T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLARDA ASPİRİN DİRENCİ VE TROMBOSİT REAKTİVİTESİNİN ZAMANSAL DEĞİŞKENLİĞİ VE KISA DÖNEM PROGNOZA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa UÇAR

Antalya, 2014

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLARDA ASPİRİN DİRENCİ VE TROMBOSİT REAKTİVİTESİNİN ZAMANSAL DEĞİŞKENLİĞİ VE KISA DÖNEM PROGNOZA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa UÇAR

Tez Danışmanı: Doç.Dr. İbrahim BAŞARICI

"Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

Antalya, 2014

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2013.04.0103.013 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım Doç.Dr. İbrahim BAŞARICI'ya, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM'a, öğretim üyelerimiz Prof.Dr. Necmi DEĞER, Prof.Dr. A.Selim YALÇINKAYA, Prof.Dr. Mehmet KABUKÇU, Prof.Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof.Dr. İbrahim DEMİR, Prof.Dr. Cengiz ERMİŞ, Doç.Dr. Ünal GÜNTEKİN, Doç.Dr. Fatih KOÇ, Doç.Dr. Umuttan DOĞAN, Yrd.Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN, Yrd.Doç.Dr. Murathan KÜÇÜK'e,

Kardiyoloji kliniğinde beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm mesai arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve buralara kadar gelmem de en az benim kadar çalışan değerli eşime,

Sonsuz teşekkürler ederim…

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	**iii**
Şekiller Dizini	**v**
Tablolar Dizini	**vi**
Grafikler Dizini	**vii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**3**
2.1. Ateroskleroz Tanımı	3
2.2. Ateroskleroz Fizyopatolojisi	3
2.3. Aterosklerozun Komplikasyonları	10
2.4. Ateroskleroz Epidemiyolojisi ve Toplumsal Yükü	13
2.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri	14
2.6. Akut Koroner Sendromlar	18
2.7. Aspirin ve Etki Mekanizması	25
2.8. Aspirin Direnci ve Olası Mekanizmalar	27
2.9. Aspirin Direncinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler	29
3. HASTALAR VE YÖNTEM	**33**
4. BULGULAR	**36**
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	**47**
6. ÖZET	**52**
7. ABSTRACT	**54**
8. KAYNAKLAR	**56**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	Adenozin Difosfat
AKÖ	Ani Kardiyak Ölüm
AKS	Akut Koroner Sendrom
AME	Akut Miyokard Enfarktüsü
AR	Aspirin Direnci
ARU	Aspirin Reaksiyon Ünitesi
ATC	Antithrombotic Trialists Colloboration
AU	Agregasyon Ünitesi
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
COX	Siklooksijenaz
CRP	C Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiyogram
Gp Ia/Iıa	Glikoprotein Ia/IIa
Gp Ib	Glikoprotein Ib
Gp IIb/ IIIa	Glikoprotein IIb/ IIIa
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HPL	Hiperlipidemi
hsCRP	Yüksek Duyarlıklı C Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
IL	İnterlökin
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KY	Kalp Yetersizliği
LDL	Düşük Yoğunluklu lipoprotein

LpPLA2	Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A 2
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
NO	Nitrik Oksit
NSTY-AKS	ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom
NSTYME	ST Segment Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü
PAF	Trombosit Aktive Edici Faktör
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PFA	Trombosit Fonksiyon Analizörü
PGE_2	Prostaglandin E_2
PGF_2	Prostaglandin F_2
PGH_2	Prostaglandin H_2
PGI_2	Prostaglandin I_2
SAP	Kararlı Anjina Pektoris
SS	Standart Sapma
STYME	ST Segment Yükselmeli Miyokard Enfaktüsü
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TİA	Geçici iskemik Atak
TXA_2	Tromboksan A_2
USAP	Kararsız Anjina
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Vwf	von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Aterosklerotik plağın evrim şeması	**5**
2.2.	Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan enflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler	**6**
2.3.	Trombosit agregasyon şeması	**8**
2.4.	Trombosit aktivasyonu evrim süreci	**9**
2.5.	Akut koroner sendrom spektrumu	**18**
2.6.	Antiagreganların etki mekanizması	**25**
2.7.	Aspirinin etki mekanizması	**26**
2.8.	Multiplate agregometre cihazı ve sensörlerde direnç cevabı	**32**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Metabolik sendrom tanı kriterleri	**16**
2.2.	ME evrensel sınıflaması	**20**
2.3.	Braunwald USAP/NONSTYME klinik sınıflaması	**21**
2.4.	NSTY-AKS için TIMI risk skoru	**22**
2.5.	AKS için Grace risk skoru	**22**
2.6.	STYMI için TIMI risk skoru	**23**
2.7.	ATC sonuçlarına göre antitrombositik tedavi ile vasküler olayların azalış oranları	**24**
2.8.	KKH'da aspirin direncinin değerlendirildiği çalışmalar	**27**
4.1.	Hastaların klinik özellikleri ve yüzde olarak sıklığı	**36**
4.2.	STYME tipine göre hastaların dağılımı	**37**
4.3.	Gruplara göre hasta dağılımı	**41**
4.4.	Hastaların gruplar arasındaki değişimi	**41**
4.5.	Aspirin direnci olan ve olmayan hastalardaki ortalama MPV değerleri	**42**
4.6.	Gruplardaki MPV ortalamasının bazal ve 1. ay kontrolünde değişimi	**43**
4.7.	Gruplardaki aspirin direnci için ortalama AU değerlerinin bazal ve 1. ay kontrolündeki değişimi	**43**

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik		Sayfa
4.1.	Bazalde ve 1. ay kontrolde MPV değerleri için en düşük, en yüksek ve ortalama değerler	**38**
4.2.	Bazalde MPV değeri yüksek olan 16 hastanın 12'sinde MPV değerlerinin 1. ay kontrolde normale gelişi ve bazalde MPV değerleri normal olan 11 hastanın 1. ay kontrolde MPV değerlerindeki yükselme	**38**
4.3.	Bazalde ve 1. ay kontrolde aspirin direnci için AU değerlerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri	**39**
4.4.	Bazalde aspirin direnci olan 7 hastada 1. ay kontrolde 4'ünde aspirin direncinin kaybolması ve bazalde aspirin direnci olmayan 16 hastada 1. ay kontrolde aspirin direnci gelişimi	**40**
4.5.	Hastaların gruplar arası zamansal değişimi	**42**
4.6.	Başvuru ve 1. ay MPV değerlerinin Bland Altmann yöntemi ile uyum analizi	**44**
4.7.	Başvuru ve 1. ay aspirin direnci AU değerlerinin Bland Altmann yöntemi ile uyum analizi	**44**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen, halen dünyada ve ülkemizde en başta gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) hazırladığı raporda 2020 yılında yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı (KKH) birinci, inme ise dördüncü sırada yer almaktadır (1).

Bu iki hastalık etyolojisinde birinci sırada ateroskleroz gelmektedir. Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezin net olarak aydınlatılmasını güçleştirmiştir.

Günümüzdeki bilgiler ışığında ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (3).

Koroner kalp hastalığının klinik spekturumu sessiz iskemini, kararlı anjina pektorisi (SAP), kararsız anjinayı (USAP), akut miyokard enfarktüsünü (AME) ve ani kardiyak ölümü kapsamaktadır.

Bunlar içerisinde akut koroner sendrom (AKS)'lar KKH'larının en sık karşılaşılan şeklidir. Bu başlık altında ST Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü (NSTYME), USAP ve ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü (STYME) yer alır. NSTYME ve USAP beraber ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendromlar (NSTY-AKS) olarak adlandırılırlar.

Gelişen tedavi yöntemlerine rağmen AKS'lar halen mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir. AKS'lar kararsız plak rüptürü ve sonrasında gelişen trombositleri de içeren trombotik sürecin kendini göğüs ağrısı ve elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri ile gösterdiği klinik tablolardır. AKS'lerin yönetiminde birincil amaç bu trombotik sürecin tedavisidir.

Bu süreçte antiagregan ajanların kullanımı tedavinin köşetaşı olup en sık kullanılan ajan aspirindir. Aspirin majör antitrombotik etkisini trombositler üzerinde siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek ve bunun sonucunda tromboksan A_2 (TXA_2) enzimini inhibe ederek gösterir.

Uygun tedaviye rağmen bazı bireylerde tekrarlayan AKS durumları gözlemlenmiştir. Gelişen teknoloji olanakları ile hücresel düzeyde ilaçlara karşı gelişen direnç mekanizmaları saptanmıştır ve mekanizmaların saptanması tedavi stratejilerini yönlendirmektedir. Koroner kalp hastalığı olgularında özellikle antiagregan ajanlara

karşı gelişen direnç mekanizmalarının saptanması ve farkındalığı tedavi algoritması için önemli bir kılavuz haline gelmektedir.

Bu çalışmada, AKS'larda aspirin direnci ve trombosit reaktivitesinin; zamansal değişkenliği, kısa prognoza etkileri ve aktif trombositlerin dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilen ortalama trombosit hacmi (MPV) ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz Tanımı

Dünyada birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıkların prevalansı ve önemine değinilmiştir. Global Burden of Disease Study 2010 verilerine göre kardiyovasküler hastalıklarda yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranları son 2 dekatta %20 azalmasına rağmen, dünyada ölümün en sık iki nedeni olan koroner kalp hastalığı (KKH) ve inmeden ölüm oranları sırayla %35 ve %26 artmıştır (2).

Bu iki hastalık etyolojisinde birinci sırada ateroskleroz gelmektedir.Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezin net olarak aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipit depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıkandığı sanılmıştır. Ancak arterler kanı ileten basit tüpler olmaktan çok uzak olup bizzat ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan aktif, dinamik dokulardır. Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır.

Günümüzdeki bilgiler ışığında ateroskleroz; multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (3).

2.2. Ateroskleroz Fizyopatolojisi

Hücredışı lipit birikimi

Aterosklerozda ilk basamaklar karmaşık yapıda olmasına rağmen genç insanlardan elde edilen gözlemlerin hayvan deneyleri sonuçları ile birleştirilmesi bu basamaklar hakkında daha fazla ipucu elde edilmiştir. Aterogenetik bir diyet ile özellikle kolesterol, doymuş yağ, küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birikmektedir. Bu lipoprotein partikülleri arter intimasında preteoglikanlara bağlanmakta ve kümeleşme eğilimi göstermektedirler (4). Proteoglikana bağlanan lipoprotein partikülleri, oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara eğilimi arttırmış olup bu erken ateroskelerozun önemli bir öğesidir (5). Damar hücrelerinin eksprese ettiği NADH/NADPH oksidazlar,

infiltratif lökositlerin eksprese ettiği lipooksijenazlar veya miyeloperoksidaz enzimleri oksidatif stres yolu ile aterom gelişimine katkıda bulunurlar (6-9).

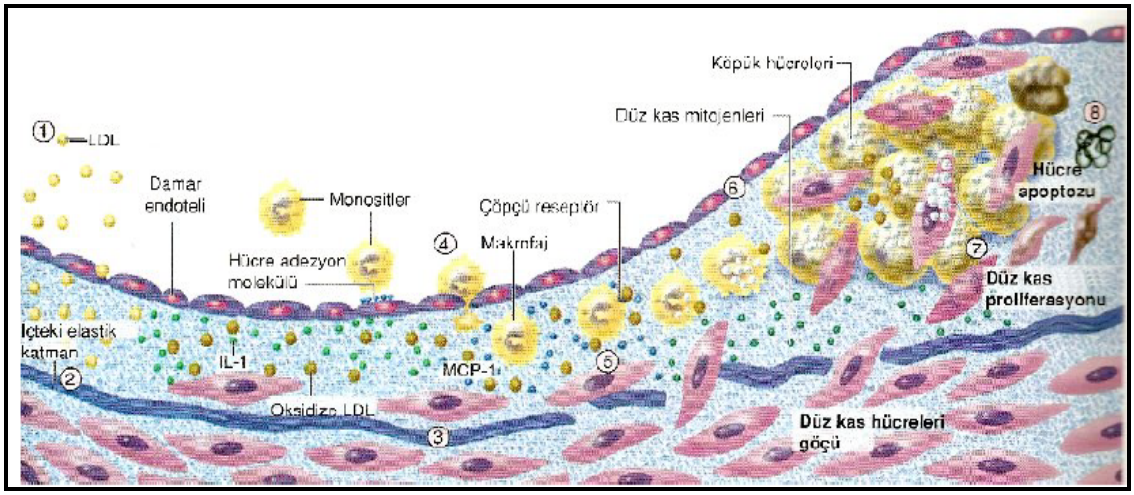
Lökositlerin toplanması

Lezyonun oluşum sürecinin erken evresinde aterogenezin diğer kriteri lökositlerin toplanması ve bu bölgede kümeleşmesidir (10). Normalde kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel, risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelliğini kaybeder, yapışkan ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM, selektinler), büyüme faktörleri (PDGF, βFGF, TGF-β, IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlar (11). VCAM-1 monositleri ve T lenfositleri bağlar. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal bölgeye 'diapedez' diye adlandırılan bir mekanizma ile geçer ve burada birikirler. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesi için monosit kemoatraktan protein (MCP-1) isimli kemokinin bulunması gereklidir (12). T hücreleri ise farklı kemokinlerin (G-IP-10, MIG gibi) etkisi ile subendotelyal bölgede birikir. Son zamanlarda mast hücrelerinin de benzer mekanizmalarla biriktiği gösterilmiştir. Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadır. Endotel tarafında eksprese edilen E selektinin erken ateroskleroz üzerine etkisi sınırlı olup polimorf nüklear lökositlerin adhezyonunda rol alır. Aterom plağı üzerindeki endotel hücreleri bu adhezyon molekülünü fazla eksprese etmezler. Bu ailenin diğer üyeleri (P selektinler dahil) aterosklerozda daha büyük rol oynamaktadırlar. Damarda oluşan yangı nedeni ile eksprese olan bu proteinler erken aterosklerotik lezyonun en önemli sorumlularıdır.

Köpük hücre oluşumu

Arter intimasında toplanan monositler burada lipid ile yüklenip köpük hücresine dönüşebilirler. Bu hücrelerin çoğu düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'ye ilişkin klasik hücre yüzeyi reseptörünü eksprese edebilmektedirler ancak bu reseptör köpük hücre birikimini düzenlememektedir. Bunlar yerine çöpçü (scavenger) reseptörleri eksprese edilir (13,14). Mast hücreleri makrofaj hücrelerine dönüşürler ve lipoproteinleri yutmaya başlarlar. Makrofajlarda bir yandan lipit birikimi devam ederken öte yandan enflamatuvar mediyatörlerin salınımı devam etmektedir. Aktive endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle eden faktör bölgedeki makrofaj yığılımını arttırır.

Köpük hücre oluşumu tamamlanmış olur. Endotel hücreleri altına yerleşen köpük hücreleri ve T lenfositlerden oluşan bu karakteristik lezyon, aterosklerozun ilk lezyonu olarak bilinen yağlı çizgidir (15). Yağlı çizgi içerisindeki T hücreleri aktive olurlar ve damar duvarının kendi hücreleri ile birlikte çeşitli sitokinler, fibrinojenik mediyatörler ve büyüme faktörleri salgılarlar. Bunlar düz kas hücre göçü ve proliferasyonun gerçekleşmesine katkıda bulunurlar ve etrafında yoğun bir ekstrasellüler matriks oluşmasını sağlarlar. Media tabakasındaki düz kas hücreleri inflamatuvar uyarıya yanıt olarak, özel enzimler aracılığıyla elastin ve kollajeni yıkarlar. Böylece düz kas hücreleri internal elastik laminayı aşarak intima altına göç ederler. Aynı zamanda düz kas hücreleri, daha fazla monosit toplanmasını sağlayan faktörler salgılarlar (15-17). Salgılanan kemoatraktan maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgılar. İnterlökin-1, tümör nekrozis faktör gibi sitokinler endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olur. Şekil 2.1'de aterosklerotik plağın evrimi anlatılmıştır (18).



Şekil 2.1. Aterosklerotik plağın evrim şeması.

Sonuçta aterosklerotik lezyonun en ileri biçimi olan, lipidler ve nekrotik odaktan oluşan çekirdek ile bunu örten fibröz kapsülle karakterize 'fibröz plak' oluşur. Fibröz plağın rüptüre olmasıyla komplike lezyonlar oluşur.

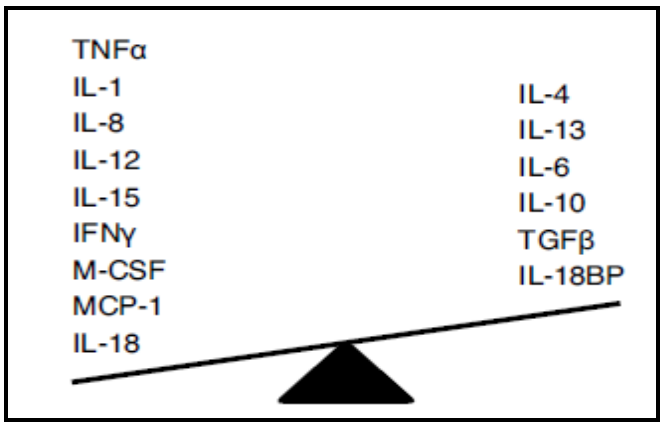
Ateroskleroz gelişiminde immün teori

Son yıllarda aterosklerozun gelişiminde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin önemli rolü olduğu anlaşılmıştır (19-21). Doğal bağışıklık sistemi bilindiği üzere mikroorganizma veya patojenle karşılaşıldığında ortaya çıkan ilk enflamatuvar

yanıttır. İmmün hücreler, yani T hücreleri, monositler, makrofajlar ve mast hücreleri çeşitli dokuları dolaşarak antijen ararlar. T hücresi bir antijenle karşılaşıp bağlandığında bir dizi sitokin salarak enflamatuar bir yanıt oluşur. Çöpçü (scavenger) ve toll-like reseptörler aterotrombozda doğal bağışıklıktan sorumlu en önemli reseptörlerdir (22). Doğal bağışıklık yanıtın ilk basamağında çöpçü reseptörler okside LDL'yi hücre içine alarak makrofajın köpük hücresine dönüşmesine yol açar (23). Köpük hücreleri de sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna, ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matriks ve fibrozise neden olmaktadır (24,25).

Adaptif bağışıklık sistemi doğal bağışıklık sistemine göre daha spesifiktir. Bu sistem, T ve B hücre reseptörlerinin ve yabancı antijenleri tanıyan immunglobülinlerin oluşumuna yola açan organize bağışıklık yanıtını içermektedir. Modifiye lipoproteinler, heat-shock proteinleri, β2 glikoprotein 1b ve enfeksiyöz ajanlar bu tip bağışıklık sistemini uyarabilir. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rola alan çeşitli sitokinler salınımına neden olmaktadır. CD4 (+) T hücreleri interferon gama, lenfotoksin, CD 40 ligand ve tümör nekrozis alfa gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımına yol açarak plak destabilizasyonuna yol açmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. Sitolitik T hücreleri (CD8) sitolizise ve hedef hücrelerin (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar) apopitozisine yol açmaktadır (24,25).

İmmün sistemin bazı yolları ise antienflamatuvar etkiye sahiptir (Şekil 2.2). İnterlökin 10, transforming growth factor beta (TGFβ), B hücreleri gibi antiaterosklerotik ve antienflamatuvar yapılar da vardır (21-26). Antienflamatuvar mekanizmaların baskın gelmesi halinde ise antiaterosklerotik etki elde etmek mümkündür.



Şekil 2.2. Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan enflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler.

Aterosklerozda trombositlerin rolü

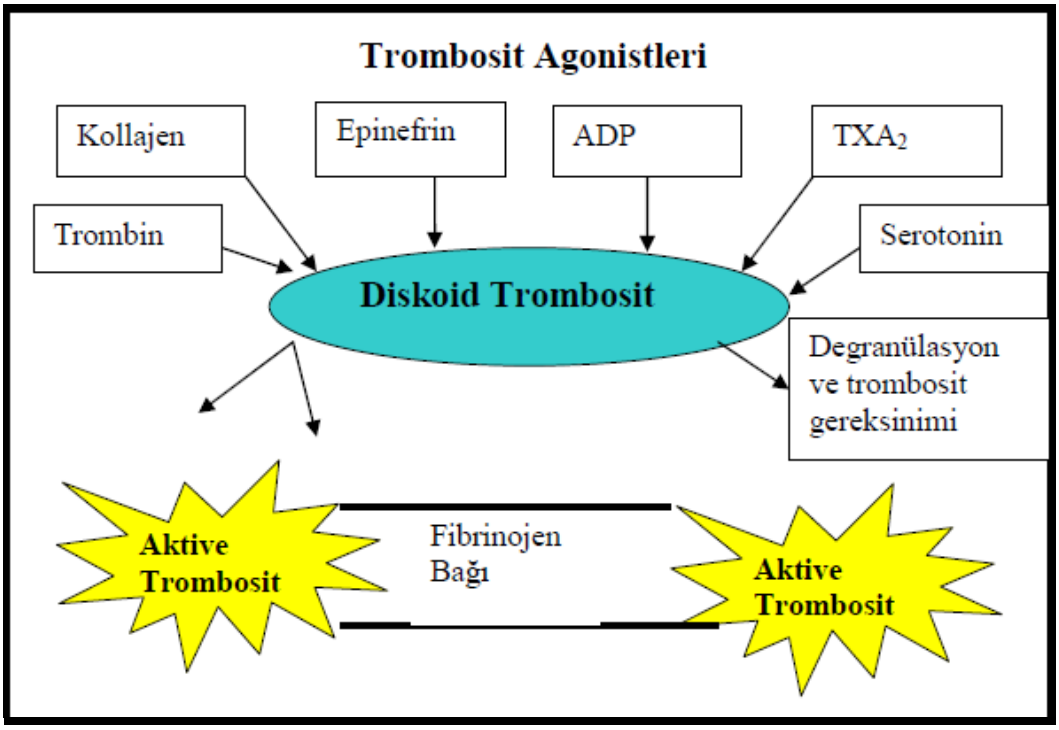
Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden periferik kana salınan, çekirdeği olmayan, dolaşımda ortalama ömrü 7-10 gün olan ve birçok aktif enzim içeren kan elemanlarıdır (27). Boyutları yaklaşık 2-4 μn olup periferik kanda sayıları 150.000-350.000 / ml arasında değişmektedir.

Aterogenez ile ilişkili olarak Russel Ross ve arkadaşlarının 'hasar ya da zedelenmeye yanıt' hipotezine göre aterosklerotik lezyonlar, arter endotelinde bölgesel yaralanmayı takiben trombositlerin adhezyonu, aggregasyonu ve mediatör salınımı sonucu oluşmaktadır (28,29). Aterosklerozun sadece monosit ve lenfositlerle başlatılan bir süreç olduğu ve bu süreçte trombosit adhezyonun etkisi olmadığı düşünülmekte idi (30-34). Geçmişte genel olarak aterosklerotik plak oluşumunun erken evrelerinde trombositlerin katılımı kabul edilmemekteydi ve esas olarak aterosklerozun plak rüptürü sonucu trombüs formasyonu ile ortaya çıkan ciddi klinik tabloları olan MI, stroke ve ani ölümde aktif rol aldığı düşünülmekteydi (35-41). Trombositlerin, düz kas hücresi proliferasyonu ve plağın stabilizasyonunda rol alması biyolojik açıdan çelişkili gibi görünebilir çünkü trombositler plak rüptürü oluştuktan hemen sonra sahnede belirir ve trombüs oluşumu ile damarın tıkanmasına yol açarak damardaki patolojiyi en üst düzeye çıkarırlar.

Trombositlerin endotelyal yüzeye adhezyonu, monositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlayacak sinyallerin oluşumuna yol açar. Monositlerin damar dışına çıkmaları ya da ekstravaze olmaları ve makrofajlara dönüşümleri plak oluşumu ve ateroskleroz sürecini başlatır.

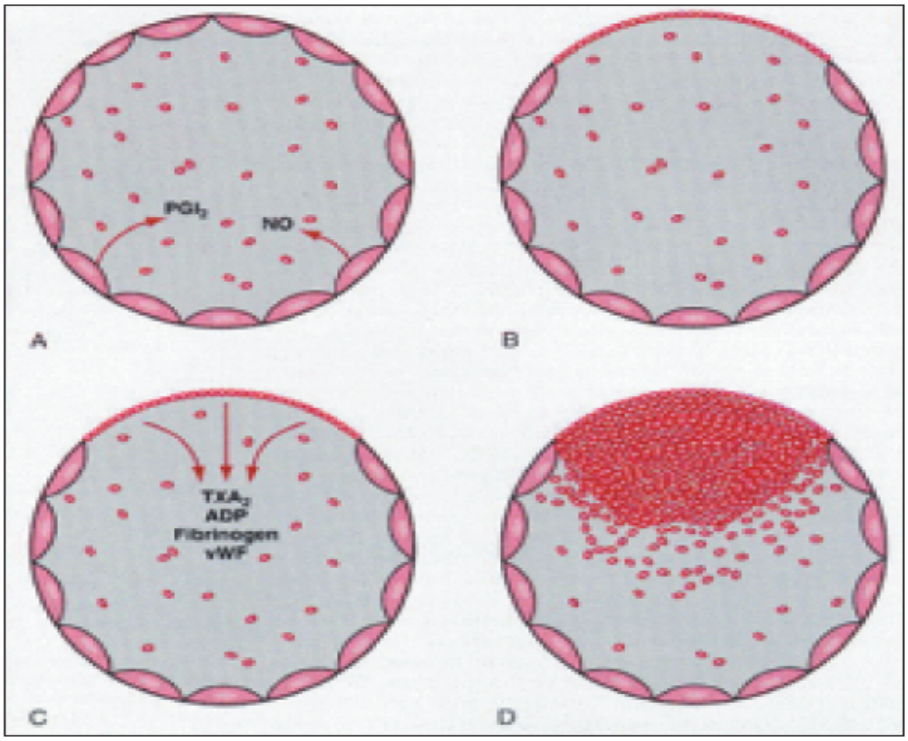
Trombosit adhezyonu temel olarak von Willebrand Faktör (vWF) yardımı ile olur. Von Willebrand Faktör endotel hücreleri ve megakaryositlerden sentezlenebilen bir proteindir. Von Willebrand Faktör, trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib (Gp Ib) reseptörleri ile birleşir ve trombositleri subendotelyal kollajenin $\alpha 2\beta 1$ integrin ya da Gp Ia/IIa gibi özel trombosit membran reseptörlerine bağlayarak, hasar bölgesini örten, tek katlı yapışkan bir trombosit tabakası oluşmasına yol açar. Bu trombositler bir sonraki aşamada membran reseptörlerine bağlanan mediyatörlerin etkileri ile aktive olurlar (Şekil 2.3). Bu mediyatörler arasında trombosit aktive edici faktör (PAF), TXA_2, trombin, epinefrin, serotonin, adenozin difosfat (ADP) sayılabilir. Çekirdekleri olmayan trombositler enzimatik reaksiyonlarla oluşturdukları veya ekstrasellüler sıvıdan

endositoz yolu ile aldıkları çok sayıdaki değişik sitokini, mitojeni veya vazoaktif maddeleri granüllerinde depolarlar. Bu maddeler arasında ADP, serotonin, çözülebilir adezif proteinlerden fibrinojen, vWF, fibronektin, trombospondin ile prokoagülan maddelerden trombosit faktör IV ve faktör V bulunmaktadır (42).



Şekil 2.3. Trombosit agregasyon şeması.

Sağlam endotelden Prostaglandin I2 (PGI_2), nitrik oksit (NO), karbonmonoksit salınarak trombosit inhibisyonu yapılmaktadır (43). Ancak endotel hasarı ile trombositlerin adhezyon ve aktivasyonu başlar. Aktive olan trombositler bir yandan da güçlü bir trombosit aktivatörü ve vazokonstriktör madde olan TXA_2'yi sentezlerler. TXA_2, trombositlerdeki araşidonik asit metabolizmasının COX enzimi aracılığıyla sentezlenen majör ürünüdür. Tromboksan A_2 yanında aktive trombositlerden ayrıca ADP, vWF, fibrinojen gibi maddeler de salınmaktadır. Tüm bu maddelerin salınımı ile diğer trombositler de vasküler hasar bölgesine gelmekte ve trombosit tıkacı oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar. Trombosit aktivasyonu Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Trombosit aktivasyonu gelişim süreci.

A: Vasküler endotel hücreleri tek sıra olup trombosit inhibe eden PGI_2 ve NO gibi mediyatörler salgılamaktadırlar. **B:** Vasküler hasar bölgesinde endotel hücrelerinin kaybı ve trombositlerin adhezyonu görülmektedir. **C:** Adhezyon gösteren trombositler aktive olarak granüllerinin içeriklerini serbestleştirirler. **D:** Aktive trombositlerden salgılanan maddeler diğer trombositlerin de hasar bölgesine gelmesini ve trombosit agregasyonun başlamasını uyarırlar ve damarı tıkayabilecek trombosit pıhtısı meydana gelir.

Ayrıca trombosit aktivasyonun başlaması ile birlikte hücre membranında açığa çıkan faktör V ve faktör IX reseptörleri, granüllerin sekresyonu ile açığa çıkan faktör IX ve faktör V'i bağlayıp, trombosit membranında pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirirler. Bu mekanizmanın aktivasyonu ile trombin oluşur ve trombin de fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlar (44). Oluşan fibrin trombositlerin birbirine yapışmasını sağlayarak bir ağ halini alır. Aktif hale trombosit sayısı arttıkça beyaz trombüs olarak bilinen trombosit kümesi oluşur ve arterial trombüs gelişmi tamamlanır. Bu trombüs oluştuğu damarda tıkanma yapabilir veya in situ lizise uğrar ve bu sırada bazı parçaları embolize olur (45).

Ortalama trombosit hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit fonksiyon ve aktivasyonun en iyi dolaylı göstergelerinden birisidir. Büyük trombositler küçük trombositlerden daha aktif olup TXA_2 gibi protrombotik faktörleri daha çok üretirler (46). Trombositlerin

çekirdekleri yoktur ve karakteristikleri öncü hücreleri olan megakaryositik dönemde belirlenir. Trombosit hacim ve yoğunluğu trombopoez döneminde belirlenmekte ve bir kez dolaşıma girdikten sonra değişmemektedir (47,48). Trombosit üretim kontrol mekanizması net anlaşılamamakla beraber, MPV ve trombosit sayısının hormonel kontrol altında olduğu düşünülmektedir (49).

AMI, inme ve geçici iskemik atak (TIA) durumlarında MPV artışı bildirilmiştir (50-57). Artmış MPV'un ME sonrası ölüm ve tekrarlayan vasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (58). Bu birliktelik artmış fibrinojen, kan viskositesi ve lökosit sayısı gibi daha iyi bilinen risk faktörlerine önemli ölçüde benzerdir. Koroner arterlerde meydana gelen plak rüptürü ve damar duvarındaki trombojenik materyalin trombositler ile etkileşimi sonucunda trombüs oluşmaktadır. Plağın trombotik eğilimi ne olursa olsun daha büyük ve daha reaktif trombositlerin bu trombüs oluşumunda katkıları daha fazladır (59).

Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), obesite, sigara ve hiperlipidemi (HPL) durumlarında MPV artışı gözlenmektedir (59-64). Bu hastalıklar ve klinik durumlar ateroskleroz için majör risk faktörlerini oluşturmaktadır ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle rutin hemogram testlerinde otomatik analizatörlerle kolaylıkla değerlendirilebilen MPV aterosklerozda gelişebilecek olumsuz sonlanım noktalarının değerlendirilmesinde faydalı olabilmektedir.

2.3. Aterosklerozun Komplikasyonları

Arter stenozları ve klinik anlamları

Aterosklerozun daha önce anlatılan fazları uzun süreç sonrası gelişmekte ve bu zaman zarfında etkilenmiş birey sıklıkla herhangi bir semptom göstermemektedir. %60'ı aşan daralmalara neden olan lezyonlar artan gereksinim durumlarında kan akışını kısıtlayabilmektedir. Bu tip atero-oklüzif hastalık kronik stabil anjina pektoris veya aralıklı kladikasyoya neden olmaktadır. Bu nedenle semptomatik aterskleroz lezyon oluşumunun başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkmaktadır.

Ancak birçok AME olgusunda, olaydan önce stabil göğüs ağrısı izlenmemektedir. Birçok klinik gözlem AME'ların çoğunun yüksek dereceli stenozlardan değil, aksine kan akışını kısıtlamayan hafif stenozlardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Örneğin AME ortaya çıkmasından aylarca önce koroner anjiografi uygulanan kişilerde suçlanan

lezyon sıklıkla önceki anjiografide %50'den daha az darlık oluşturan lezyonlardır. Bu tipte dört seri anjiografik çalışmanın toplu analizinde AME olgularının ancak %15'inde %60 veya daha yüksek darlık dereceleri saptanmıştır (65).

Aterosklerotik süreci kategorize etmek amacıyla, aterosklerotik lezyonların ilerleme sürecindeki fizyolojik ve morfolojik değişikliklerle, klinik sonuçlar bütünleştirilerek Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından lezyonlar sekiz farklı tipte tanımlanmıştır (39):

Tip I Lezyon: En erken evrede görülen lezyondur. Minör lipid birikimi ve seyrek makrofaj kökenli köpük hücreleri ile karakterizedir. Koroner arterler bu lezyonlar çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunurlar.

Tip II Lezyon: Makrofaj kökenli köpük hücreleri tip II lezyonlarda daha fazla sayıda bulunur ve arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık olarak yağlı çizgilenmeler olarak görünürler. Bu lezyonlar az miktarda düz kas hücreleri, T hücreleri ve mast hücrelerini içerirler.

Tip III Lezyon: Patolojik olarak aterosklerotik plak veya ateromun ilk olarak fark edildiği evredir. Tip II lezyon ile arasındaki en önemli fark, küçük ekstrasellüler lipid birikimleri içermesidir. Bu birikintiler ekstrasellüler matriksi genişletir ve intimanın hücresel organizasyonunu bozar. Tip III lezyon varlığının, ileride ortaya çıkabilecek klinik hastalığı öngördüğü düşünülmektedir (39).

Tip IV Lezyon: Ekstrasellüler lipid miktarı, kolesterol birikintileri ile dolu hücreden yoksun bir havuz oluşturacak şekilde artmıştır. Lipid çekirdek inflamatuvar hücre tarafından çevrelenmiş olup, düz kas ile bağ dokudan oluşan ince bir tabaka ile çevrilmiştir. Adventisyal vazo vazorumlar, plağın derin kısımlarına doğru genişler. Bu evrede arter lümen volümünü korumak amacıyla yeniden şekillenir. Damarın dış hattı oval hale gelir ve bu nedenle lezyonları anjiografi ile görüntülenmesi zordur (39).

Tip V Lezyon: Tip IV lezyondaki, lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokunun artışı ile karakterizedir. Buradaki fibrozise, düz kas hücreleri neden olmaktadır. Kollajen genellikle bu lezyonun baskın özelliği olmaktadır ve plak hacminin çoğunu oluşturmaktadır. Plak içinde kılcal damar gelişimi tip IV lezyona göre daha belirgindir. Bu lezyonlar, arterin yeniden şekillenme ile kompanse edebileceğinden çok daha büyük olduğundan, lümen daralmasına neden olurlar. Plak rüptürlerinin çoğu bu tip lezyonlarda ortaya çıkmaktadırlar. Rüptüre açık tip V lezyonlarda tipik olarak, plak ve

çevre normal intima arasındaki sınır bölgesinde ince bir fibröz tabaka bulunmaktadır (39).

Tip VI Lezyon: Tip VI lezyonlar trombotik birikintiler veya kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların oluşumundaki en önemli neden plak rüptürüdür. Subendotelyal fibröz dokuda yırtılmalar ve ülserasyonlar sık olarak görülmektedir. AMI veya kararsız anjina pektoris gibi klinik olayların ortaya çıkması çoğunlukla tip VI lezyona bağlıdır (39).

Tip VII Lezyon: Çok az miktarda lipid içeren veya hiç lipid içeri olmayan, kalsiyum birikintilerinden oluşan ileri evre plaklardır (39).

Tip VIII Lezyon: Tip VIII lezyona benzer ancak kalsiyum birikintisi yerine baskın olarak kollajenden oluşan ileri evre plaklardır. Tip V ve tip VI lezyona göre daha kararlıdır (39).

Tromboz ve aterom komplikasyonu

Bilim dünyasında gelişen teknoloji ile koroner tromboz hakkındaki bilgi birikimine gün geçtikçe yeni veriler eklenmektedir. Koroner trombüslerin çoğu birkaç önemli plak yırtılma mekanizmalarıyla oluşmaktadır (46,47). Birinci mekanizma AMI olgularının da üçte ikisinden sorumlu olan fibröz plağın yırtılmasıdır. Bir diğer mekanizma da AKÖ ile hayatını kaybeden hastalarda saptanan intimal yüzeydeki aşınmadır. İntimal yüzeydeki aşınma mekanizması kadınlarda daha sık olarak izlenir (66).

Plak rüptürü ve trombozu

Fibröz kapsülün muhtemel yırtılma sebebi kapsülün mekanik gücü ile kapsülün maruz kaldığı güçler arasındaki orantısızlıktır. Kollajenin interstiyel formları kapsülün yırtılmasına karşı oluşan biyomekanik direncin büyük bölümünü sağlamaktadır. Bu nedenle kollajen metabolizması plağın yırtılma eğilimini düzenlemektedir. Düz kas hücrelerinde kollajen sentezini azaltan faktörler bu hücrelerin plağın fibröz kapsülünü onarma ve koruma yetisini de bozabilmektedir. Hassas plak denilen ve AKS ile ilişkili olan bu plaklarda düz kas hücresi göreli olarak azdır (67). Hassas plağın diğer bir özelliği de belirgin bir makrofaj birikimi ve geniş bir lipit havuzu içermesidir.

Yüzeyel plak erozyonuna bağlı tromboz

Yüzeyel erozyonun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle kadınlarda, hipertrigliseridemi ve diabetes mellitus hastalarında ölümcül MI sebebi olarak gözlenmektedir (68,69). Ancak altta yatan mekanizmalar hala aydınlatılamamıştır ve veriler sınırlıdır.

2.4. Ateroskleroz Epidemiyolojisi ve Toplumsal Yükü

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ömür boyu sessiz bir biçimde ilerleyen ve belirtileri ortaya çıktığında genellikle ileri bir aşamaya ulaşmış kronik bir hastalıktır. Kardiyovasküler hastalık nedenlerine göre yapılan ilk gözlemsel çalışmaya 1916 yılında rastlanmaktadır. Sistemik araştırmalar ise II. Dünya Savaşı'ndan sonra ve Framingham Kalp Çalışması ile başlamıştır (70). Sonrasında birçok yeni çalışma ve meta analiz yayınlanmış ve yayınlanmaktadır. KKH bağlı ölüm oranları son dört dekatta azalmış olmasına rağmen tüm dünyada halen ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (71). Amerika Birleşik Devletleri'nde KKH halen 35 yaş üzeri ölümlerin yaklaşık üçte birinden sorumludur (72). Avrupa'da ise yıllık 4.3 milyon ölümün %48'i (kadınlar %54, erkekler %43) başta KKH ve inme olmak üzere kardiyovasküler hastalıklara bağlı olmaktadır (73).

Ülkemizde ise çok fazla epidemiyolojik çalışma olmamasına rağmen Türk Kardiyoloji Derneğinin 1990 yılında başlattığı Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması sonuçları dünya ile benzer izlenmiştir. 1990-2008 yılı verilerine göre tüm ölümlerde %40'lık pay ile KKH ilk sırada yer almaktadır. KKH bağlı ölümler erkeklerde yıllık %0.76 kadınlarda ise %0.38 olup yılda 390.000 koroner olay gelişmekte ve 90.000 olay fatal seyretmektedir. Sonuç olarak toplam koroner hastası yılda 200.000 kadar artmaktadır. Ülkemiz bu sonuçlarla değerlendirildiğinde gelişmekte olan ülke örneğinden daha çok sanayileşmiş ülkelerdeki 30 yıl önceki verilere uymaktadır (74).

2.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Dislipidemi

Geniş çaplı çalışmalar artmış plazma total kolesterol, LDL kolesterol, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol seviyelerinin ateroskleroz ile birlikteliğini ve total kolesterol ile LDL kolesterolün düşürülmesinin aterosklerozu azalttığını göstermiştir. Plazma total kolesterol seviyesindeki %10 düşüş ile koroner arter hastalığında 5 yılda %25 azalma sağlanmaktadır. Benzer biçimde LDL kolesterol seviyesinde 40 mg/dl düşüş ile kardiyovasküler olaylarda %20 azalma sağlanmaktadır (75).

Öte yandan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ile ateroskleroz arasında ters bir ilişki vardır. HDL kolesteroldeki 1 mg/dl azalma ile KKH riskinde %2-3 artış izlenmektedir (76).

Trigliseridlerle KKH ilişkisi büyük oranda diyabet, obesite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi faktörlerle ilişkilidir (77). Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların metaanalizlerinden elde edilen verilerle sınırda yüksek (150-199 mg/dl) ya da yüksek (> 200 mg/dl) trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (78,79). Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzuna göre yüksek KKH riski altındaki hastalarda LDL kolesterol hedefi < 100 mg/dl iken, çok yüksek KKH riski altındaki hastalarda LDL kolesterol hedefi ≤ 70 mg/dl veya hedef düzeye ulaşılamazsa LDL kolesterolde ≥ %50 düşme sağlanması önerilmektedir (80).

Yaş ve cinsiyet

Yaş miyokart enfarktüsünü de içeren AKS gelişiminin en güçlü bağımsız öngörücüsüdür. Erkeklerde risk geçen her on yılda artar ve erkeklerle kadınlar karşılaştırıldığında, premenapozal kadınlarda riskin yaklaşık on yaş daha genç bir erkeğin riski ile benzer olduğu görülmüştür (81). Menapozdan sonra kadınlar için risk artar fakat aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük olmaya devam eder (82). Genel olarak erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri KKH için güçlü bir risk faktörüdür.

Aile öyküsü

Aile öyküsü KKH için değiştirilemez anlamlı bir risk faktörüdür. En güçlü aile öyküsü birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer

birinci derece bayan akrabalarda 65 yaşından önce KKH gelişmiş olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3 – 1,6 kat arttırmaktadır (83,84). Erken yaşta KKH gelişmiş birey sayısı arttıkça aile öyküsü daha anlamlı bir risk faktörü halini alır.

Sigara kullanımı

Sigara kullanımı KKH için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. TEKHARF çalışma verilerine göre ülkemizde sigara içimi iskemik kalp hastalığı için en yaygın risk faktörüdür (74). Sigara kullanımı KKH riskini arttırmakta ve diğer risk faktörlerinin varlığıyla bu risk katlanmaktadır. Sigara içenlerde ME ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 kat, kadınlarda 4,7 kat daha fazla artmaktadır (85). Patofizyolojik çalışmalar sigara kullanımı ve KKH arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve birçok mekanizma ortaya çıkmıştır. Sigaranın kan basıncı ve sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkilerinin ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması ile miyokard oksijen sunumunu azaltmasının yanı sıra, aterotromboz üzerine de olumsuz etkileri mevcuttur (86). Yine sigara kullanımı, LDL kolesterolün oksidasyonunu arttırabilir ve HDL kolesterolün kardiyoprotektif etkilerini kaldırarak endotel hasarına bağlı koroner vazodilatasyonu engelleyebilir. Kronik sigara tüketimini takiben işlevleri bozulan endotele bağlı olarak, azalmış NO sentezi sonucu koroner vazodilatör yanıt bozulmaktadır (87).

Diabetes mellitus (DM)

Diabetes mellitus, KKH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve bayanda KKH riskini sırayla iki ile dört kat arttırmaktadır (87). ME hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner olaylarla mortalite riski, ME geçirmiş diyabetik olmayan hastalarla aynıdır (89). Bu nedenle DM, NCEP ATP 3 kılavuzunda KKH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (90). DM birçok mekanizma üzerinden ateroskleroza yol açmaktadır. Bu mekanizmalar: düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid/artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek lipoprotein a konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikolizasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1 düzeyi, bozulmuş fibrinoliz, yüksek vWF seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (83). Avrupa Diayabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklara İlişkin Tedavi Kılavuzu'na göre diyabetik hastalarda hedef HbA1c < %7.0, kan basıncı hedefi <140/85 mmHg, çok yüksek riskli hastalarda LDL < 70 mg/dl; bu sağlanamıyorsa başlangıç

LDL ye göre %50 azalma, yüksek riskli hastalarda LDL < 100 mg/dl ve KKH olanlarda 75-160 mg/gün aspirin tedavisi önerilmektedir (91).

Hipertansiyon (HT)

HT, KKH için çok önemli bir risk faktörüdür. Tüm aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. KKH hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazla izlenmektedir (92). Kardiyovasküler riski arttırıcı etkisi bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı gibi mekanizmalarla gerçekleşmektedir (93). Daha önceki bilinenlerin aksine artık sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncına göre kardiyovasküler risk açısından daha önemli görülmektedir. Ayrıca izole sistolik HT'unda total kardiyovasküler ölümlerde ve inmede en az diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmektedir. Yaşlılarda dahi sistolik kan basıncı yüksekse tedavi uygulanmalıdır (94). Damar duvar sertliğinin önemi bir göstergesi olan nabız basıncı genişliği hem ilk hem de tekrarlayan ME açısından güçlü bir risk faktörüdür (88,95). Güncel kılavuzlar hedef tansiyon değerlerini genel olarak <140/90 mmHg olarak kabul etmektedir.

Metabolik sendromu

Metabolik sendrom, DM ve kardiyovasküler hastalık riskini arttıran birçok faktörün birlikteliğini ifade etmektedir. Obezite prevalansı dramatik bir biçimde artmaktadır ve Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş üstü nüfusun 1/3'ünde 'Metabolik Sendrom' sorunu mevcuttur. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması sonuçlarına göre kadınlarda metabolik sendrom görülme sıklığı %41 iken erkeklerde bu oran %29 olarak izlendi. Metabolik sendromun en sık görüldüğü yaş grubu 60-69 olarak saptandı. Nüfusun %36'sında abdominal obezite tesbit edilirken, bu oran kadınlarda %54.8'e ulaşmıştır (96).

C reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) inflamasyon parametreleri olup ileride yaşanabilecek kardiyovasküler olayları tahmin etmekte kullanılabilmektedirler ve obezite ile bu parametrelerin serum seviyeleri artmaktadır. Ek olarak adinopektin insülin duyarlılığının bir göstergesi olup ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu olup obezite ile azalmaktadır.

Third National Health Nutrition Examination Survey'e göre metabolik sendrom varlığı ME riskini diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 2 kat arttırmaktadır. Diğer

bağımsız risk faktörleri düşük HDL kolesterol, HT ve hipertrigliseridemi olarak belirtilmiştir (97).

NCEP-ATP III göre metabolik sendrom tanımlaması Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Metabolik sendrom tanı kriterleri.

Aşağıdaki beş parametreden en az üçünün bulunması

- Santral obezite; erkeklerde bel çevresi >102 cm bayanlarda > 88 cm
- Artmış trigliserid düzeyi (>150 mg/dl)
- Düşük HDL kolesterol düzeyi (erkeklerde <40 mg/dl bayanlarda <50 mg/dl)
- Artmış kan basıncı: sistolik KB>130 mmHg ve/veya diyastolik KB>84 mmHg veya daha önce tesbit edilmiş HT için tedavi alıyor olmak
- Bozulmuş açlık glukozu (>110 mg/dl) veya daha önceden tesbit edilmiş tip 2 DM

➔ Revize edilmiş versiyonda açlık glukozu için daha düşük sınır değer belirlenmiştir. (>100 mg/dl)

Diğer risk faktörleri

Sistemik enflamasyon ateroskleroz için risk faktörü olarak görülmektedir. Yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hsCRP) ve fibrinojen enflamatuar, homosistein ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz (LpPLA) 2 trombotik biyobelirteçlerdir. Bu belirteçlerin plazma seviyelerinde artış ile koroner olaylar arasında ilişki vardır.

Yüksek duyarlıklı CRP, klasik temel risk faktörlerine eşdeğer büyüklükte etkiyle, kararsız aterosklerotik plak oluşumunun altında yatan birden fazla metabolik ve düşük dereceli enflamatuar faktörü birleştiren bir risk faktörü olarak büyük prospektif çalışmalarda tutarlılık göstermiştir. Kılavuzlarda bu belirtecin temel kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin klinik değerlendirilmesinde orta seviyede risk grubuna giren bireylerde kullanılmıştır.

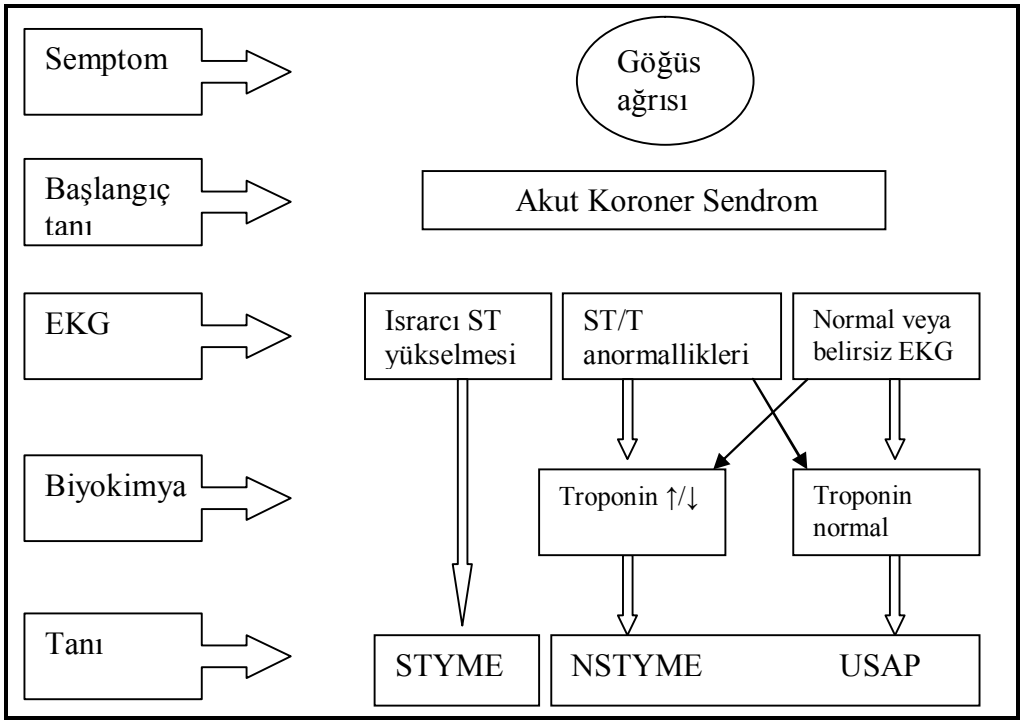
Homosisteinin kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak risk üzerindeki etkisinin büyüklüğü fazla değildir ve beslenme, yaşam tarzı etkenleri ve metabolik durumlardan etkilenmesi nedeniyle tutarlılığı yetersizdir.

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz 2 yakın zamanda plak rüptürü ve aterotrombotik olaylar için bağımsız bir risk faktörü olarak hassas bir gösterge olarak ortaya çıkmıştır. Ancak risk üzerindeki etkisi fazla değildir ve test maliyeti göz önünde bulundurulunca homosistein gibi kardiyovasküler hastalık riski değerlendirmede LpPLA2 ikinci basamak bir belirteçtir (80).

2.6. Akut Koroner Sendromlar

Tanımı ve tipleri

Akut koroner sendromlar koroner arteryel plağın erezyonu ve/veya rüptürünü takiben koroner arterde tromboz, embolizasyon ve miyokard perfüzyonunun farklı derecelerde bozulmasıyla komplike olabilen klinik belirtiler spektrumunu tanımlar. Klinik özellikler, miyokard iskemisinin yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Akut koroner sendrom spektrumunda bulunan STYME koroner arterlerde tam tıkanmaya bağlı olarak gelişirken, NSTYME geçici, kısmi koroner arter tıkanması veya tam tıkanmaya rağmen kollateral dolaşımla distal akımın yetersiz de devam etmesi ile oluşur. Trombüs veya plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolizasyonu ve vasküler tonus değişiklikleri sonucunda geçici veya kısmi koroner tıkanma da miyokardiyal nekroza neden olabilmektedir. Tanı EKG ve biyobelirteç sonuçlarına göre konulmaktadır. İlk önce EKG'deki ST segmenti değerlendirilir. Miyokart nekrozuna duyarlı belirteçlerinin (örn: troponinler) salınımı miyokart hücre nekrozunu gösterir ve ME tanımı tamamlanır. Biyobelirteçlerde yükselme saptanmaması halinde USAP terimi kullanılır ki bu durumda kardiyak etyoloji dışındaki nedenler de değerlendirilmelidir (98). Akut koroner sendromlarda klinik sınıflama Şekil 2.5'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Akut koroner sendrom spektrumu.

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME)

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü mortalitesi yüksek, hızlı tanı konulması ve sonrasında acil olarak revaskülarizasyon gereken bir klinik durumdur. Hastalar 20 dakikadan uzun süren ölüm korkusunun eşlik ettiği göğüs ağrısı ile başvururlar. Ağrı tipik olarak göğüs orta hat veya sol tarafta, boyuna, çeneye, sol kola ve özellikle alt duvar enfaktüsünde epigastrik bölgeye yayılır. Ancak hastalar batıcı göğüs ağrısı, dispeptik yakınmalar gibi atipik semptomlarla da başvurabilirler. Atipik semptomlar sıklıkla genç (25-40 yaş) ve yaşlı (> 75 yaş), bayan, DM olan, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan hastalarda izlenmektedir. Diğer taraftan EKG'nin ME tanısında bazı durumlarda yetersiz kaldığı görülmektedir. Bu durumlar arasında sol ventrikül hipertrofisi, dijital intoksikasyonu, akut ve kronik perikarditler, erken repolarizasyon sendromu, miyokarditler, elektrolit bozuklukları sayılabilir (43,97). Bu aşamada miyokart enfarktüsü tanısında kardiyak belirteçlerin önemi ortaya çıkar. Öyle ki, Üçüncü Küresel ME Görev Grubu, Birleşik ESC/ACCF/AHA/WHF çok küçük miktarda miyokart hasarı veya nekrozunun biyokimyasal belirteçler ve/veya görüntüleme yöntemleri ile tesbit edilebileceğini vurgulamıştır. Bu doğrultuda ME evrensel sınıflamasını tanımlamışlardır (99). Bu tanımlama Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

ST segment yükselmesiz akut koroner sendromlar (USAP-NSTYME)

Akut koroner sendrom kliniği olan, EKG'de ısrarcı ST yükselmesi olmayan hastalar USAP veya NSTYME'dırlar. ST yükselmesi olmaksızın kardiyak belirteçlerin > 99. persantil ÜRS olması ile NSTYME tanısı konulur. Elektrokardiyografide ST çökmesi, T dalga inversiyonu görülebildiği gibi EKG tamamen normalde olabilir. ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsüne göre daha sık izlenmektedirler. Hastane içi mortalite STYME'da daha fazla olmasına rağmen 6. aylardaki oranlar iki grup içinde benzer olup, uzun dönem takipler sonrasında dördüncü yıllarda ölüm oranları NSTY-AKS lehinedir. Bunun nedeni olarak da bu grup hastaların daha yaşlı, komorbiditeleri (DM ve kronik böbrek yetmezliği gibi…) ve çoklu damar hastalığı gösterilmektedir (100).

Tablo 2.2. Miyokard enfarktüsü evrensel sınıflaması.

Tip 1: Spontan ME Bir veya daha fazla koroner arterde miyokart kan akımının azalması ya da distal trombosit embolisine yol açarak miyosit nekrozuna neden olan lümen içi trombüs oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili spontan ME. Hastanın ciddi KKH olabilir, ancak bazı olgularda KKH tıkayıcı değildir veya yoktur.
Tip 2: İskemik bir dengesizliğe bağlı ME KKH dışında bir durumun miyokartta oksijen sunum ve/veya ihtiyaç dengesizliğine neden olduğu nekrozlu miyokart hasarı, örneğin koroner endotel işlev bozukluğu, koroner arter spazmı, koroner emboli, taşi-/bradi-aritmi, anemi, solunum yetersizliği, hipotansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte olsun olmasın hipotansiyon durumlar.
Tip 3: Biyobelirteç değeri olmadan ölümle sonuçlanan ME Biyobelirteçler için kan örnekleri alınamadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden veya nadir olgularda hiç toplanmadan önce miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu (LBBB) ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölüm.
Tip 4a: Perkütan koroner girişim (PKG) ile ilişkili ME PKG ile ilişkili ME, keyfi olarak bazal troponin seviyesi normal (≤99. persantil üst referans sınır (ÜRS)) olan hastalarda, troponinin >5 x 99. persantil ÜRS'ye yükselmesi veya bazal değeri yüksek ve sabit ya da düşmekte ise troponin değerinde > %20 artış şeklinde tanımlanır. Ek olarak miyokart iskemisi düşündüren belirtiler, ya da yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni LBBB, ya da majör koroner arterlerden birinde veya bir yan dalda anjiografik damar açıklığı kaybı veya ısrarcı yavaş akım veya no-flow veya embolizasyon ya da yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.
Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili ME Stent trombozu ile ilişkili ME, miyokart enfarktüsü ve troponin değerlerinde en az 1 ölçümün > 99. persantil ÜRS olup, yükselme ve/veya düşme gözlenmesi durumunda anjiografi veya otopsi ile tesbit edilir.
Tip 5: Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili ME KABG ile ilişkili ME, keyfi olarak bazal troponin değerleri normal olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin >10 x 99. persantil ÜRS kadar yükselmesi şeklinde tanımlanır. Ek olarak yeni patolojik Q dalgaları veya yeni LBBB, ya da yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığının anjiografik olarak belgelenmesi, ya da yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.

ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom tanımlamasında en fazla kabul gören sınıflama, hastalığın şiddetine, klinik durumuna, tedavi durumuna ve EKG değişikliklerine göre değerlendirilen Braunwald sınıflamasıdır. Bu sınıflama Tablo 2.3'de gösterilmiştir (43).

Tablo 2.3. Braunwald USAP/NSTYME klinik sınıflaması.

Sınıf	Tanım
Ciddiyetine Göre	
Sınıf 1:	Yeni başlayan şiddetli veya artan anjina, istirahat ağrısı yok
Sınıf 2:	Son 1 ay içinde istirahat ağrısı var ancak son 48 saatte ağrı yok
Sınıf 3:	Son 48 saat içinde olan istirahat halinde anjina pektoris
Klinik Durumlar	
A (ikincil anjina)	Miyokard iskemisini şiddetlendiren kalp dışı nedenlerin varlığı
B (birincil anjina)	Kalp dışı nedenler yokken miyokard iskemisi varlığı
C (enfarkt sonrası)	AME sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina pektoris
Tedavi Yoğunluğu	
1.	SAP için antianjinal tedavi almayanlarda görülen anjina pektoris
2.	SAP için antianjinal tedavi alınırken görülen anjina pektoris
3.	Maksimum antianjinal tedavi alırken görülen anjina pektoris
EKG Değişikliği	Ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olanlar ve olmayanlar

Akut koroner sendromlarda riskin belirlenmesi

Akut koroner sendromlarda tanı hızlı bir biçimde konulmalı ve tedavi stratejisi tanıya göre belirlenmelidir. Hastaların prognozlarını tahminine yönelik birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. En çok kullanılan skorlama sistemleri GRACE ve TIMI skorlama sistemleridir.

GRACE risk skoru geniş bir AKS hasta popülasyonuna dayandırılmıştır. Risk faktörleri hastane içi ve 6. aydaki ölüm için bağımsız tahmin gücünden türetilmişlerdir. Bu faktörler yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, seum kreatinin değeri, başvuru anındaki Killip sınıflaması, ST depresyon varlığı, yükselmiş kardiyak biyomarkerlar ve başvuruda kardiyak arrest vardır. Özellikle NSTY-AKS hastalarında günlük pratikte kullanılması önerilen skorlama sistemdir. Risk belirlenmesindeki veriler ST yükselmesi olan hastalarda da geçerlidir. Skorlama sistemine sanal ortamda kolaylıkla ulaşılabilmektedir. Hesaplanan skorun ≤108 olması düşük riski, >140 olması yüksek riski ve 109-140 olması orta derecede riski gösterir (101-104).

TIMI skoru TIMI 11-B çalışma popülasyonundan uyarlanmıştır. Değişik risk grubundaki tedavi etkinliğini analiz etmek için uygulanmaktadır. Kullanım kolaylığı nedeniyle advers olayları tahmin etmede yetersiz olsa da yaygın olarak kullanılmaktadır. 7 değişken içermektedir ve her değişken 1 puana karşılık gelmektedir. Her puan artışı ile risk katlanarak artmaktadır ve 6-7 puan en az %40.9 oranında riski öngörmektedir. STYME durumunda risk faktörleri değişmektedir (105).

ST segment yükselmesiz akut koroner sendromlar için risk skorları Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'de gösterilmiştir (101,105).

Tablo 2.4. NSTY-AKS için TIMI risk skoru.

Değişkenler	Puan
1. Yaş > 65	1
2. >3 risk faktörü (Aile öyküsü, HT, DM, sigara, Hiperlipidemi)	1
3. KKH öyküsü olması (Koroner anjiografide > %50 darlık)	1
4. ST segment deviasyonu (geçici elevasyon, > 0.5 mm depresyon)	1
5. Son 24 saatte 2 veya daha fazla anjinal semptom olması	1
6. Son 7 gün içerisinde aspirin kullanımı	1
7. Artmış serum kardiyak belirteçleri	1

Tablo 2.5. AKS için GRACE risk skoru.

Değişkenler		Puan
1. Yaş (yıl)	< 40	0
	40-49	18
	50-59	36
	60-69	55
	70-79	73
	≥ 80	91
2. Kalp Hızı (vuru/dk)	< 70	0
	70-89	7
	90-109	13
	110-149	23
	150-199	36
	> 200	46
3. Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	<80	63
	80-99	58
	110-119	47
	120-139	37
	140-159	26
	160-199	11
	>200	0
4. Kreatinin (mmol/l)	0-34	2
	35-70	5
	71-105	8
	106-140	11
	141-176	14
	177-353	23
	≥ 354	31
5. Killip Sınıf	Sınıf 1	0
	Sınıf 2	21
	Sınıf 3	43
	Sınıf 4	64
6. Diğer Risk Faktörleri	Gelişte Arrest	43
	Yüksek Markerlar	15
	ST deviasyonu	30

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü için TIMI skorlama sistemi Tablo 2.6'da gösterilmiştir (105).

Tablo 2.6. STYMI için TIMI risk skoru.

Değişkenler	Puan
1. Yaş> 75 Yaş 65-75	3 2
2. DM/HT veya Anjina	1
3. Sistolik Kan Basıncı < 100 mmHg	3
4. Kalp hızı > 100/dk	2
5. Killip sınıf II-IV	2
6. < 67 kg olmak	1
7. Ön yüz ST elevasyonu veya LBBB	1
8. Tedaviye kadar geçen süre > 4 saat	1

Akut koroner sendromlarda antitrombositer tedavi

Akut koroner sendromlarda tedavi stratejisi özellikle STYME'de olmak üzere akut dönemde hedef damar revaskülarizasyonun ve takipte damar açıklığının devamının sağlanmasıdır.

Akut koroner sendromlarda trombositlerin patofizyolojide kilit rol aldıkları anlaşıldıktan sonra antitrombositer ilaçlar, AKS tedavi stratejisinde köşe taşı olmuşlardır. Öyle ki, ateroskleroz ve komplikasyonlarında kilit rol oynayan trombositlerin fonksiyonlarını etkileyerek klinik uygulamada sıkça kullanılan antitrombositer ilaçların, vasküler olayların engellenmesinde büyük yararlar sağladığı birçok kez gösterilmiştir.

İkiyüz seksen yedi farklı çalışmanın sonuçları ile elde edilen Antithrombotic Trialists Colloboration (ATC) metaanalizinde etyolojiye bakılmaksızın tıkayıcı vasküler olay riskinin arttığı hastalıklarda, antitrombotik tedavinin, ciddi vasküler olay sıklığını %25 azalttığı gösterilmiştir. Tıkayıcı vasküler olay riskinin arttığı hastalıklar olarak iskemik inme veya AME, kararlı veya kararsız anjina pektoris, periferik arter hastalığı ve atriyal fibrilasyon kabul edilmiştir. Hastalarda ME, iskemik inme öyküsü varlığı değerlendirilmeye alınıştır. Aspirin ile tüm vasküler olaylarda %22 azalma izlenmiştir. Antitrombositik tedavi ile tek başına; ME'da %34, non fatal inmede %25 ve vasküler ölümlerde %15 azalma gözlenmiştir (Tablo 2.7) (106).

Tablo 2.7. ATC sonuçlarına göre antitrombositik tedavi ile vasküler olayların azalış oranları.

Tıkayıcı vasküler olay riskinin arttığı hastalıklar

- AME, iskemik inme, atriyal fibrilasyon
- SAP veya USAP, periferik arter hastalığı
- ME, inme veya serebral iskemi öyküsü

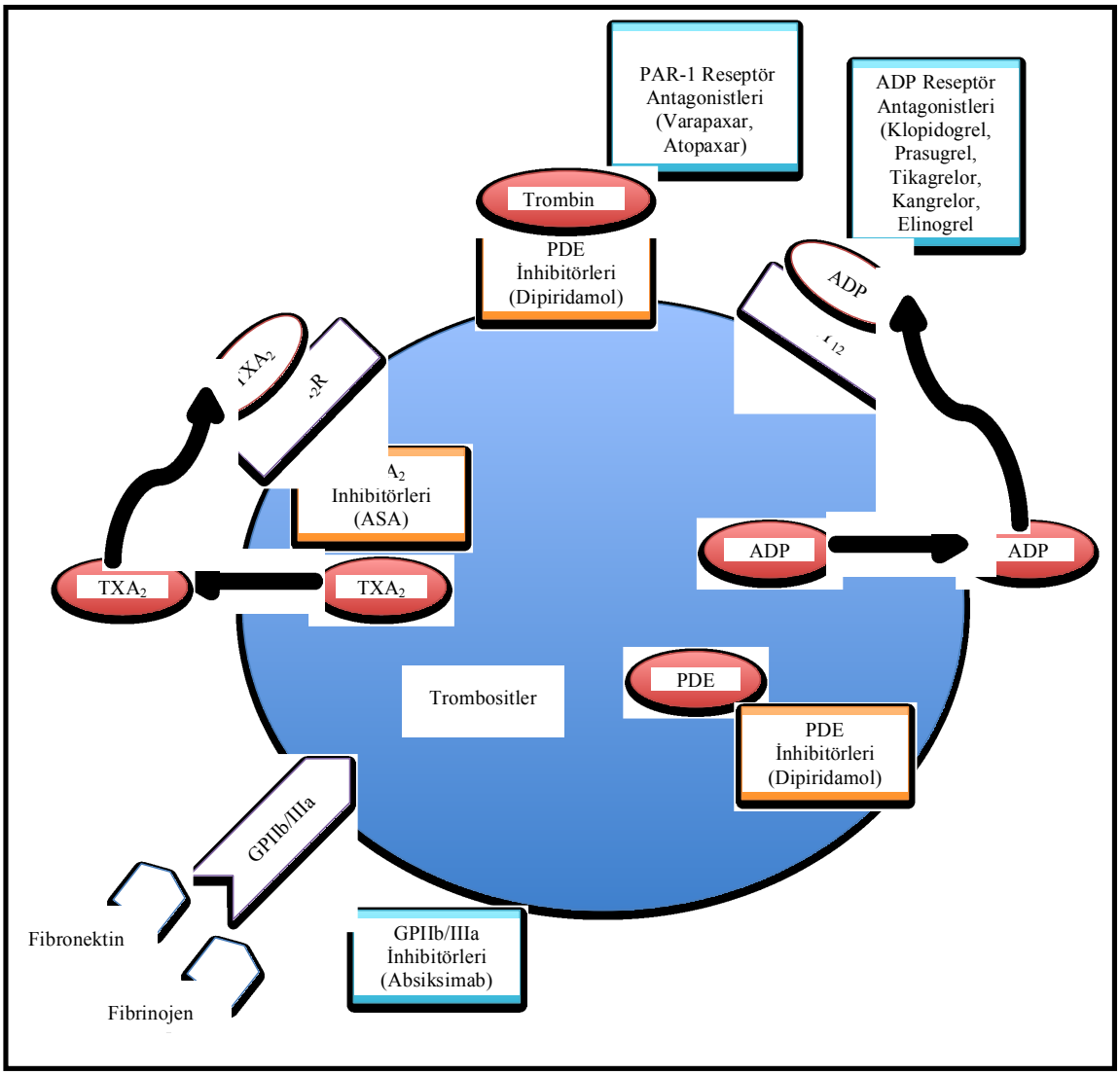
Antitrombositik tedavi ile ' Ciddi vasküler olay' sıklığı %25 azalmıştır.

- Non-fatal MI %34
- Non-fatal inme %25
- Vasküler ölümler %15

azalma izlenmiştir.

Günümüzde birincil olarak kullanılan antiaggreganlar ve trombositler üzerindeki etki yolları Şekil 2.6'da özetlenmiştir (107).

AKS fizyopatolojisinde trombosit aktivasyonun öneminin anlaşılması ile antiaggregan tedavinin kullanımı ve yoğunluğu artmıştır. Ancak yoğun antiaggregan tedavi kanama riskini de beraberinde getirmektedir. AKS'larda kanama riskinin değerlendirilmesi için CRUSADE risk skoru kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde ilk başvuru anındaki hematokrit değeri, kreatinin klirensi, kalp hızı, cinsiyet, başvuru anında KY tablosu, damar hastalığı öyküsü, DM ve sistolik kan basıncı değişkenleri kullanılmıştır (100).



Şekil 2.6. Antiaggreganların etki mekanizmaları.

Aspirin kullanımı kontraendikasyon olmayan tüm hastalarda 82-325 mg/gün dozunda Amerikan ve Avrupa AKS kılavuzlarında Sınıf 1 endikasyon olarak önerilmektedir (100,108,109,110).

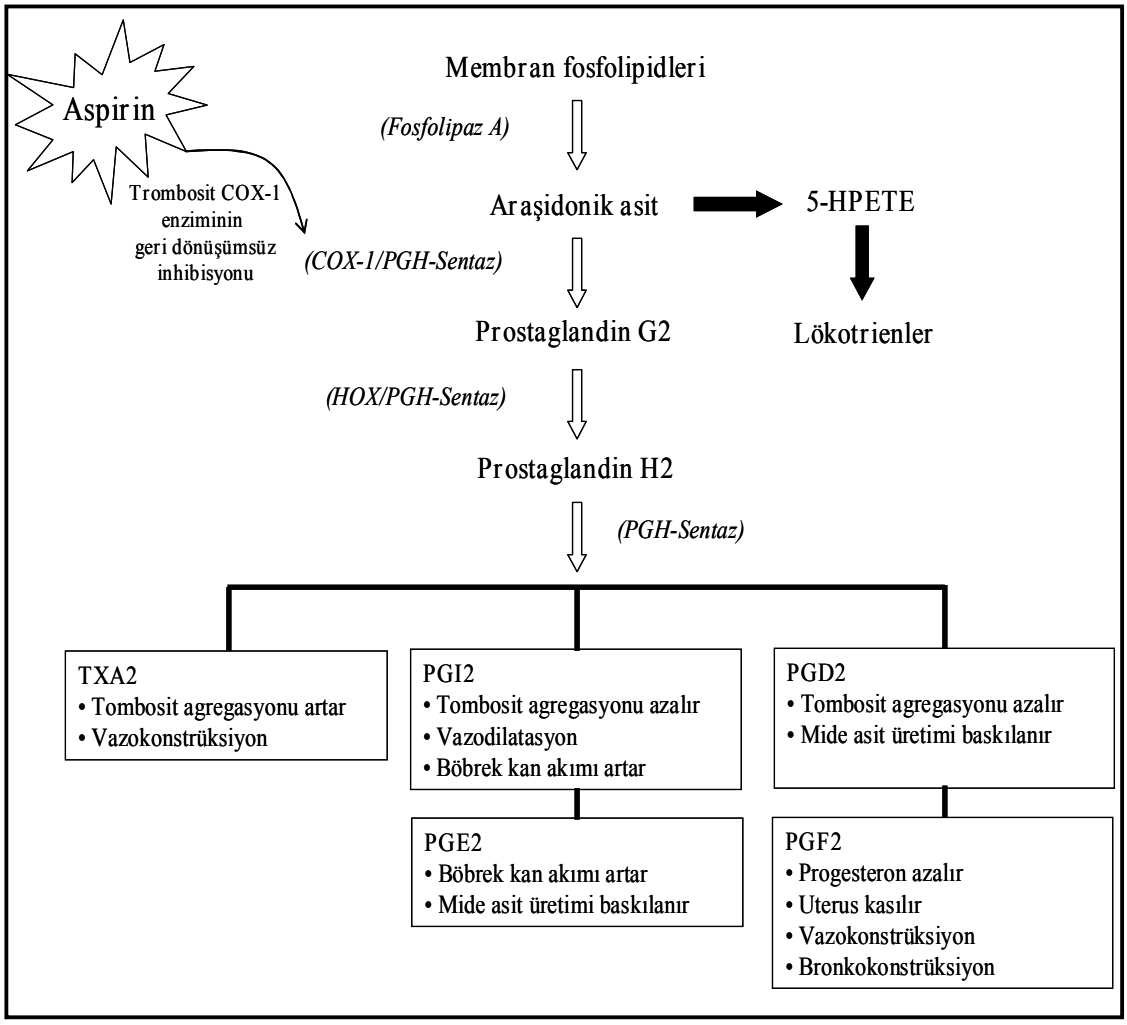
2.7. Aspirin ve Etki Mekanizması

Aspirin ilk kez 1853 yılında Charles Frederic Gerdhart tarafından söğüt ağacından ayrıştırılmış ve 1897'de Felix Hofmann tarafından geliştirilmiştir ve 1904 yılından itibaren de analjezik ve antienlamatuvar olarak kullanılmaktadır (111).

Vane ve arkadaşlarının Nobel ödülünü aldıkları çalışmalarında aspirinin etki mekanizmasının trombosit COX enzim sistemindeki spefisik serin rezidülerini (Serin

529) geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek gerçekleştirdiğini ortaya koyana kadar etki mekanizması net bilinmemekteydi (112).

Antitrombositer etki araşidonik asit metabolizmasında anahtar enzim olan COX enzimi inhibisyonu ile sağlanmaktadır. İki adet COX enzimi bulunmaktadır ve aspirin her ikisini de inhibe etmektedir. COX-1 ile TXA_2 öncülü olan prostaglandin H_2 (PGH_2) sentezi inhibe edilmektedir. İkinci COX izoenzimi (COX-2) genç trombositlerde (dolaşımdaki trombositlerin %8-10'u) indüklenmekte ve esas ürün olarak prostaglandin E_2 (PGE_2) ortaya çıkmaktadır. Düşük doz (82-325 mg/gün) aspirin kullanımı ile aspirin ile COX-1 inhibisyonu COX-2 inhibisyonuna göre 170 kat daha fazladır (113). Aspirinin araşidonik metabolizması üzerindeki etkisi Şekil 2.7'de gösterilmiştir (114).



Şekil 2.7. Aspirinin etki mekanizması.

2.8. Aspirin Direnci ve Olası Mekanizmalar

Aspirin direnci genel olarak beklenen biyolojik yanıtı oluşturmada yetersizlik (biyolojik/farmakodinamik direnç) veya aterotrombotik olayları önlemede yetersizlik (klinik direnç) olarak tanımlanmaktadır.

Laboratuvar olarak aspirin direnci oranları kullanılan yöntemlere ve popülasyona göre değişiklik göstermektedir. Aspirin direncinin farklı trombosit fonksiyon testleri ile değerlendirilmesiyle direnç prevalans %6.7 (VerifyNow-Aspirin) ile %59.5 (PFA-100) arasında gözlenmektedir (113). Koroner kalp hastalarında aspirin direncinin değerlendirildiği bazı çalışmalar Tablo 2.8'de özetlenmiştir.

Tablo 2.8. KKH'da aspirin direncinin değerlendirildiği çalışmalar.

	Hasta Sayısı	Aspirin (mg/gün)	Trombosit Fonksiyon ölçüm yöntemi	Aspirin Direnci
Macchi ve ark. (115)	Stabil KKH 72 hasta	160 mg	PFA-100	%29.2
Andersen ve ark. (116)	Stabil KKH 129 hasta	1- Tek başına aspirin 160 mg 2- 75 mg aspirin ve ek olarak varfarin	PFA-100	1- Tek aspirin alanlarda %35 2- Varfarin ve aspirin alanlarda %40
Gum ve ark. (117)	Stabil KKH 325 hasta	325 mg	Optik agregometri ve PFA-100	Sırasıyla %5.5 ve %9.5
Wang ve ark. (118)	Stabil KKH 422 hasta	325 mg	RPFA	%23
Pamukçu ve ark. (119)	Stent Restenoz 204 hasta	Doz belirtilmemiş	PFA-100	Stent restenozu olanlarda %31.3
Hobikoğlu ve ark. (120)	AKS ve Stabil KKH 204 hasta	Doz Belirtilmemiş	PFA-100	AKS'de %40.3 Stabil KKH'de %27

Aspirin direncinde mekanizma net olarak bilinmemektedir. Ancak olası mekanizma trombosit fonksiyonlarını etkileyen klinik, biyolojik ve genetik özelliklerin kombinasyondur (113).

Klinik faktörler

İlaç kullanımında hasta uyumsuzluğu veya dozun yetersiz olması, uzun süre aspirin kullanımı ile başlangıçta yeterli olan trombosit inhibisyonu altı ay içinde kısmi inhibisyona dönüşmekte veya aspirine yanıtsızlık ortaya çıkmaktadır (116).

6-12 ay düzenli 100 mg/gün aspirin kullanan diyabetik hastalarda %21 direnç saptanmıştır (121). Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar trombositlerin COX-1 bölgesine bağlanarak aspirinin antitrombositik etkisini önlemektedir (122). Ayrıca sigara kullanımı, obezite, sistolik kan basıncı >145 mmHg olması ile de aspirinin etkisi azalmaktadır (123).

Biyolojik faktörler

Artan kollajen duyarlılığı trombosit aktivasyonunu veya egzersiz ve mental stres katekolamin aracılı trombosit fonksiyonlarını arttırarak trombosit aktivasyonun COX-1 dışı yollarla olması aspirinin etkisi azalabilir (124). COX aktivitesinde artış ile makrofaj, monosit ve endotel hücreleri tarafından TXA_2 üretimi arttırılabilir (125).

Trombositlerle eritrositlerin etkileşimi, kollajene duyarlılık gibi faktörler trombosit ve reaktivitesini ve aggregasyonunu arttırarak trombüs oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Kanama, cerrahi girişim veya akut koroner sendrom gibi durumlarda yanıt olarak trombosit fraksiyonu artışıyla tromboksan yapımı devam edebilmektedir. Oksidatif stres ile aspirin ile bloke edilemeyen yollar vasıtasıyla COX'dan bağımsız üretilen bir dizi prostaglandin F_2 (PGF_2) bulunmuştur. Bu prostaglandinler TXA_2'ye benzer etkiler oluşturabilir ve TXA_2 baskılanması azalabilir (126,127).

Genetik faktörler

COX-1, COX-2 ve diğer trombosit genlerini içeren tek nükleotid polimorfizmi aspirinin antitrombosit etkinliğini değiştirebilir. Epidemiyolojik çalışmalarla antitrombosit ilaçlara laboratuvar yanıtın değişkenliğini gösteren üçüncü bir genetik varyasyon olduğu gösterilmiştir. Tromboksan sentez yolağını da içeren genlerde yüzlerce tek gen polimorfizmi saptanmıştır ancak bu polimorfizmin aspirinin laboratuvar yanıtının değerlendirilmesinde rolü net değildir.

Aspirin direnci, ADP reseptör geni P2Y1 gibi, trombositlerdeki glikoprotein reseptörlerindeki genetik varyasyonlarla ilişkilendirilmiştir. ADP sinyallenmesinin işlevini değiştiren P2Y1 reseptöründe fonksiyonel değişiklikler protrombotik olaylara eğilimi arttırmakta ve aspirine yanıtı azaltabilmektedir (128).

Aspirin direncinin tedavisi

Klinik aterotrombotik vasküler olayları önlemek için en etkin yol aspirin direnci ve aspirin yanıtı yetersizliği nedenlerinin tesbiti ve bunların ortadan kaldırılmasıdır.

Potansiyel etkin tedaviler arasında; vasküler olaylara neden olabilecek aspirinin yanıtsız kalacağı ek medikasyonların düzenlenmesi (infektif endokardit için antibiyotikler, artrit için steroidler gibi), hastanın aspirin tedavisine uyumunun arttırılması, aspirin dozunun arttırılması, aspirin tedavisinin etkinliğini tersine çevirebilecek ajanların (ibuprofen gibi) kullanımından kaçınılması, sigaranın bırakılması, aşırı kiloların verilmesi, aspirin tedavisine farklı antitrombositer ilaçların (ADP reseptör blokerleri gibi) eklenmesi yer almaktadır.

Diğer taraftan bu yöntemler çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Örneğin COX-1 inhibisyonun arttırılması için yüksek doz aspirin kullanımında olduğu gibi, randomize kontrollü çalışmalarda düşük doz aspirin tedavisinin vasküler olayları önlemede yüksek dozlar kadar etkin olduğu gösterilmiştir.

Bununla birlikte randomize çalışmalar perkütan koroner girişim planlanan AKS hastalarında aspirin tedavisine klopidogrel eklenmesinin sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak bu birlikteliğin aspirin direncini aşmada etkinliği belirsizdir. Aspirin direnci tedavisinde diğer potansiyel seçeneklerin tanımlanması, güvenilirliği ve etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (128).

2.9. Aspirin Direncinin Saptanmasında Kullanılan Yöntemler

Akut koroner sendrom patofizyolojisinde trombositlerin rolünün anlaşılması ile antiagregan ilaçların kullanımı artmıştır. Ancak hastalarda aynı cevabın elde edilememesi ilaçların etkinliğinin sorgulanmasına neden olmuştur. Günümüzde yatakbaşı, ucuz, basit, hızlı sonuç veren trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği testler kullanılmaktadır.

Kanama zamanı ölçümü

Trombosit tıkacına bağlı in vivo kan akımının kesilmesini gösterir. Duyarlılığının düşük olması ve ölçümü yapan kişiye bağımlı olması dezavantajlarıdır.

İdrarda araşidonik asit yıkım ürünlerinin ölçümü

Aspirin kullanımıyla, idrarda 11-dehidrotromboksan B_2 gibi araşidonik asit yıkım ürünlerinin azalmaması esasına dayanır. “Heart Outcomes Prevention Evaluation” (HOPE) çalışmasında 5529 hastanın idrar örneklerinde 11-dehidrotromboksan B_2 düzeyi ile miyokard infarktüsü ve inme arasında pozitif ilişki saptanmıştır (125). Bu test

in vivo tromboksan üretimini gösterir. Ancak bu test renal fonksiyonlardan etkilenmektedir.

Optik trombosit agregasyonu yöntemi

Bu yöntemde, trombosit agregasyonunun ölçümü için trombosit içeriği yüksek olan plazma kullanılır. Agregasyonu stimüle etmek için plazmaya trombosit agonistleri (epinefrin, ADP veya kollajen) eklenir ve ışık geçirme derecesine göre (%0 ile %100 arasında) değerlendirilir. Trombositler agrege oldukça optik dansite değişir ve fotoelektriksel olarak saptanır (129). Eksojen ADP, endojen ADP salınımını uyararak geri dönüşümsüz agregasyona yol açar.

Optik agregometri testlerinde aspirin direnci, 10 μg ADP ile %70 ve üzeri, 0,5 mg/mL araşidonik asit ile %20 ve üzerinde agregasyon olması ile belirlenmektedir. Yukarıdaki iki koşuldan biri sağlanıyor, diğeri sağlanamıyorsa aspirin yarı cevaplı (semirespondans) olarak tanımlanmaktadır. ADP ile indüklenen agregasyonda eşik değeri normalde %70 ve üzeridir. Ancak araşidonik asit ile agregasyon tamamen inhibe edildiği için aspirin direnci tanımı %20 ve üzeri eşik değeri olarak alınmıştır. Bu aspirin direncinin kesin belirleyicisidir (130).

Trombosit aktivasyonuna bağlı belirteçlerin akım sitometrisi yöntemi ile analizi, akut koroner sendromlar ve koroner stent uygulamasından sonra gelişebilecek majör kardiyak olayları öngörebilme özelliğinden dolayı önemlidir (131).

Trombosit fonksiyon analizörü (PFA-100, Platelet Function Analyzer)

Kan kollajen kaplı membranla bölünmüş, 10 μg epinefrin veya 50 μg ADP ile kaplanmış 147 μm'lik bir delikten geçirerek primer hemostazı stimüle etme esasına dayanır. Analizör tam kanı yüksek bir hızla kapiller aralıktan aspire eder. Bu sırada kan membranla temas eder ve trombositler membran yüzeyine yapışır ve agrege olur. Trombosit tıkaçları oluşur ve açıklık kapanır, kan akımı önce azalır sonra kesilir. Trombosit tıkacı oluşturularak in vitro kan akımı kesilinceye kadar geçen süre 'kapanma zamanı' olarak değerlendirilir. Tekrarlayan ölçümler alınır ve 300 saniyeden daha fazla saptanırsa "kapanma yok" şeklinde yorumlanır.

Aspirin, PFA-100 sisteminde genellikle kollajen/epinefrin kapanma zamanını uzatır ancak kollajen/ADP kapanma zamanını etkilemez. ADP kartuşunda olan bozukluklar aspirin dışı trombosit fonksiyon bozukluklarını yansıtır. PFA-100 sistemi

ile aspirin direnci; aspirin kullanımına rağmen kollajen ve/veya epinefrin (Kol/Epi) kartuşu kapanma zamanının normal saptanmasıdır. PFA-100 sistemi ile aspirinin semiresponder olup olmadığı tesbit edilemez (132).

Tromboelastografi trombosit haritalama yöntemi

Tromboelastografi yaklaşık 50 yıl önce geliştirilmiş olmasına rağmen, son yıllarda trombosit fonksiyon testi olarak hizmete girmiştir. Bu yöntemde, örneğe reptilaz ve faktör XIII eklenmesi ile heparinize kanda zayıf bir pıhtı üretilirken trombosit agonistlerinin eklenmesi ile pıhtı güçlülüğü önemli ölçüde artar, bu da testin trombosit fonksiyonunun inhibisyonuna duyarlı olmasına izin verir.

Impact Cone ve Plate(let) Analizörü

Impact cone and plate(let) analizörü sisteminde, tam kan standardize edilmiş bir küp içindeki koninin dönmesi ile oluşturulan shear strese maruz bırakılır. Otomatik boyama işleminden sonra, shear etkisi ile küp yüzeyindeki adeze trombositler bir yazılım yardımıyla ölçülür. Basitlik, hızlılık, düşük örnek hacmi gereksinimi, tam kanda ölçüm yapılması gibi avantajlara sahiptir. Bu test ile GpIIb/IIIa antagonistleri, tienopiridinler ve aspirinin antitrombosit etkileri monitorize edilebilir ancak bu test için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (133).

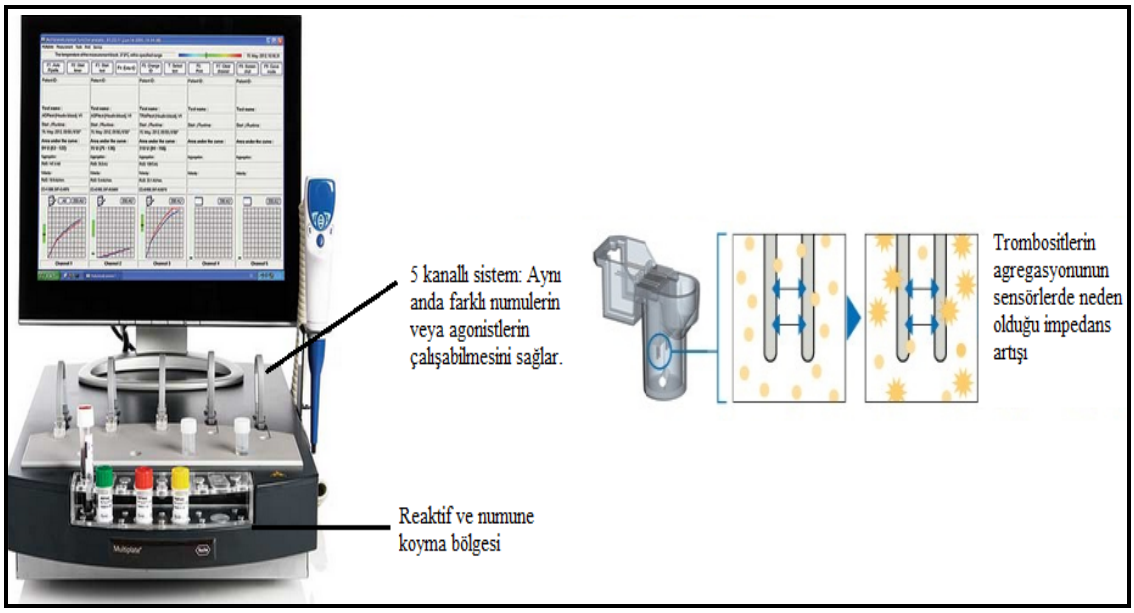
Verify Now testi

Optik trombosit agregometre gibi türbidimetrik tabanlı trombosit ilişkili agregasyon değerlendirilir. VerifyNow aspirin ve VerifyNow P_2Y_{12} testleri sırasıyla aspirin ve klopidogrel değerlendirilir. Aspirin testi fibrinojen kaplı mikropartiküller ile yapılır ve fibrinojene bağlanan aktive trombositler değerlendirilir. Klopidogrel testinde ise kanallardan birisine ADP/PGE_1 eklenir ve P_2Y_{12} aracılı platelet agregasyonu değerlendirilir. Test sonuçları aspirin reaksiyon ünitesi (ARU) olarak alınır. ARU $\geq$550 olması durumunda aspirin direncinden, < %20 trombosit inhibisyonu olması durumunda klopidogrel direncinden bahsedilir (134).

Multiplate analizörü

Birbirine paralel 5 adet kanal ve her kanalda birbirinde bağımsız iki sensörün bulunduğu bir cihaz ile agregasyon değerlendirilir. Hirudinli tam kan kullanılır. Yöntem kanallardaki sensörlerde aktive trombosit kümeleşmesiyle artan elektriksel dirence

dayanır. Ölçüm için 300 µl salin ve 300 µl hirudinle antikoagüle edilmiş tam kan 3 dakika inkübasyon süresince dakikada 800 devir hızında karıştırılır. Trombosit agregasyonu ortama araşidonik asit veya trombosit reseptör aktivasyon peptidi eklenerek sağlanır. Trombositlerin elektrodlara yapışmasıyla artan direnç 6 dakika boyunca sensörler tarafından ayrı ayrı ve devamlı olarak ölçülür. Veriler agregasyon ünitesine (AU) çevrilir ve zamana karşı iki ayrı eğri elde edilir. Elde edilen eğrinin altında kalan alan (AUC) agregasyon cevabının değerlendirilmesinde kullanılır (135). Şekil 2.8'de multiplate agregasyon cihazı ve sensörlerde direnç cevabı gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Multiplate agregometre cihazı ve sensörlerde direnç cevabı.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hasta Grubunun Tanımlanması ve Çalışma Protokolü

Çalışmamızda AKS hastalarında aspirin direnci ve trombosit reaktivitesinin zamansal değişkenliği ve kısa dönem prognoza etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız tek merkezli prospektif, kesitsel ve önce-sonra karşılaştırmalı bir çalışmadır.

Haziran 2013 ve Eylül 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne yatan 115 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm kişilere çalışmayla ilgili bilgi verildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair sözlü ve yazılı onayları alındı. Etik Kurul onayı alındı. Öncelikli olarak değerlendirmeye alınan kişilerden ayrıntılı tıbbi öykü alındı. Yaş, cinsiyet, HT, HPL, sigara alışkanlığı, DM, AKS tipi, varsa aile öyküsü, kullanılan medikasyon kaydedildi. Değerlendirmeye alınan kişilerin ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Başvuru anındaki tansiyon arteryal değerleri ve dakikada nabız sayıları kayıt edildi.

Hastaların başvuru anındaki yapılan kan biyokimyası ve kan sayımı laboratuvar sonuçlarından incelenerek kaydedildi. Hastalara standart olarak 300 mg/gün aspirin tedavisi başlandı ve taburculukta 100-300 mg/gün dozunda devam etmeleri önerildi.

Hastalardan aspirin 300 mg dozunu takiben 24 saat içinde sitratlı hemogram tüpüne ve hirudinli tüpe kan örnekleri alınarak bu örnekler en geç 30 dakika içinde biyokimya laboratuvarına götürüldü. Aspirin direnci, Multiplate impedans agregometre cihazıyla değerlendirildi. İndükatör olarak 0.2 mM/lt ADP kullanıldı. Agregometre cihazında, elektrotlarda trombositlerin zamana karşı agregasyonunun neden olduğu impedans artışı AU birimine çevrildi ve bu değer dolaylı olarak AUC şeklinde grafiklere yansıdı. AUC ≥ 500 AU olan hastalar aspirine dirençli olarak değerlendirildi. Ortalama trombosit hacmi ise hemogram tüpünde ADVIA 120 cihazında otomatik sayım sonucu değerlendirildi. Tüm hastaların ortalama MPV değerlerinin 1 standart sapma fazlası MPV değeri açısından kestirim değeri olarak kabul edilerek yüksek MPV grubu ayırt edildi (ortalama MPV= 8.50 fl + 0.77 SS→ 9.27 fl kestirim değeri). Hastalar 1 aylık süre içinde klinik birleşik son noktalar açısından izlendi. Hastaların 1. ay kontrollerinde de kan örnekleri alınarak MPV ve aspirin direnci aynı yöntemlerle

değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar AKS tanısıyla kabul esnasında elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1-) AKS ile kardiyoloji kliniğine yatırılmış hastalar,

2-) >18 yaş, < 80 yaş

3-) Bilgilendirme formunu okuyup kendi iradesiyle çalışmaya katılım onayı vermesi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1-) Aspirin kullanımı için kontraendikasyon durumu olan hastalar,

2-) Hastaların 24 saatten önce taburcu veya exitus olması durumu,

3-) Önceden düzenli heparin, varfarin veya antienflamatuar ilaç kullanımı,

4-) Aktif malignitesi, kanama diyatezi veya aktif kanama olması,

5-) Tedaviye uyumsuzluk,

6-) Fibrinolitik tedavi almış olmak.

Aspirin direncinin erken dönem prognozla ilişkisi açısından akut koroner sendrom, kalp yetersizliği, şok, inme ve ölüm klinik sonlanım noktaları olarak belirlendi ve birleşik son nokta olarak değerlendirildi.

Ayrıca erken dönemde prognozu etkileyebilecek diğer önemli bir faktör olan kanama da dikkate alınarak hastalarda gelişebilecek major ve minör kanamalar değerlendirildi. Major kanamalar kafa, göz, batın içi; retroperitoneal, intraperitoneal invaziv girişim gerektiren kanamalar; hemoglobinde 2 birimden fazla düşmeye neden olan ve 3 üniteden fazla kan transfüzyonu gerektiren kanamalar olarak tanımlandı. Minör kanamalar ise bu kanamaların dışındaki kanamalar olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk varsayımı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi” ya da "paired t test", parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi

olan “Mann-Whitney U” ya da " Wilcoxon Sign Rank test " testi ile analiz edildi. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ya da "Fisher's Exact test" ile incelendi. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da α=0.05 hata payı) kullanıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ortalama trombosit hacmi ortalamasının 1 standart sapma fazlası hesaplanarak, elde edilen değer MPV için kesim değeri olarak kabul edildi. Başvuru anında ve 1. ayda yapılan ölçümlerin uyumu ise Bland Altmann analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 57.38±10.11 idi. Hastaların %83.4'ü (96) erkek, %16.6'sı (19) kadındı. Kadınların yaş ortalaması (62.58±8.63) erkeklere (56.35±10.10) göre daha yüksekti. Majör risk faktörleri açısından incelendiğinde hipertansiyon %44.3, sigara %47, DM %34.8, aile öyküsü %30.4, hiperlipidemi %20.9 sıklıkta saptandı. Hastaların 31 (%26.9) tanesi başvuruda ASA kullanırken 11 (%9.5) tanesi klopidogrel kullanmaktaydı. Akut koroner sendrom tipi açısından incelendiğinde ise hastaların 64'ünde (%55.6) ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, 33'ünde (%28.7) NSTYME ve 18'inde (%15.7) USAP saptandı. Hastaların klinik özellikleri ve yüzde olarak AKS tipleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri ve yüzde olarak sıklığı.

Hastaların klinik özellikleri	Hasta sayısı	Yüzde olarak sıklığı
Erkek	96	%83.4
Kadın	19	%16.6
Önceden KAH varlığı	24	%20.9
DM	40	%34.8
HT	51	%44.3
HPL	24	%20.9
Sigara	54	%47
Aile öyküsü	35	%30.4
Önceden SVO varlığı	2	%1.7
Önceden PAH varlığı	1	%0.9
AKS tipi: USAP	18	%15.7
NSTYME	33	%28.7
STYME	64	%55.6
Başvuruda ASA kullanımı	31	%26.9
Başvuruda klopidogrel kullanımı	11	%9.5

ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü tipine göre hastaların dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

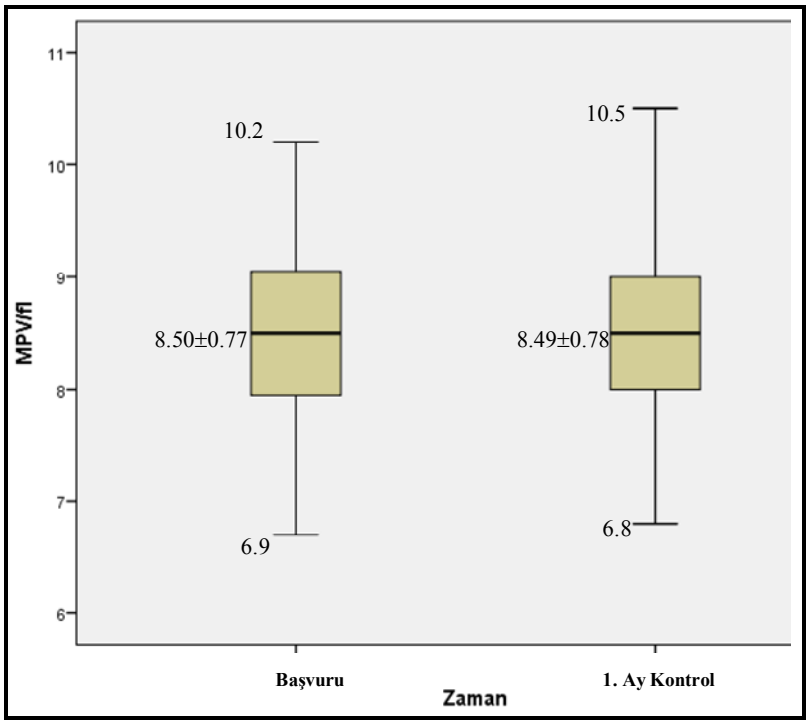
Tablo 4.2. STYME tipine göre hastaların dağılımı.

STYME tipi	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Anterior ME	24	%20.9
İnferior ME	37	%32.1
Posterior ME	2	%1.7
Lateral ME	1	%0.9

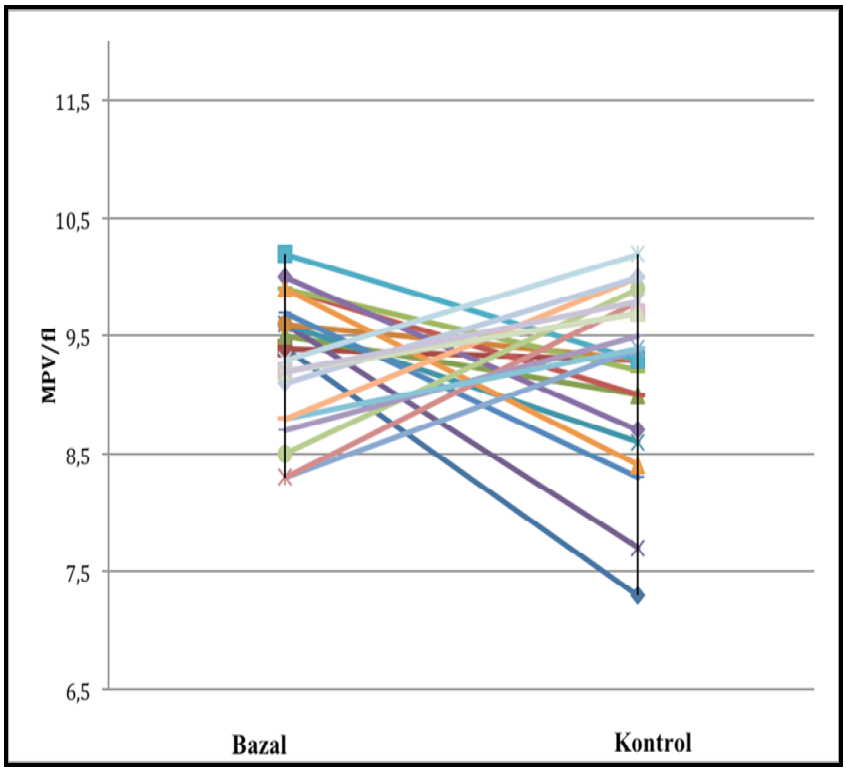
Tüm hastalara koroner anjiografi yapıldı, 3 hastaya anjioplasti yapılmazken 112 hastaya anjioplasti yapıldı (%97.3). Takipte toplamda 3 hastaya koroner arter bypass greft (%2.6) operasyonu, 10 hastaya elektif olarak diğer damar lezyonlarına anjioplasti (%8.6) yapıldı.

Ortalama trombosit hacim değerleri (MPV) ilk başvuru sırasında 6.9-10.2 fl arasında değişirken ortalaması 8.50±0.77 fl saptandı. Birinci ay kontrolde ise MPV değerleri 6.8-10.5 fl arasında değişirken ortalaması 8.49±0.78 fl saptandı. Ortalama trombosit hacmi için en düşük, en yüksek ve ortalama değerlerin bazalde ve 1. ay kontroldeki değişimi Grafik 4.1'de gösterilmiştir. Ortalama trombosit hacmi ortalamasında saptanan 0.01 fl'lik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:1.0).

Ortalama trombosit hacmi için 9.27 fl sınır değeri baz alındığında MPV değerleri ilk başvuru esnasında 16 kişide (%13.9) yüksek saptanırken, 1. ay kontrolde ise 15 hastada yüksek (%13.04) saptandı (p:0.98). Bazalde MPV değerleri yüksek olan 16 hastanın 12'sinin (%75) MPV değerlerinin 1.ay kontrolde normalize olduğu, 4'ünün (%25) MPV değerlerinin yüksek almaya devam ettiği saptandı. Bazalde MPV değerleri normal olan 11 (%9.5) hastanın ise 1. ay kontrolde MPV değerlerinde yükselme saptandı. Bu değişim Grafik 4.2'de gösterilmiştir.



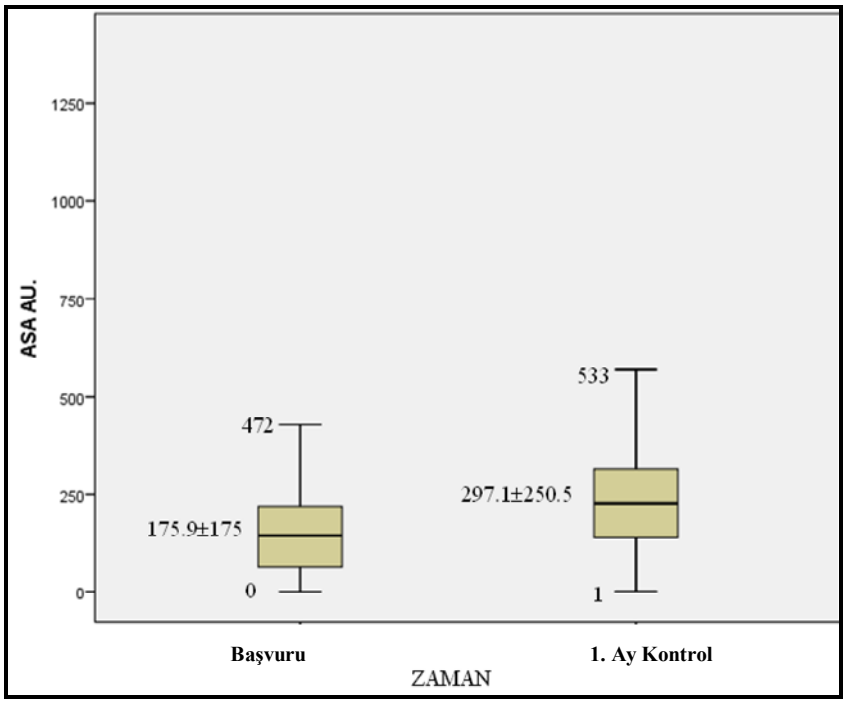
Grafik 4.1. Bazalde ve 1. ay kontrolde MPV değerleri için en düşük, en yüksek ve ortalama değerler (p:1.0).



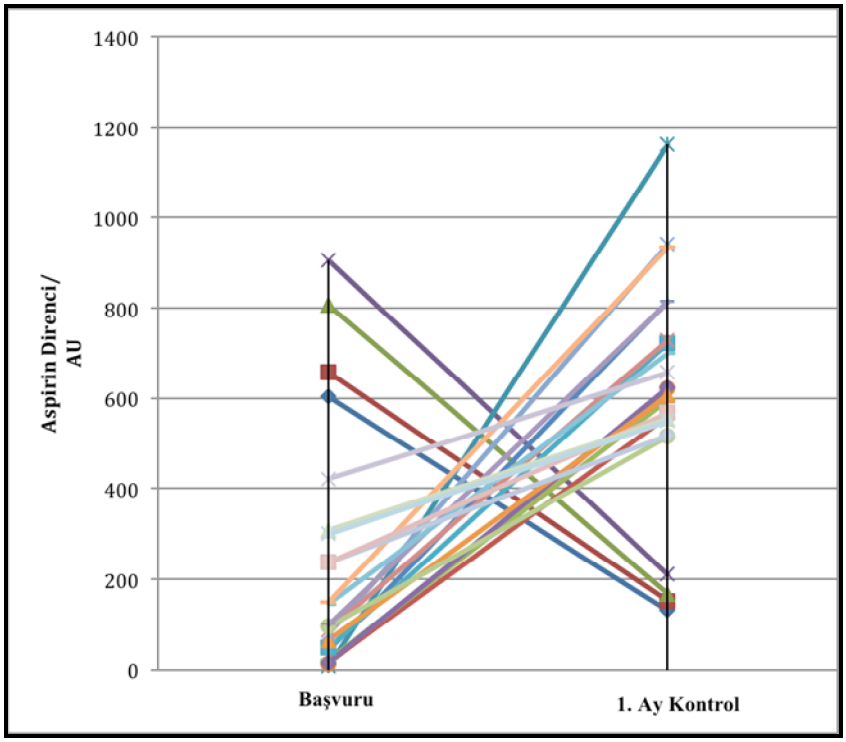
Grafik 4.2. Bazalde MPV değeri yüksek olan 16 hastanın 12'sinde MPV değerlerinin 1. ay kontrolde normale gelişi ve bazalde MPV değerleri normal olan 11 hastanın 1. ay kontrolde MPV değerlerindeki yükselme.

Aspirin direnci için AU değerleri başvuru anında 0 ve 929 AU arasında değişirken ortalaması 175.9±175.2 AU saptandı. Birinci ayda ise aspirin direnci 1 ve 1375 AU arasında değişirken ortalaması 297.1±250.5 AU saptandı. Başvuruda 4 hasta, 1. ay kontrolde ise 7 hastanın aspirin direnci için AU değerlerinin %95'lik güven aralığının dışında yani potansiyel uç değerlerde olduğu saptandı. Alınan numune sonuçları incelendiğinde teknik hata olmaması nedeniyle bu uç değerlerin analizlere dahil edilmesine karar verildi. Aspirin direncinin 1. ay kontrollerdeki AU değerlerindeki sayısal artışı istatistiki olarak anlamlı saptandı (p:0.0001). Aspirin direnci için en düşük, en yüksek ve ortalama AU değerleri Grafik 4.3'te gösterilmiştir.

Aspirin dirençli hasta sayısı ilk başvuru esnasında 7 (%6.08) iken 1. ay kontrolde bu sayının 22'ye (%19.13) yükseldiği saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.003). Başlangıçta aspirin dirençli olan 7 hastanın 4'ünde (%57.14) 1.ay kontrolde aspirin direncin kaybolduğu, 3'ünün aspirin dirençli kalmaya devam ettiği saptandı. Başvuruda aspirin dirençli olmayıp birinci ay kontrolünde dirençli hale gelen 19 (%16.52) hasta saptandı. Aspirin dirençli hasta sayısındaki zamansal değişim Grafik 4.4'te gösterilmiştir.



Grafik 4.3. Bazalde ve 1. ay kontrolde aspirin direnci için AU değerlerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri (p:0.0001).



Grafik 4.4. Bazalde aspirin direnci olan 7 hastada 1. ay kontrolde 4'ünde aspirin direncinin kaybolması ve bazalde aspirin direnci olmayan 16 hastada 1. ay kontrolde aspirin direnci gelişimi.

Çalışmamızda tüm hastalar aspirin direnci olup olmamasına ve MPV yüksekliliği olup olmamasına göre 4 gruba ayrılmıştır. Gruplardaki hastaların başvuru anındaki ve 1. ay kontrollerindeki dağılımı Tablo 4.3'de, hastaların başvuru anından 1. ay kontrollerindeki grup değişiklikleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Grup 1: Aspirin direnci olup MPV değeri normal olan hastalardan oluşmaktadır.

Grup 2: Aspirin direnci olmayan ve MPV değeri yüksek (>9.27 fl) olan hastalardan oluşmaktadır.

Grup 3: Aspirin direnci olup MPV değeri yüksek (>9.27 fl) olan hastalardan oluşmaktadır.

Grup 4: Aspirin direnci olmayan ve MPV değeri normal sınırlarda olan hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 4.3. Gruplara göre hasta dağılımı.

Gruplar	Başvuru	1. Ay Kontrol
Grup 1	6	17
Grup 2	15	10
Grup 3	1	5
Grup 4	93	83

Tablo 4.4. Hastaların gruplar arasındaki değişimi.

		1. Ay Kontrol				
		Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**Grup 4**	**Toplam**
Başvuru	**Grup 1**	2	1	1	2	6
	Grup 2	2	1	3	9	15
	Grup 3	0	0	0	1	1
	Grup 4	13	8	1	71	93
	Toplam	17	10	5	83	115

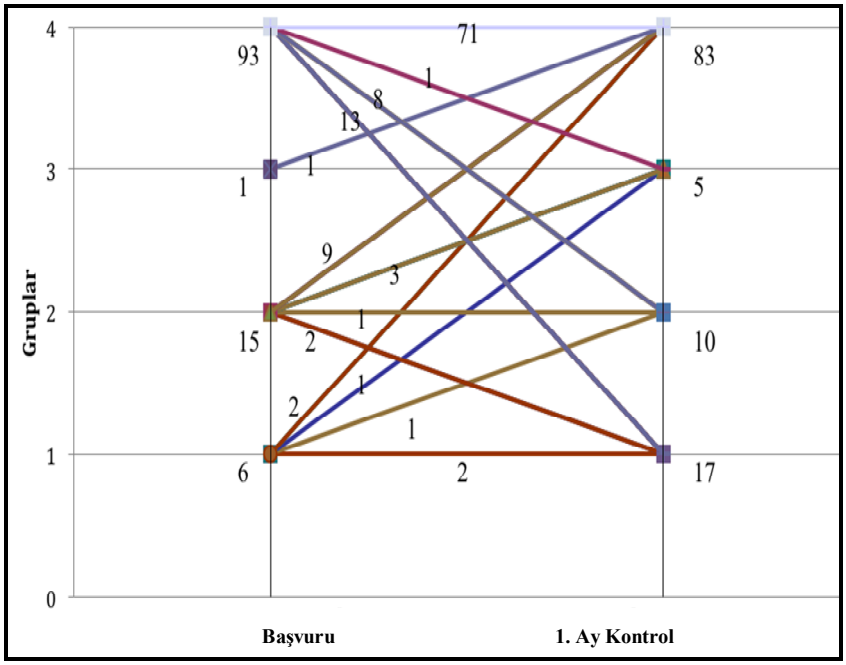
Grup 1'de başvuru anında 6 hasta varken 1. ay kontrolünde hasta sayısı 17'ye çıkmıştır. Bu 6 hastanın 1. ay kontrolünde 2'sinin aynı grupta kaldığı, 2 hastada ise aspirin direncinin kaybolduğu görülmüştür. Başvuru anında aspirin direnci olmayıp MPV normal olan 13 hastada aspirin direnci gelişmiştir (%13.9).

Grup 2'de başvuru anında 15 hasta varken 1. ay kontrolünde hasta sayısı 10'a gerilemiştir. Bu 15 hastanın 1. ay kontrolünde 1 tanesi aynı grupta kalırken, 5 (%33) tanesinde aspirin direnci gelişmiştir. Onbir hastada 1. ay kontrolünde MPV değerinin normalize olduğu görülmüştür. Bu 11 hastanın 2 tanesinde de 1. ay kontrolünde aspirin direnci saptanmıştır. Birinci ay kontrolünde aspirin direnci olmayıp MPV yüksek olan 10 hastanın başvuru anında 8 tanesinde aspirin direnci yokken MPV değerlerinin normal olduğu saptanmıştır.

Grup 3'de başvuru anında 1 hasta varken 1. ay kontrolünde hasta sayısı 5'e yükselmiştir. Bu hastanın 1. ay kontrolünde hem aspirin direncinin kaybolduğu, hem de MPV değerinin normalize olduğu görülmüştür. Birinci ay kontrolünde hem MPV değeri yüksek hem de aspirin direnci gelişen 1 hastanın başvuru anında hem MPV değerinin normal olduğu, hem de aspirin direncinin olmadığı saptanmıştır. Başvuru anında MPV yüksekken aspirin direnci olmayan 3 hastada 1. ay sonunda aspirin direnci gelişmiş ve MPV değerindeki yükseklik sebat etmiştir.

Grup 4'de başvuru anında 93 hasta varken 1. ay kontrolünde hasta sayısı 83'e gerilemiştir. Bu 93 hastanın 71 (%76.3) tanesinde 1. ay kontrolünde bu özelliklerinin devam ettiği görülmüştür. Bir hastada ise hem aspirin direnci geliştiği hem de MPV değerinin yükseldiği saptanmıştır. Sekiz hastada yalnızca MPV değeri yükselirken, 13 hastada aspirin direnci gelişmiş ve MPV değeri normal sınırlarda kalmıştır.

Hastaların gruplar arasındaki zamansal değişimi Grafik 4.5'de gösterilmiştir.



Grafik 4.5. Hastaların gruplar arası zamansal değişimi.

Aspirin direnci olan ve olmayan hastalardaki ortalama MPV değerleri başvuru anında ve 1. ay kontrolde incelendiğinde aspirin dirençli olan ve olmayan hastalardaki ortalama MPV değerlerindeki değişkenlik istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Aspirin direnci olan ve olmayan hastalardaki ortalama MPV değerleri.

	AD (+)	AD (-)	P değeri
Bazal MPV ortalaması	8.54 fl	8.50 fl	0.907
1. ay kontrol MPV ortalaması	8.65 fl	8.45 fl	0.408

Çalışmanın alt grup analizinde ise 4 grupta, hem başvuru anında hem de 1. ay kontrollerdeki ortalama MPV değerleri ve aspirin direnci için ortalama AU değerleri incelendi. Sonuçlar Tablo 4.6 ve Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplardaki MPV ortalamasının bazal ve 1. ay kontrolünde değişimi.

Gruplar	Başvuru	1. ay kontrol
Grup 1	8.4±0.55 fl	8.3±0.62 fl
Grup 2	9.8±0.25 fl	9.8±0.24 fl
Grup 3	9.4	9.82±0.44 fl
Grup 4	8.29±0.62 fl	8.29±0.62fl

Tablo 4.7. Gruplardaki aspirin direnci için ortalama AU değerlerinin bazal ve 1. ay kontroldeki değişimi.

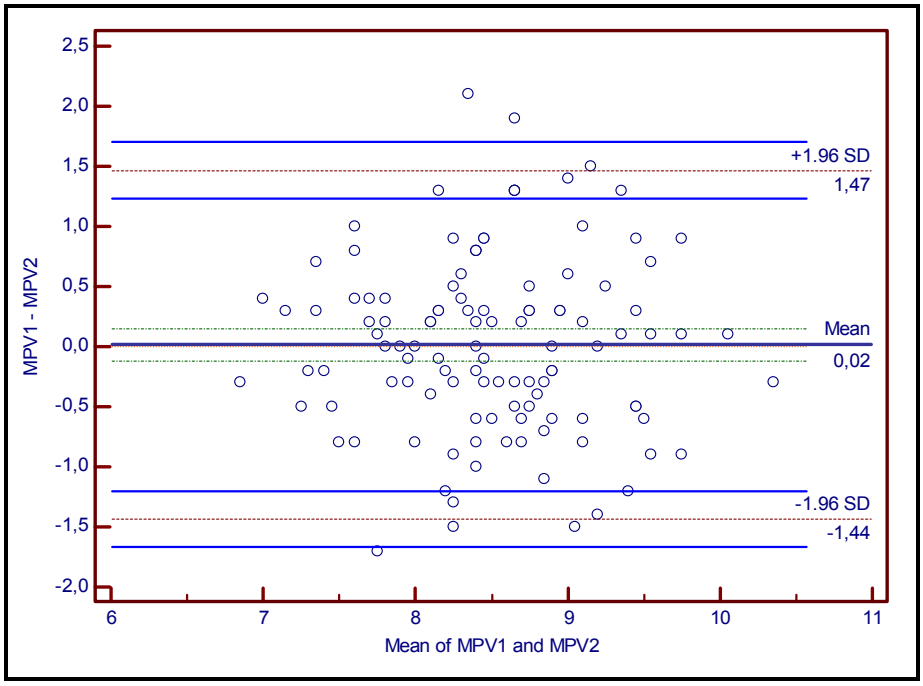
Gruplar	Başvuru	1. ay kontrol
Grup 1	684.5±151.69 AU	758.12±232.94 AU
Grup 2	178.9±119.95 AU	201.6±132.02 AU
Grup 3	906 AU	670.4±199.46 AU
Grup 4	134.86±101.28 AU	191.78±88.89 AU

Başvuruda ve 1. ay kontrollerinde çalışılan trombosit reaktivitesinin dolaylı göstergesi olan MPV ölçümleri ve aspirin direnci için kullanılan AU değerlerinin uyumu Bland Altmann yöntemi ile incelendi.

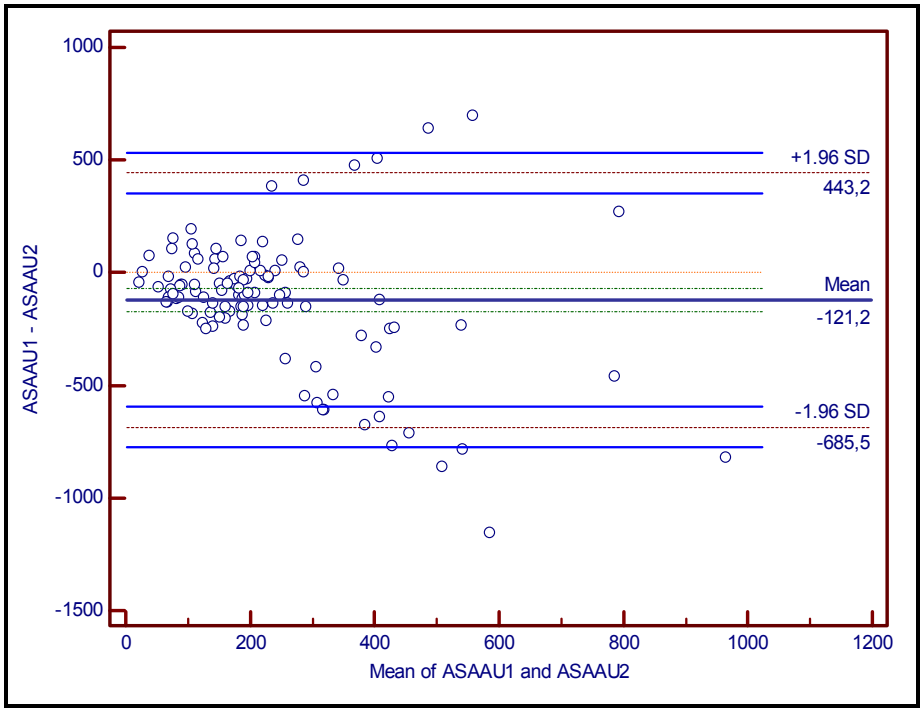
Ortalama trombosit hacmi ölçümlerinin 1. ay kontrol ve bazaldeki değerlerinin farklarının ortalaması 0.015 fl olup, -0.121 ve 0.152 arasında (%95 GA) değiştiği izlendi. 6 hastanın (%5.2) MPV ölçümlerinin farkı %95'lik güven aralığının dışında kaldı. Sonuçta hem başvuruda hem 1.ay kontroldeki MPV ölçümleri arasında %94.8 oranında uyum saptandı.

Agregometreden elde edilen AU değerlerinin başvuru anında ve 1. ay kontrollerindeki farklarının ortalamasının -121.17 AU olduğu ve -67.98 ile 174.36 arasında (%95 GA) değiştiği izlendi. Onbir hastanın (%9.5) ölçümleri arasındaki fark güven aralığının dışında kaldı. Sonuçta aspirin direnci için elde edilen başvuru ve 1. ay kontroldeki AU değerleri arasında (AU1-AU2) %90.5 oranında uyum izlendi.

Sonuçlar Grafik 4.6 ve Grafik 4.7'de gösterilmiştir.



Grafik 4.6. Başvuru ve 1. ay MPV değerlerinin Bland Altmann yöntemi ile uyum analizi.



Grafik 4.7. Başvuru ve 1. ay aspirin direnci AU değerlerinin Bland Altmann yöntemi ile uyum analizi.

Çalışmamızda aspirin direncinin değerlendirilmesinde agregometreden elde edilen değerlerden ≥ 500 AU değerler yüksek olarak kabul edildi. Buna dayanarak çalışmamızdaki aspirin direnci prevelansı %22.6 saptandı. Çalışma boyunca toplamda 26 farklı hasta 'aspirine dirençli', 89 farklı hasta 'aspirine dirençli olmayan' olarak tanımlandı.

Hastalar risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde ise 19 kadın hastanın 11 tanesinde (%57.9), 96 erkek hastanın 15 tanesinde (%15.6) aspirin direnci saptandı ve bu sonuç kadınlar lehine istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0.0001).

Diabetes mellitus öyküsü olan 40 hastanın 10 tanesinde (%25) aspirin direnci saptandı. Diabetes mellitus ile aspirin direnci arasında ilişki saptanmadı (p:0.64).

Hipertansiyon öyküsü olan 51 hastanın 12 tanesinde (%23.5) aspirin direnci saptandı. Hipertansiyon ve aspirin direnci arasında ilişki saptanmadı (p:1).

Hiperlipidemi öyküsü olan 24 hastanın 6 tanesinde aspirin direnci saptandı. Ancak HPL ve aspirin direnci arasında ilişki saptanmadı (p:0.78). Sigara içen 54 hastanın 6 (%11.1) tanesinde aspirin direnci saptandı ve sigara ile aspirin direnci arasında ilişki saptanmıştır (p:0.007).

Başvuru anında beta bloker kullanan 26 hastanın 2 (%7.7) tanesinde aspirin direnci saptandı. Aspirin direnci ile beta bloker kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır (p:0.059).

Başvuru anında anjiyotensin konverting enzim inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokeri kullanan 24 hastanın 5 (%20.8) tanesinde aspirin direnci saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p:1).

Başvuru anında statin kullanan 11 hastanın 3 (%27.3) tanesinde aspirin direnci saptandı ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p:0.710).

Akut koroner sendrom tipi ve aspirin direnci arasında ilişki saptanmamıştır.

Hastalar yattığı dönemde ve taburculuk sonrası 1 aylık dönemde takip edildi. Takipler boyunca hiç majör veya minör kanama izlenmedi. Dört hastada olay gelişti ancak olay sıklığı az olduğundan istatistiksel analiz yapılmadı.

Bir hastada erken dönem stent trombozu gelişti. Yatışı döneminde hastada SVO izlendi ve hasta kaybedildi. Hasta 70 yaşında bayan hasta olup başvuru anında MPV 6.9 fl ve aspirin direnci 87 AU iken, stent trombozu ile başvurduğu dönemde MPV 8.6 fl ve aspirin direnci 729 AU saptandı. Hastanın ilk başvurusu anterior ME idi.

Bir hasta sol KY bulguları ile yatırıldı. Hasta 63 yaşında erkek hasta olup ilk başvurusunda MPV 8.3 fl ve aspirin direnci 77 AU iken, KY ile yattığı dönemde MPV 9.8 fl ve aspirin direnci 1 AU saptandı. Hastanın ilk başvurusu anterior ME' idi.

İki hasta AKS tablosu ile başvurdu. İki hastaya da kontrol koroner anjiografi yapıldı. Hastaların ikisi de erkekti. Hastaların birisi 48 diğeri 67 yaşında idi. Kırksekiz yaşında olan hastanın ilk başvurusu NSTYME olup başvuru anında MPV 7.8 fl, aspirin direnci 428 AU iken, AKS ile yattığı dönemde MPV 7.4 fl ve aspirin direnci 43 AU saptandı. Hastanın takılan stenti içinde %70 darlık yaratan restenoz izlendi ve stent içine balon anjioplasti yapıldı. Altmışyedi yaşında olan hastanın ilk başvurusu anterior ME olup başvuru anında MPV 7.2 fl ve aspirin direnci 152 AU idi. Hastanın AKS ile yattığı dönemde MPV 7.4 fl ve aspirin direnci 1 AU saptandı. Hastada stent içinden gelişen anevrizma formasyonu saptandı ve hasta koroner arter bypass greft operasyonu amacıyla kardiyovasküler cerrahi bölümüne devir edildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Akut koroner sendromlar dünyada ve ülkemizde ölümlerin en sık nedenleri arasındadır. Tedavide temel amaç erken dönemde revaskülarizasyonun sağlanması ve revaskülarizasyon sonrası damar açıklığının idamesidir.

Akut koroner sendrom patofizyolojisinde temel olan trombotik süreç ve bu süreçte trombositlerin rollerinin daha detaylı biçimde öğrenilmesinden sonra tedavi stratejileri trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu üzerine kurulmuştur.

Aspirin ilk analjezik ve antienflamatuar olarak keşfedilmiş ve kullanılmıştır. Zamanla aspirinin antiagregan özelliğinin öğrenilmesiyle aspirin kardiyovasküler sistem hastalıklarında kullanılan yegane ilaç haline gelmiştir.

Ancak benzer dozlarda aspirin kullanımı ile her hastada aynı sonuçların elde edilememesi nedeniyle 'aspirin direnci' kavramı gündeme gelmiştir.

Aspirin direnci genel olarak beklenen biyolojik yanıtı oluşturmada yetersizlik (biyolojik/farmakodinamik direnç) veya aterotrombotik olayları önlemede yetersizlik (klinik direnç) olarak tanımlanmaktadır. Direnç mekanizması net olarak bilinmemektedir. Ancak olası mekanizma trombosit fonksiyonlarını etkileyen klinik, biyolojik ve genetik özelliklerin kombinasyondur.

Aspirin direnci birçok laboratuvar yöntemi ile değerlendirilebilmekte ve popülasyonlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Aspirin direncinin farklı trombosit fonksiyon testleri ile değerlendirilmesiyle direnç prevalans %6.7 ile %59.5 arasında gözlenmektedir (113). Bizim çalışmamızda da aspirin direnci prevalansı %22.6 olarak saptanmıştır.

Aspirin direnci ve klinik olumsuz olayların birlikteliği birçok çalışmada değerlendirilmiştir. 2930 hastayı kapsayan 20 çalışmanın metaanalizinde aspirin direnci prevalansı %22 bulunmuş. Hastaların %5.7'sinde ölüm ve %39.4'ünde AKS gelişmiştir. Bu metaanalizde ayrıca aspirin direnci olan hastaların diğer antitrombositer tedavilerden de fayda göremeyeceği sonucu çıkmıştır (136).

Başka bir metaanalizde 11 prospektif çalışma ele almış ve benzer biçimde aspirin direnci olan hastaların takiplerinde olumsuz klinik olay riskinin arttığı saptanmıştır (137).

Bizim çalışmamızda ise takip süresinin kısıtlı olması ve hasta sayısının az olması nedeniyle yalnızca 4 adet olay gelişmiş olup bunlardan 3 tanesi AKS'dur. Bu hastalardan bir tanesi ikinci kabulü esnasında SVO nedeniyle kaybedilmiştir.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada perkutan koroner girişim yapılmış aspirin direnci olan hastalar değerlendirilmiş ve kadınlarda aspirin direnci anlamlı fazla bulunmuş (138).

Öte yandan Hobikoğlu ve arkadaşlarının yaptığı ve akut koroner sendromlarda aspirin direncinin değerlendirildiği çalışmada cinsiyet ve aspirin direnci arasında ilişki saptanmamıştır (113).

Bizim çalışmamızda ise çalışma popülasyonun %16.6'sı kadınlardan, %83.4'ü erkeklerden oluşmaktadır. 19 kadın hastanın 11 (%57.9) tanesinde aspirin direnci saptanmıştır ki bu istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.0001).

Hiperglisemi trombosit reaktivitesine neden olmaktadır ve trombojeniteyi artırmaktadır. Gum PA ve arkadaşları (117) ve Macchi L ve arkadaşları (115) yaptıkları çalışmalarda diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında aspirin direnci açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonucu diyabetik hastaların iyi glisemik kontrolüne bağlamışlardır.

Furman MI ve arkadaşlarının stabil angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak diyabetik ve diyabetik olmayan kadın ve erkek hasta gruplarında aspirin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamıştır (139).

Bizim çalışmamızda da 40 DM hastasının 10 (%25) tanesinde aspirin direnci saptanırken bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Helgason ve arkadaşlarının yaptığı inme sonrası hastaların değerlendirildiği bir çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak sigara içiciliği ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptamışlardır ve bu sonucu sigaranın trombosit aktivasyonuna yol açmasına bağlamışlardır (140). Hung J ve arkadaşlarının çalışmasında da sigara içiciliği ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulmuşlardır (141). Gum PA ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sigara içen grupta aspirin direncini istatistiksel olarak anlamlı olarak saptamışlardır (117).

Krasopoulos ve arkadaşlarının yaptığı 29 çalışmanın metaanalizde aspirin direnci ve HPL arasında ilişki saptanmamıştır (136). Bizim çalışmamızda da benzer biçimde

HPL öyküsü olan 24 hastanın 6 (%25) tanesinde aspirin direnci saptandı. Ancak HPL ve aspirin direnci arasında ilişki saptanmadı (p:0.78).

Hobikoğlu ve arkadaşlarının yaptığı aspirin tedavisi alan hastalarda AKS gelişimi ve aspirin direncinin değerlendirildiği bir çalışmada aspirin direnci ve HT arasında bir ilişki saptanmamıştır (142). Benzer sonuçlar bizim çalışmamızda da elde edilmiştir. Hipertansiyon öyküsü olan 51 hastanın 12 tanesinde (%23.5) aspirin direnci saptanırken HT ile aspirin direnci arasında ilişki saptanmadı (p:1).

Yine aynı çalışmada hastaların başvuru anında kullandıkları beta bloker, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve statin tedavisi ile aspirin direnci arasında ilişki saptanmamıştır. Benzer biçimde bizim çalışmamızda da kullanılan medikasyon ile aspirin direnci arasında ilişki saptanmamıştır.

Trombositlerin hacimleri ile klinik olumsuz olaylar birçok çalışmada sorgulanmıştır. Chu ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde artmış MPV değerlerinin ME, ME sonrası artmış mortalite riski ve anjioplasti sonrası restenoz ile ilişkili bulmuştur (143).

Pal ve arkadaşlarının yaptıkları 215 hastayı kapsayan bir çalışmada göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda MPV değerlendirilmiş ve AKS saptanan hastalarda MPV'nin başka nedenlerle göğüs ağrısı olan hastalara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (144).

Huczek ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada STYME ile başvuran 398 hastada yükselmiş MPV değerinin kötü anjiografik reperfüzyon ve anjioplasti ile tedavi edilen STYME hastalarında 6 aylık mortalitenin bağımsız ön görücüsü olduğu saptanmıştır (145).

Yine Huczek ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise erken stent trombozu olan AKS hastalarında MPV ile ikili antiagregan (aspirin ve klopidogrel) tedaviye direnç değerlendirilmiş ve MPV değeri yüksekliği ile direnç arasında ilişki saptanmıştır. Ancak bu ilişki ilaçlar teker teker ele alındığında saptanamamıştır.

Aksu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada NSTYME olan hastalarda MPV ve aspirin direnci ilişkisi araştırılmış. Aspirin direnci ve MPV değeri yüksekliğinin birlikteliği ölüm ve ME için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (147).

Bizim çalışmamızda ise yüksek MPV değerleri, aspirin direnci ve klinik olaylar arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bunun muhtemel nedeni takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının az olmasıdır. Başvuru anında ve 1. ay kontrolünde hastaların ortalama

MPV değerleri sırasıyla 8.50±0.77 fl ve 8.49±0.78 fl saptandı. Ortalama trombosit hacmi ortalamasında saptanan 0.01 fl'lik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:1.0). Başlangıçta MPV değeri yüksek olan 16 hastanın 1. ay kontrolünde 12 (%75) tanesinde MPV değerinin normalize olduğu görülmüştür. Başlangıçta MPV değeri normal olan 99 hastanın 11 (%11.1) tanesinde 1. ay kontrolünde MPV değerinin arttığı gözlenmiştir.

Hastalar aspirin direnci açısından değerlendirildiğinde ise başlangıçta aspirin dirençli hasta sayısı 7 (%6.08) iken 1. ay kontrolde bu sayının 22'ye (%19.13) yükseldiği saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.003). Başlangıçta aspirin dirençli olan 7 hastanın 4'ünde (%57.14) 1.ay kontrolde aspirin direncin kaybolduğu, 3'ünün aspirin dirençli kalmaya devam ettiği saptandı. Başvuruda aspirin dirençli olmayıp birinci ay kontrolünde dirençli hale gelen 19 (%16.52) hasta saptandı.

Aspirin direnci ile MPV arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise başlangıçta hem MPV değeri yüksek hem de aspirin direnci olan 1 hasta mevcuttu ve bu hastanın 1. ay kontrolünde MPV değerinin normalize olduğu ve aspirin direncinin kaybolduğu görülmüştür. Başlangıçta MPV değeri normal olup aspirin direnci olan 6 hasta varken 1. ay kontrolünde 17 hastada MPV değeri normal ancak aspirin direnci saptanmıştır. Başlangıçta MPV değeri yüksek iken aspirin direnci olmayan hasta sayısı 15 iken bu hastaların 5 (%33) tanesinde 1. ay kontrolünde aspirin direnci gelişmiştir. Ancak bu 5 hastanın 2 tanesinde MPV değeri 1. ay kontrolünde normalize olmuştur.

Başlangıçta ve kontrolde aspirin direnci değerlerinin farkları Bland Altmann analizi ile değerlendirildi ve %90.5 uyum saptandı. Bu değer MPV için %94.8 olarak uyumlu saptandı.

Sonuç olarak kardiyovasküler hastaların klinik sonuçlarının öngörülmesinde trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi kullanılan antitrombositer ajanın etkinliğinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Ancak güncel kılavuzlarda aspirin direncinin platelet fonksiyon testleri ile değerlendirilmesi hakkında öneri yokken klopidogrel için 'Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti' 2011 yılında yayınlanan NSTY-AKS hastalarının tedavisi kılavuzunda IIb endikasyonla önermektedir (100). Yani rutin kullanımını önermemektedir.

Ancak klinik olumsuz sonuçları öngörmede antitrombositer ilaçlara direncin değerlendirildiği çalışma sayısı giderek artmaktadır. Bu da mevcut trombosit fonksiyon

testlerinin rutin kullanımının artacağını ve kılavuzlarda daha güçlü kant düzeyi ile önerileceğini öngöstermektedir.

Son olarak hasta sayısının az olması, izlem döneminin kısa olması, aspirin direnci için genetik testlerin yapılamaması, aspirin direnci ve MPV değerleri için olumsuz klinik olayları öngörmede net sınır değerler olmaması ve bu değerlerin çalışmalar arasında farklılıklar göstermesi çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

6. ÖZET

Akut Koroner Sendromlarda Aspirin Direnci Ve Trombosit Reaktivitesinin Zamansal Değişkenliği Ve Kısa Dönem Prognoza Etkisi

Koroner kalp hastalıkları dünyada ölümlerin en sık nedenidir. Koroner kalp hastalıkları klinikte en sık AKS şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Akut koroner sendromlar içinde NSTYME, USAP ve STYME yer alır. NSTYME ve USAP beraber NSTY-AKS olarak adlandırılırlar.

Akut koroner sendromlar, dünyada ve ülkemizde prevalansı önemli ölçüde artan halk sağlığı sorunudur. Akut koroner sendrom gelişiminde yaş, cinsiyet gibi değiştirilemez ve DM, HT, sigara, HPL gibi düzenlenebilir risk faktörleri rol oynamaktadır.

Bu çalışmada, AKS'larda aspirin direnci ve trombositler reaktivitesinin dolaylı göstergesi olan MPV arasındaki ilişki ve kısa dönem prognoza etkileri değerlendirilmiştir.

Haziran 2013 - Eylül 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran ve AKS tanısı ile Kardiyoloji Kliniği'ne yatırılan çalışma kriterlerine uygun 115 hasta değerlendirildi. Hastaların başvuru anındaki AKS tipleri, risk faktörleri, medikal geçmişleri, aspirin dirençleri ve MPV değerleri incelendi. Aspirin direnci ve MPV değerleri başvuru anında ve 1. ay kontrollerindeki değerlerine göre karşılaştırıldı. Aspirin direnci multiplate impedans agregometre ile değerlendirildi.

Çalışmamızda hastalar başvuru anından itibaren 1. ay kontrollerine kadar takip edildi. Hastaların çoğu erkekti (%83.4). Hastaların çoğu STYME (%55.6) ile başvurdu ve STYME lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde en sık inferior ME izlendi (%32.1).

Çalışmamızda başvuru anında ve 1. ayda aspirin direnci ortalamaları sırasıyla 175.9±175.2 AU ve 297.1±250.5 AU saptandı. Aspirin direncinin 1. ay kontrollerdeki sayısal artışı istatistiki olarak anlamlı saptandı (p:0.0001). Ortalama MPV değerleri başvuru anında ve 1. ay kontrollerinde sırasıyla 8.50±0.77 fl ve 8.49±0.78 fl saptandı. Ortalama trombosit hacmi ortalamasında saptanan 0.01 fl'lik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:1.0).

Kadın hastalarda ve sigara içen hastalarda aspirin direnci anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0.0001 ve p:0.007).

Çalışma süresince majör yada minör kanama izlenmedi. Dört olumsuz klinik olay izlendi. Bir hasta erken stent trombozu ve takiben SVO nedeniyle kaybedildi. Bir hasta dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatırıldı. İki hastada AKS gelişti. Hastaların birine stent içine balon anjioplasti yapıldı ve diğer hasta stent içinde gelişen anevrizma nedeniyle cerrahiye yönlendirildi.

Hastaların 1 aylık kısa dönem takiplerinde bile aspirin direncinde klinik olarak önemli sayılabilecek oranda zamansal değişkenlik olduğu saptandı.

Bu çalışmada elde edilen verilerin ve sonuçların, daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, aspirin direnci, MPV, koroner kalp hastalığı, multiplate impedans agregometre.

7. ABSTRACT

Aspirin Resistance in Acute Coronary Syndromes and Temporal Variability of Platelet Reactivity and Short Term Impact on Prognosis

Coronary heart disease is the most common cause of death in the world. ACS is most commonly encountered form of coronary heart disease in clinics. NSTEMI, USAP and STEMI are different manifestations of ACS. NSTEMI and USAP are together called as NSTE - ACS.

Acute coronary syndromes are public health problems in which the prevalence is significantly increasing in the world and in our country. Risk factors including age and gender that can not be changed and editable risk factors as DM, HT, smoking, HPL plays role in the development of acute coronary syndromes.

In this study, aspirin resistance in ACS and it's relationship between MPV which is an indirect indicator of platelet reactivity and their effect on short-term outcomes were evaluated.

Between June 2013 - September 2014, 115 patients who fulfilled inclusion criterias admitted to Akdeniz University Faculty of Medicine, Emergency Service and hospitalized in Cardiology Clinic with a diagnosis of ACS, available according to the study were enrolled. Acute coronary syndrome types on admission, risk factors, medical history, aspirin resistance and MPV values were examined. Aspirin resistance and MPV values at 1st month were compared to the baseline admission values. Aspirin resistance was assessed by multiplate impedance aggregometry.

In our study, patients were followed up from admission to their controls at 1 month. Most of the patients were male (83.4%). The majority of patients admitted (55.6%) admitted with STEMI and when evaluated according to the most frequent localization, inferior MI was observed (32.1%) most.

In our study, on admission and at the 1. month aspirin resistance indexes were respectively 175.9±175.2 AU and 297.1±250.5 AU. Aspirin resistance increase defined by AU values at 1st month was statistically significant (p:0.0001). Mean MPV values on admission and at the 1st month were respectively 8.50±0.77 fl and 8.49±0.78 fl. Observed 0.01 fl increase in mean thrombosis volume was not statistically significant (p:1.0).

Aspirin resistance was significantly higher in female patients and smokers. (p:0.0001 and p:0.007).

Major or minor bleeding were not observed during the study period. Four adverse clinical events were observed. One patient died due to early stent thrombosis and CVE. One patient was hospitalized due to decompensate HF. Acute coronary syndrome was developed in two patients. Balloon angioplasty was performed inside stent for one of the patients and another patient were referred for surgery due to aneurysm developed in stent.

Even in the short term 1-month follow-up of patients temporal variability was found in the aspirin resistance which may be considered clinically significant.

We concluded that, the data and the results obtained in this study, should be supported by prospective studies with larger patient populations.

Key words: Acute coronary syndrome, aspirin resistance, MPV, coronary heart disease, multiplate impedance aggregometry.

8. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1436-42.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095-128.
3. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Anjiology 2007; 58: 513-22.
4. Kruth Hs. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. Curr Opion Lipidol 2002; 13: 483-8.
5. Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein retention- and clues for atheroma regression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1536-40.
6. Heinecke JW. Oxidative stress new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. Am J Cardiol 2003; 91: 12A-16A.
7. Griendling KK. Novel NAD (P) H oxidases in the cardiovascular system. Heart 2004; 90: 491-3.
8. Griendling KK. ATVB in focus. Redox mechanisms in blood vessels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 272-3.
9. Lyle Ann, Griendling KK. Modulation of vascular smooth muscle signaling by reactive oxygen species. Physiology (Bethesta) 2006; 21: 269-80.
10. Cybulsky MI, Won D, Haidari M. Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. Can J Cardiol 20 Suppl B 2004; 24 B-28 B.
11. Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? Atherosclerosis 2008; 200: 1-12.
12. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 8364-8.
13. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immun receptors. Curr Opin Lipidol 2003; 14: 437-45.
14. van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M. Scavenger receptors: Friend or foe in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 525-35.
15. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 31: 386-93.

16. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, et al. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial Wall cholesterol accumulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1885-94.
17. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135-43.
18. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Zipes D, Libby P, Bonow OR, Braunwald E editors. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7nd ed. Philedelphia: Saunders 2005; 925.
19. Hansson GK, Libby P, Shonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res 2002; 91: 281-91.
20. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Minana G, Benet I, et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread. Am Heart J 2008; 156: 1065-73.
21. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Atherosclerosis in autoimmune diseases. Curr Rheumatol Rep 2009; 11: 61-9.
22. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. Cell 2002; 111: 927-30.
23. Hannson GK. Immune mechanism in atherosclerosis. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1876-90.
24. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: A struggle between death and procreatin. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1370-80.
25. Littlewood TD, Bennet MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2003; 14: 469-75.
26. Micallef MA, Garg ML. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsatured fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. Atherosclerosis 2009; 204 (2): 476-82.
27. Rao Gandu HR. Platelet Physiology & Pharmacology: an Overview. Rao Gandu HR (ed.), Kluver Academic Publishers 1999; 1-21.
28. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). N Engl J Med 1976; 295: 420-5.
29. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med 1976; 295: 369-77.
30. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000; 407: 233-41.
31. Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. Atherosclerosis 1984; 4: 323-40.

32. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
33. Hannson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352: 1685-95
34. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420: 868-74.
35. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndormes (2). N Engl J Med 1992; 326: 310-8.
36. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndormes (1). N Engl J Med 1992; 326: 242-50.
37. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formatin occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal occumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest 1997; 100: 2680-90.
38. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1177-8.
39. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glasgov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and an histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1512-31.
40. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glasgov S, Insull W Jr, et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1994; 89: 2462-78.
41. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plague rupture and thrombosis in coronary artery disease. Atherosclerosis 2000; 149: 251-66.
42. Berrin U. Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome without ST segment elevation. Anadol J Kardiol 2006; 6(1): 13-9.
43. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In: Zipes D, Libby P, Bonow O. R, Braunwald E editors. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7nd ed. Philadelphia: Saunders 2005: 1243-79.
44. Richard L, John l, Frixos P, John PG, George MR editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999; 123-8.

45. Born GVR, Schwartz CJ editors. Koroner Kalp Hastalığında Yeni Ufuklar. İstanbul: Turgut Yayıncılık 1995; 42-7.
46. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plump J. The biological significance of platelet volüme: its relationship to bleeding time, platelet tromboxane B2 production and megakaryoctye nuclear DNA concentration. Thromb Res 1983; 32: 443-60.
47. Thomson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. Blood 1983; 62: 487-94.
48. Martin JF, Pennington DG. The relationship between the age and density of circulating 51-Cr labelled platelets in the sub-human primate. Thromb Res 1983; 30: 157-64.
49. Martin JF. The relationship between megakaryocyte ploidy and platelet volume. Blood Cells 1989; 15: 108-17.
50. Martin JF, Plump J, Kıllby RS, Kishk YT. Changes in platelet volume and density in myocardial infarction. Br Med J 1983; 287: 456-9.
51. Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. Br Med J 1983; 287: 449-51.
52. Trowbridge EA, Slater DN, Kishk YT, Woodcock BW, Martin JF. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. Thromb Haemost 1984; 52: 167-71.
53. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulation in acute myocardial infarction: an investigation of their heterogeneity for smoking and infarct size and site. Clin Sci 1985; 68: 419-25.
54. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. Thromb Haemost 1988; 59: 259-63.
55. D'Erasmo E, Alberti G, Celi FS, Romagnolie E, Veici E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. J Intern Med 1990; 227:11-4.
56. Toghi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. Stroke 1991; 22: 17-21.
57. D'Erasmo E, Acca M, Pisani D, Spagna G, Volpe M. Acute platelet changes in transient ischaemic attacks and in stroke. In: Program and abstracts of the international stroke meeting; May 1993; Geneva, Switzerland. Abstract.
58. Martin JF, Bark BM, Burr MI. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. Lancet 1991; 38: 1409-11.

59. Yılmaz M, Cihan G. NSTEAKS artmış MPV ile ilişkilidir. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2003; 10-530.
60. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean platelet volume in patients with type 2 diabete mellitus. Platelets 2004; 15: 475-8.
61. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. Ann Med 2004; 36: 552-7.
62. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocycte –platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. Platelets 2001; 12: 292-7.
63. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Lab Haematol 1992; 14: 281-7.
64. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. Int J Clin Pract 2005; 59: 981-2.
65. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005; 111: 3481-8.
66. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaques. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (8 Suppl): C13-8.
67. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, Palomino SA, Silvestre JM, Libby P. Atheromas that cause fatal trombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. Cardiovasc Pathol 2001; 10: 189-96.
68. Burke AP, Farb A, Malcom G, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. N Engl J Med 1997; 336: 1276-82.
69. Burke AP, Farb A, Malcom G, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. Circulation 1998; 97: 2110-16.
70. Luepker RV. Careers in cardiovasculer disease epidemiology and prevention. Circulation: 2009; 120 (6): 533-8.
71. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Hearth disease and stroke statistics-2008 update.: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. Circulatin 2008; 117 (4): e25-146.
72. Llyod-Jones D, Adams R, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, et al. Heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2010; 121 (7): 948-54.

73. Rayner M, Petersen S. European cardiovascular disease statistics 2008. British Heart Foundation: London.
74. Onat A, Hürgenç G, Can G, Yüksel H, Sansoy V, Aslan P ve ark. TEKHARF çalışması 2009 taramasına ilişkin Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. Türk Kardiyoloji Dern Arş 2009; 2: 19-26.
75. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholestrol-lowering treatment: prospective me analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-13.
76. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, Neaton D, Castelli WP, Knoke JD, et al. High dencity lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. Circulation 1989; 79: 8-15.
77. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipdemia, and coronary heart disease. Am Heart J. 1991;121: 1283-88.
78. Assman G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergence of triglyserides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. Eur Heart J 1998; 19 (suppl M): M8-M14.
79. Austin MA, Hokanson JE, Edwars KL. Hypertriglyseridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 1998; 81: 7B- 12B.
80. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in clinical Practice. European Heart Journal 2012; 33: 1635-701.
81. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistics, 2004. London: British Heart Foundation.
82. WHO. World Health Report 2002; Reducing Risk Promoting Healthy Life, 2002. Geneva: World Health Organization.
83. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd Şti 1. Basım 2002; 1065-387.
84. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi 2. Baskı 2003; 449-76.
85. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleb M, Kannel WB, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham Study. Lancet 1981; 2: 109-13.

86. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Huqhes J, Whelton PK, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. N Eng J Med 1999; 340: 920-6.
87. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds Lj, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. Circulation 2001; 104: 1905-10.
88. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL Chait A, Eeckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134-40.
89. Haffner SM, Letho S, Ronnemaa T, Pyörala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 339: 229-34.
90. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-421.
91. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD 2013.
92. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erb S, et al: Effect of exercise on coronary endotelial function in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 2000; 342: 454-60.
93. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, DenHold E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000; 355: 865-72.
94. Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. JAMA 2004; 292: 1074.
95. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 354-60.
96. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç, Abacı A, Öngen Z, Şenocak M, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005.
97. Hamm W. C, Möllman H, Bassand J, Werf F. Acute Coronary Syndromes. In: Camm J, Lüscher T, Serruys P editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd ed. New York: Oxford University Press 2009; 535-97.

98. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidlines. Lancet 2001; 358: 1533-8.
99. Third universal definition of myocardial infarction. Çevirisi Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi Cilt 41, Supplementum 3. Ekim 2013.
100. Management of Acute Coronary Syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011; 32: 2999-3054.
101. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Avezum A, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006; 333: 1091.
102. Granger CB, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Avezum A et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003; 163: 2345-53.
103. Eagle KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Lim MJ, Avezum A, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6 month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004; 291: 2727-33.
104. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTE-ACS. Eur Heart J 2005; 26: 865-72.
105. Antman EM, Cohen M, Berning PJ. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284: 835-42.
106. Antithrombotic Trialists' Colloboration. Colloborative meta analysis of randomize trials of platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
107. Marcos Vinicius Ferreira Silva, Luci Maria SantAna Dusse, Lauro Mello Vieira, Maria das Graças Carvalho. Arq Bras Cardiol 2013; 100(6): 78-84.
108. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2012; 33: 2569-619.
109. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2013; 127: 362-425.
110. ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients with Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). Circulation 2012; 126: 875-910.

111. David B Jack. One hundred years of aspirin. Lancet 1997; 350: 437-9.
112. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971; 231: 232-5.
113. Mason PJ, Jacob AK, Freedman JE. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. JACC 2005; 46: 986-93.
114. Mason PJ, Jacob AK, Freedman JE. Aspirin resistance: current concepts. Rev Cardiovasc Med 2004; 5: 156-63.
115. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. Thromb Res. 2002; 107: 45–9.
116. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. Thromb Res 2002; 108: 37-42.
117. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. JACC 2003; 41: 961–5.
118. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R, Reisman R, Gray W, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra rapid platelet function assay-ASA. Am J Cardiology 2003; 92: 1492-4.
119. Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. Am Heart J 2005; 149: 675-80.
120. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Tohoku J Exp Med 2005; 207: 59-64.
121. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol 2005; 42: 99-103.
122. FitzGerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. Lancet 2003; 361: 542-4.
123. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. BMJ 2000; 321: 13-7.
124. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. J Thromb Thrombolysis 2002; 13: 49-56.
125. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or

cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650-5.

126. Cipollone F, Ciabattoni G, Patrignani P, PasqualeM, Di Gregorio D, Bucciarelli T, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. Circulation 2000; 102: 1007-13.
127. Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Circulation 1998; 97: 350-5.
128. Graeme J. Hankey, John W Eikelboom. Aspirin resistance. Lancet 2006; 367: 606-17.
129. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, PAge JD, et al. Assessment of platelet function assays. Am Heart J 1998; 135: 170-8.
130. Atilla B, Osman K, Mustafa S. Aspirin Direnci (derleme). MN Kardiyoloji 2005; 12; 300-4.
131. Michelson AD, Barnard MR, Kruger LA. Flow cytometry. In Michelson AD, ed. Platelets. San Diego, Calif: Academic Press 2002; 297-315.
132. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88: 230-5.
133. Alan D. Michelson, Andrew L. Frelinger and Mark I. Furman. Current Options in Platelet Function Testing. The American Journal of Cardiology 2006; 98: 4-10.
134. Hyunjung K, Hae K. L, Kyungja H, Hui-Kyung J. Prevalence and Risk Factors for Aspirin and Clopidogrel Resistance in Patients with Coronary Artery Disease or Ischemic Cerebrovascular Disease. Annals of Clinical & Laboratory Science 2009; 3: 289-94.
135. Weber CF, Hampp K, Zacharowski K, Pape A, Lindhoff-Last E, Moritz A, Hanke AA, Hofstetter C. Evaluation of multiple electrode aggregometry for the perioperative assessment of aspirin therapy in cardiac surgery. Cardiopulmonary Pathophysiology 2010; 14: 163-73.
136. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Elliot RF, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336: 195-204.
137. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Abbate R, Gensini GF. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events - A meta-analysis. International Journal of Cardiology 2008; 128: 166–71.

138. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin Resistance Is Associated with a High Incidence of Myonecrosis After Non-Urgent Percutaneous Coronary Intervention Despite Clopidogrel Pretreatment. JACC 2004; 43: 1122-6.
139. Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, Valeri CR, Borbone ML, Becker RC, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. JACC 1998; 31: 352-8.
140. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. Stroke 1994; 25: 2331-6.
141. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. Circulation 1995; 92(9): 2432-6.
142. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Destegul E, et all. Can J Cardiol 2007; 23: 201-6.
143. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et all. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010; 8: 148-56.
144. Pal R, Bagarhatta R, Gulati S, RathoreM, Sharma N. Mean Platelet Volume in Patients with Acute Coronary Syndromes: A Supportive Diagnostic Predictor. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2014; 8: MC01-4.
145. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et all. Mean Platelet Volume on Admission Predicts Impaired Reperfusion and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. JACC 2005; 46: 284-90.
146. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, Michalak M, Roik M, Piatkowski R, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. Thromb Res 2010; 125: 406-12.
147. Aksu H, Ozer O, Unal H, Hobikoglu G, Norgaz T, Buturak A, Soylu O, et al. Significance of mean platelet volume on prognosis of patients with and without aspirin resistance in settings of non-ST-segment elevated acute coronary syndromes. Blood Coagul Fibrinolysis 2009; 20: 686-93.