل دیگری که ممکن است خطر افزایش تروپونین به دنبال PCI را افزایش دهد بالا بودن سطح التهابی inflammatory state بیماران می‌باشد (۴۰).

وجود التهاب که با C-reactive protein (CRP) اندازه‌گیری می‌شود یک عامل پیش‌گویی کننده مستقل برای عوارض سوء طولانی مدت بعد از PCI می‌باشد (۳۰).

کاهش خطر آسیب میوکارد بعد از elective PCI مطالعات زیادی در زمینه کاهش خطر آسیب میوکارد بعد از PCI صورت گرفته است. درمان با استاتین‌ها با دوز بالا موجب کاهش آسیب میوکارد به دنبال elective

خواهد بود (۳۶). زیرا این بیماران خطر بیشتری از بیمارانی دارند که تروپونین در آن‌ها بالا نیست. از نظر عملی اگر تروپونین در ۶ ساعت اول بعد از PCI طبیعی باشد افزایش بعدی آن غیر محتمل تر است، ولی اندازه گیری تروپونین ۲۴ ساعت بعد از PCI ارتباط بسیار خوبی با مقدار نکرور میوکارد مرتبط با ضایعه خواهد داشت (۴۴).

نتیجه گیری

اگر چه اندازه گیری سطح تروپونین بعد از PCI elective توصیه نمی شود، بر مبنای توصیه‌های جدیدتر انجمن قلب امریکا (ACC/AHA)، این اندازه گیری شاید منطقی باشد (۴۵) و همچنین اندازه گیری بیومارکرهای قلبی در بیمارانی که علائم مشکوک به انفارکتوس قلبی دارند قویاً توصیه می شود (۴۵). بررسی غالب مطالعات و از جمله مطالعه ما (۱۳) نشان می دهد که بعد از elective PCI اندازه گیری تروپونین دارای ارزش تشخیصی می باشد. با در نظر گرفتن اینکه در کل خطر انفارکتوس قلبی مرتبط با PCI حدود ۱۵ درصد است (۳۷) و این افزایش تروپونین پیش گویی کننده MACE در ۱۸ ماهه بعد از PCI می باشد، اندازه گیری روتین در همه بیماران elective PCI جهت کاهش حوادث قلبی، شاید ضروری باشد.

2- (IP) ischemic preconditioning

3- (IP) ischemic preconditioning

References

- Lindahl B , Toss H, Siegbahn A , Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. N Engl J Med 2000;343:1139-1147.
- DeFilippi CR, Tocchi M, Parmar RJ, Rosanio S, Abreo G, Potter AM, Runge MS , Uretsky BF. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes : Angiographic correlates and long-term clinical outcomes. J Am Coll cardiol 2000;35:1827-1834.
- Nienhuis Mark B, Ottervangr Gan Paul, Bilo Henk J, et al . Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention : A meta-analysis . Catheterization and Cardiovascular Interventions 2008;71:318-324.

PCI شده است (۴۱، ۴۲). همچنین مطالعات سودمندی کاربرد ۵۰ میکروگرم آدنوزین در کاهش فراوانی میونکرور در موارد PCI غیر اورژانس را نشان داده اند (۴۳). یکی از راه‌های دیگری که جهت کاهش خطر آسیب میوکارد به هنگام آنژیوپلاستی ذکر گردید افزایش تولرانس میوکارد به ایسکمی ایجاد شده ناشی از فرآیند آنژیوپلاستی می باشد. این کار را می توان با شرطی کردن میوکارد از قبل از آنژیوپلاستی انجام داد. در این روش با ایجاد زمان‌های کوتاه ایسکمی در بستر عروقی در دسترس (مثلا اندام تحتانی) تولرانس ایسکمی در ارگانی که قرار است تحت عمل جراحی یا پروسه آنژیوپلاستی قرار گیرد ایجاد می گردد (۱۶). در یک کارآزمایی بالینی این روش در بیماران با elective PCI موجب کاهش ۲۷/۵ درصدی کاردیومیونکرور به دنبال elective PCI گردید (۱۶).

اگرچه بعد از یک PCI موفقیت آمیز ظاهراً درمان بعد از PCI اثر قابل توجهی در پیش آگهی در بیماران با تروپونین بالا نخواهد داشت، توصیف فعلی از انفارکتوس مرتبط با PCI به وضوح بیماران در معرض خطر را مشخص می سازد، افزایش تروپونین تا ۳ برابر بیش از URL ممکن است نیاز به درمان‌هایی شبیه به آن چه در یک انفارکتوس خودبه خود صورت می گیرد را ضروری گرداند. ارزیابی کارکرد بطن چپ و راهنمایی‌هایی در مورد وضعیت اجتماعی و کاری بعد از ترخیص مطابق دستورالعمل‌ها احتمالاً برای بیمار مفید

-
4. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, Tuttle RH, Hasselblad V, Armstrong PW, Moliterno DJ, Califf RM, Topol EJ, Ohman EM for the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Cardiac Markers Substudy Investigators. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *JACC* 2002;39:1738-1744. [Abstract/Free Full Text]
 5. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102:1216-1220.[Free Full Text]
 6. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLuca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponin I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-2412.[Abstract/Free Full Text]
 7. Matetzky S, Sharir T, Domingo M, Noc M, Chyu KY, Kaul S, Eigler N, Shah PK, Cercek B. Elevated troponin I level on admission is associated with adverse outcome of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:1611-1616.[Abstract/Free Full Text]
 8. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Blebani M, Olovari Z, Rubartelli P, Battaglia S, Niccoli L, Steffenino G, Ardissino D. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005;26:1494-1498.
 9. Kizer JR, Muttrej MR, Matthai WH, McConnell J, Nardone H, Sonel AF, Keane MG, Wilensky RL. Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2003;24:1314-1322. [Abstract/Free Full Text]
 10. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Byrne JA, Thomas MR. Cardiac troponin T and I and creatine kinase-MB as markers of myocardial injury and predictors of outcome following percutaneous coronary intervention. *Int J cardiol* 2003;92:258-293. [CrossRef][ISI]
 11. Ghaemian A, Masoumi S, Mohammadpour RA. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention. *Iranian cardiovascular research journal* ;2011 vol.5 No.1.
 12. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:456-470.[Abstract/Free Full Text]
 13. Wong GC, Morrow DA, Murphy S, Kraimer N, Pai R, James D, Robertson DH, Demopoulos LA, DiBattiste P, Cannon CP, Gibson CM for the TACTICS-TIMI 18 Study Group. Elevation in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 sub-study: Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;106:202-207.[Abstract/Free Full Text]

14. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L the FRISC II Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease : A FRISC II substudy . *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-986.
[Abstract/Free Full Text]
15. Ghaemian A, Nozari Y, Safir M, Mohammadpour RA. Predictors of side branch occlusion and its early complications after angioplasty in bifurcation lesions. *Pak J Med Sci* 2008;94:430-435
16. Ghaemian A, Nouraei SM, Abdollahian F, Naghshvar F, Giussani DA, Nouraei SR. Remote ischemic preconditioning in percutaneous coronary revascularization: A double-blind randomized controlled clinical trial . *Asian cardiovascular and thoracic Annals* 2012; DOI:10.1177/0218492312439999
17. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, Boersma E, Harrington RA, Lincoff AM, Simoons ML. Minor myocardial damage and prognosis : are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation* 2002;105:554-556.
18. Tardiff BE, Califf RM, Tchong JM, Lincoff AM, Sigmon KN, Harrington RA, Mahaffey KW, Ohman EM, Teirstein PS, Blankenship JC, Kitt MM, Topol EJ. Cilinical 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.
19. Ghazzal Z, Ashfaq S, Morris DC, Douglas JS, Marshall JJ, King SB III, Weintraub WS. Prognostic implication of creatine kinase release after elective percutaneous coronary intervention in the pre-IIb/IIIa antagonist era. *Am Heart J* 2003;145:1006-1112.
20. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Thomas MR, Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease. *Heart* 2005;91:1181-1185.
21. Ramirez-Morino A, Cardenal R, Pera C, Pagola C, Guzman M, Vazquez E, Fajardo A, Lozano C, Solis J, Gasso M. Predictors and prognostic value of myocardial injury following stent implantation . *Int J Cardiol* 2004;97:193-198.
22. Okmen E, Cam N, Sanli A, Unal S, Tartan Z, Vural M. Cardiac troponin after succesful percutaneous coronary angioplasty : predictors and long-term prognostic value. *Angiology* 2006;57:161-169
23. Miller WL, Garrat KN, Burrit MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: Key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J* 2006;27:1061-1069.
24. Varani E, Balducelli M , Vecchi G, Gatti C, RicciLucchi G, Maresta A. Occurrence of non-Q wave myocardial infarction following percutaneous coronary intervention in the stent era: Systematic monitoring of the three markers of myocardial necrosis . *J Interven Cardiol* 2005;18:243-248.
25. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR, Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality . *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1765-1770.
26. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Dikkeschei LD, Suryapranata H, de Boer MJ, Dambrink JHE, Hoorntje JCA, van t Hof AWJ,

-
- Gosselink ATM, Zijlstra F. Prognostic importance of elevated troponin T and creatine kinase after elective percutaneous coronary intervention . *Int J Cardiol* 2007;120:242-247.
27. Izgi A, Tanalp AC, Kirma C, Dundar C, Oduncu V, Akcakoyun M, Ozveren O, Mutlu B. Predictors and prognostic significance of troponin-I release following elective coronary angioplasty. *J Int Med Res* 2006;34:612-623.
28. Ellis SG, Chew D, Chan A, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention : identification of an early risk period : importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy . *Circulation* 2002;106:1205-10.
29. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention : a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001;104:642-7.
30. 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;34:663-71.
31. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, et al. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting . *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1134-41.
32. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, Tauke JT, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA* 1997;277:461-6.
33. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996;94:1528-36.
34. Kugelmass AD, Cohen DJ, Moscucci M, et al. Elevation of the creatine kinase myocardial isoform following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting. *Am J Cardiol* 1994;74:748-54.
35. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J* 2006; 27:1061-9.
36. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction . Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
37. Testa L, Vangual W.J, Biondizoccai G.G.L, 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.
38. Mehta SK, Frutkin AD, Milford-Beland S, Klein LW, Shaw RE, Weintraub WS, et al . American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. Utilization of distal embolic protection in saphenous vein graft interventions (an analysis of 19,546 patients in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2007;100(7):1114-8.

39. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury : insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;111:1027-32.
40. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Association of systemic inflammatory state with troponin I elevation after elective uncomplicated percutaneous coronary intervention . *Am J Cardiol* 2002;80:981-983.
41. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Disciascio G, ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention : results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110(6):674-8.
42. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Focaccio A, Balestrieri P, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention : impact on periprocedural myocardial infarction . *Eur Heart J* 2004;25:1822-8.
43. Lee CH, Low A, Tai BC, Co M, Chan MY, Lim J, et al. pretreatment with intracoronary adenosine reduces the incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention : a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2007;28:19-25.
44. Selvanayagam JB, Cheng AS, Jerosch-Herold M, Rahimi K, porto I, van Gaal W, et al. Effect of distal embolization on myocardial perfusion reserve after percutaneous coronary intervention : a quantitative magnetic resonance perfusion study . *Circulation* 2007;116:1458-64.
45. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr, Jaccobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2006; 113: 156-175.