T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLARDA KLOPİDOGREL DİRENCİ ve TROMBOSİT REAKTİVİTESİNİN ZAMANSAL DEĞİŞKENLİĞİ ve KISA DÖNEM PROGNOZA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu ATEŞ

Antalya, 2014

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLARDA KLOPİDOGREL DİRENCİ ve TROMBOSİT REAKTİVİTESİNİN ZAMANSAL DEĞİŞKENLİĞİ ve KISA DÖNEM PROGNOZA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu ATEŞ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. İbrahim BAŞARICI

"Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

Antalya, 2014

"Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2013.04.0103.006 Proje No ile desteklenmiştir"

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisası eğitimim boyunca beni sürekli destekleyen, mesleki bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, tez projemin her aşamasını büyük bir titizlikle inceleyip en iyisi olması için özen gösteren sevgili hocam ve tez danışmanım Doç.Dr. İbrahim Başarıcı'ya öncelikle teşekkür ederim. Klinik biyokimya bölümü ile ortaklaşa yürütülen tezimin her aşamasında güler yüzünü ve yardımlarını benden esirgemeyen Prof.Dr. Sebahat Özdem'e de öncelikle ve özellikle teşekkür etmek isterim.

Ayrıca eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof.Dr. Necmi Değer'e, Prof.Dr. A.SelimYalçınkaya'ya, Prof.Dr. Mehmet Kabukçu'ya, Prof.Dr. Aytül Belgi Yıldırım'a, Prof.Dr. Hüseyin Yılmaz'a, Prof.Dr. İbrahim Demir'e, Prof.Dr. Cengiz Ermiş'e, Yrd.Doç.Dr. Emre Altekin'e, Yrd.Doç.Dr. Murathan Küçük'e; asistanlık hayatımın son zamanlarında klinik deneyimlerinden faydalanma fırsatım olan Prof.Dr. Remzi Yılmaz'a, Doç.Dr. Ünal Güntekin'e, Doç.Dr. Fatih Koç'a ve Doç.Dr. Umuttan Doğan'a da teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince gerek mesleki gerekse sosyal olarak her zaman dayanışma içinde olduğum, birlikte çalışma fırsatım olan tüm Akdeniz Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği asistan doktorlarına, hemşirelerine, bölüm sekreterlerine, yardımcı personeline teşekkür ederim. Ayrıca tez projemi kendi tezi gibi sahiplenip gece gündüz üzerinde çalışan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı araştırma görevlisi olan sevgili arkadaşım Selen Bozkurt'a da teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her türlü desteklerini hep yanımda hissettiğim, tıp fakültesine başladığım ilk günden beri kardiyolog olmamı isteyen sevgili anne ve babama; bir kız kardeşe sahip olmanın en güzel halini yaşadığım sevgili kardeşime; asistanlık hayatımın başlarında tanıştığım ve sonrasında hayatta birlikte yol aldığım sevgili eşim Uzm.Dr. Erhan Ateş'e ve değerli ailesine sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak ise; bence hayattaki en güzel duygu olan anneliği bana yaşatan, bu geçirdiğim zor zamanlarda kendisini çok ihmal ettiğim ve buna bir çocuk saflığında tahammül eden minik kızım İpek'e de sonsuz teşekkürler…

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	**iv**
Tablolar Dizini	**vi**
Şekiller Dizini	**vii**
Grafikler Dizini	**viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**3**
2.1. Aterosklerozun Tanımı	3
2.2. Ateroskleroz Gelişimi	4
2.3. Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri	7
2.4. Akut Koroner Sendromlar	11
2.4.1. Kararsız göğüs ağrısı (USAP)	11
2.4.2. Kalp krizi – Miyokard infarktüsü (MI)	13
2.5. Trombositler	17
2.6. Hemostaz	19
2.7. Trombositlerin Hemostazdaki Rolü	19
2.8. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	21
2.9. Trombosit Reseptörleri	22
2. 10. Pıhtılaşma	24
2.11. Antitrombosit Tedaviler	26
2.11.1. Aspirin	27
2.11.2. Adenosin difosfat (ADP) reseptör antegonistleri	28
2.11.3. Glikoprotein IIb/ IIIa antegonistleri	34
2.12. Klopidogrel Direnci, Değişkenliği Ve Tedavisi	35
2.13. Antitrombosit Tedavi Monitörizasyonu	39
2.13.1. Işık tranmisyon agregometre (LTA)	40
2.13.2. VerifyNow assay (VN)	40
2.13.3. Tromboelastografi (TEG) trombosit haritalama yöntemi	41
2.13.4. Impact cone ve plate(let) analizörü	41
2.13.5. Platelet Function Analyser (PFA-100)	41
2.13.6. Vasodilator stimulated phosphoprotein (VASP) assay	41
2.13.7. Multiplate analizörü	42
2.14. Tedavi Sonrası Artmış Trombosit Reaktivitesinin Klinik Olaylarla İlişkisi	44

Sayfa

3. ÇALIŞMANIN METODU **47**

4. ÇALIŞMANIN PROTOKOLÜ **48**

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ **50**

6. BULGULAR **51**

7. TARTIŞMA ve SONUÇ **62**

8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI **67**

9. ÖZET **68**

10. ABSTRACT **70**

11. KAYNAKLAR **72**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

a.	Arteria
ACC	Amerika Kardiyoloji Koleji
ADA	Amerika Diyabet Derneği
ADP	Adenosin difosfat
AHA	Amerika Kalp Derneği
AKS	Akut koroner sendrom
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin transaminaz
AMP	Adenosin monofosfat
AST	Aspartat transaminaz
ATP	Adenin trifosfat
AU	Arbitrary unit
BAG	Bozulmuş açlık glikozu
BGTT	Bozulmuş glikoz tolerans testi
BUN	Kan üre azotu
CCS	Kanada Kardiyoloji Derneği
CK-MB	Kreatin kinazın kalp ve iskelet kasındaki izoenzimi
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-Reaktif Proteini
CYP	Sitokrom
DF	Doku faktörü
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
EKG	Elektrokardiyografi
F	Faktör
FDA	Food and drug administration (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi)
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
GDP	Guanozin difosfat
GFR	Glomeruler Filtration Rate (Glomerüler filtrasyon hızı)
GIIb/IIIa	Glikoprotein IIb/IIIa
GIS	Gastroinetstinal sistem
GTP	Guanozin trifosfat
HbA1C	Hemoglobin A1C
HDL	Yüksek dansitede lipoprotein
HTA	İnsan trombosit antijeni
İL	İnterlökin
KABG	Koroner arter bypass greft
KAH	Koroner Arter Hastalığı

KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KŞ	Kan Şekeri
KVS	Kardiyovasküler sistem
LBBB	Sol dal bloğu
LDL –K	Düşük dansiteli lipopretein
LTA	Işık transmisyon agregometre
MI	Myokard İnfarktüsü
MPV	Mean platelet volume (Ortalama trombosit hacmi)
NSAİD	Nonsteroid (Steroid yapıda olmayan) antiinflamatuar ilaçlar
NSTEAKS	ST segment yüksekliği olmayan AKS
OGTT	Oral glikoz tolerans testi
STE MI	ST segment yüksekliği olan kalp krizi-miyokard infarktusu
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PAH	Periferik arter hastalığı
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PFA	Trombosit fonksiyon analizörü
PGD2	Prostoglanin D2
PGE1	Prostogladin E1
PGF2	Prostaglandin F2
PGH2	Prostaglandin H2
PGI2	Prostoglandin I2
PKG	Perkutan koroner girişim
PP	Post prandiel(tokluk kan şekeri)
PRU	Trombosit reaktivite birimi
PTCA	Perkutan translüminal koroner anjiyoplasti
SAP	Stabil göğüs ağrısı-anjina pektoris
SKB	Sistolik kan basıncı
STEMI	ST elevasyonlu miyokard infarktusu
SVO	Serebrovasküler olay
TbxA2	Tromboksan A2
TEG	Tromboelastografi
TIMI	Miyokard infaktusunde trombolizis
TNF	Tümör nekrosis faktörü
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
USAP	Kararsız göğüs ağrısı - angina pektoris
VASP	Vasodilator stimulated phosphoprotein assay
VKİ	Vücut kitle indeksi
VN	VerifyNow
vWf	von Willibrand faktör

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Aterosklerozda lezyonların sınıflaması	**7**
2.2.	SCORE puan çizelgesine göre riskli gruplarda hedef LDL-K değerleri	**8**
2.3.	Hipertansiyonun sınıflaması ve hedef kan basıncı değerleri	**9**
2.4.	DSÖ ve ADA kılavuzuna göre DM tanımı ve sınıflaması	**10**
6.1.	Hastaların klinik özellikleri ve yüzde olarak sıklığı	**51**
6.2.	Alt gruplardaki hasta sayısı	**56**
6.3.	Gruplar arası hasta sayısının bazalde ve 1. ay kontroldeki değişimler	**56**
6.4.	Klopidogrel direnci olan ve olmayan hastalardaki ortalama MPV	**58**
6.5.	Gruplardaki MPV ortalamasının bazalde ve 1. aydaki değişimi	**58**
6.6.	Gruplardaki klopidogrel direnci için ortalama AU değerlerinin bazalde ve 1. aydaki değişimi	**58**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Trombositlerdeki şekil değişikliği. A)İstirahat halinde, B)Aktive halde	**20**
2.2.	Trombositlerin ADP reseptörüne bağlanması	**23**
2.3.	Farklı hücre yüzeylerinde oluşan koagülasyonun üç evresi	**25**
2.4.	Antiagregan ajanların trombosit yüzeyindeki reseptörleri	**27**
2.5.	Araşidonik asitin metabolizması	**28**
2.6.	Klopidogrelin kimyasal yapısı	**29**
2.7.	Klopidogrelin aktif metabolit halinde dolaşıma katılması	**30**
2.8.	Multiplate impedans agregometre	**43**
2.9.	Sensörlerde zamanla agregasyon artışının grafiği ve eğri altında kalan alan	**43**
2.10.	Çeşitli çalışmalara göre trombosit fonksiyon testlerinde kullanılan sınır değerler	**44**

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik		Sayfa
6.1.	Bazalde ve 1. ay kontrolde MPV değerleri için en düşük, en yüksek ve ortalama değerler	**52**
6.2.	Bazalde MPV değeri yüksek olan 13 hastanın 11'inde MPV değerlerinin 1. ay kontrolde normale gelişi ve bazalde MPV değerleri normal olan 10 hastanın 1. ay kontrolde MPV değerlerindeki yükselme	**53**
6.3.	Bazalde ve 1. ay kontrolde klopidogrel direnci için en düşük, en yüksek ve ortalama AU değerleri	**54**
6.4.	Bazalde klopidogrele dirençli 11 hastanın 1. ay kontrolde 4'ünde klopidogrel direncinin kaybolması ve bazalde klopidogrel direnci olmayan 16 hastanın 1. ay kontrolde klopidogrele dirençli hale gelmesi	**55**
6.5.	Gruplar arası hasta sayısının zamansal değişimi	**57**
6.6.	Blant Altmann yöntemi ile MPV değerlerinin uyum analizi	**59**
6.7.	Blant Altmann yöntemi ile klopidogrel direnci için AU değerlerinin uyum analizi	**59**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada yapılan çalışmalarda mortalite ve morbititenin en sık nedeninin kardiyovasküler hastalıklar olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde koroner arter hastalığı (KAH) sıklığı bayanların dört katıdır. Genç yaşlarda bu oran 8 katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda ise erkek ve kadında eşit oranda koroner arter hastalığı gözlenmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucu çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Pozitif aile öyküsü, ileri yaş, erkek cinsiyet, dislipidemi, diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom, hipertansiyon, sedanter yaşam, sigara içimi, yüksek homosistein düzeyi, yüksek CRP düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi ve kadınlarda düşük östrojen düzeyi bunlar arasında en önemlileridir (1,2,3).

Koroner arter hastalığı etiyolojisinde birinci sırada ateroskleroz gelmektedir. Ateroskleroz gelişiminde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezinin net olarak aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipid 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, çok faktörlü, başlangıçtan ilerleyişine kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (4).

Koroner arter hastalığının klinik belirtileri kararlı / stabil göğüs ağrısı (SAP), kararsız / unstabil göğüs ağrısı (USAP), kalp krizi / miyokart infarktüsü (MI), kalp yetersizliği (KKY) şeklinde ortaya çıkabileceği gibi klinik spektrumun diğer ucunu ise sessiz iskemi ve ani kardiyak ölüm oluşturmaktadır.

Bunlar içerisinde akut koroner sendromlar (AKS), KAH'larının en sık prezentasyon şeklidir. Akut koroner sendromlar 2'ye ayrılır (5):

1. Kararsız göğüs ağrısı
2. Kalp krizi: Elektrokardiyografide ST segment yüksekliği olup olmamasına göre 2'ye ayrılır.

a) ST Segment Yüksekliği Olmayan Kalp Krizi (NSTE MI),
b) ST Segment Yüksekliği Olan Kalp Krizi (STE MI)

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

Antitrombotik tedavinin önemli köşe taşlarından biri siklooksijenaz enzimini inhibe ederek trombosit agragasyonunu engelleyen aspirinken diğeri trombositleri ADP reseptörüne bağlanma düzeyinde geri dönüşümsüz olarak inhibe eden klopidogreldir. Klopidogrelin gastrointestinal sistemden emilimi ve karaciğerde metabolizmasında görevli olan enzimlerdeki genetik defektler, kişiler arası varyasyonlar, beraberinde kullanılan bazı ilaçlarla etkileşimi klopidogrelin etkisini azaltıp, antitrombotik etkinin azalmasına, takip eden süreçte olumsuz iskemik olaylara neden olmaktadır (6).

Ortalama trombosit hacmi (MPV) ise hemogramın içindeki 20 parametreden bir tanesidir. Ortalama trombosit hacmi trombosit reaktivitesinin dolaylı bir göstergesidir. Daha büyük trombosit daha reaktiftir, tromboza daha eğilimlidir. Yapılan çalışmalarda MPV yüksekliğinin olumsuz iskemik olaylarla ilişkisi gösterilmiştir (7).

Bu çalışmada ise akut koroner sendrom hastalarında klopidogrel direnci ve ortalama trombosit hacminin dolaylı olarak trombosit reaktivitesinin zamansal değişkenliği ve kısa dönem prognoza etkisini araştırmak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aterosklerozun Tanımı

Ateroskleroz; lipid, fibroblast, makrofaj, düz kas hücresi ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren, intimal plaklara bağlı gelişen, ilerleyici, arterlerde esneklik ve antitrombotik özelliklerin bozulmasına bağlı olarak arteryal darlık ve tıkanmalara neden olan hastalıktır (8). Aslında ateroskleroz fetal hayatta başlar, çocukluk ve ergenlikte yavaş bir ilerleme gösterirken erişkin yaşlarda daha hızlı bir ilerleme gösterir. Bulunduğu damarlarda daralma ve tıkanmalara neden olarak yüksek oranlarda sakatlığa neden olan klinik durumlara ve ölüme neden olur (9). Ateroskleroz; aort, karotis, koroner ve serebral arterler gibi orta-büyük arterlerde daha fazla gözlenir. Bu boyuttaki bazı arterler ateroskleroza daha fazla duyarlıyken (örneğin koroner arterler) a.thoracica interna, a.radialis gibi arterler daha az duyarlıdır (10).

Arterler 3 tabakadan oluşur:

1. **İntima tabakası**: Kan ile tek temas eden yüzey olan endotel ve hücre dışı bağ doku elemanlarından oluşur. Endotel tek katlı yassı epitelden oluşur. Endotel seçici geçirgen özelliği sayesinde damar geçirgenliğini düzenler, prostoglandin I_2 ve heparan sülfat salgılayarak trombojenik olmayan bir yüzey oluşturur. Ayrıca endokrin, otokrin ve parakrin görevleriyle vasküler olayların düzenlenmesini sağlar (11). Düşük dansiteli lipoprotein, büyüme faktörleri, çeşitli hormon ve ilaçlara karşı da reseptörler içerir (12).
2. **Media tabakası:** Orta tabakada yer alır. Arterin düz kas tabakasıdır. Düz kas hücreleri birbirine tutunmuş spiraller şeklinde uzanırlar. Media tabakası içte ve dışta elastik tabaka ile çevrelenmiştir. Bu elastik tabakalar çeşitli madde ve hücrelerin her 2 yönde geçişine izin veren açıklıklara sahiptir (12).
3. **Adventisya:** Kollajen, elastik lif demetleri, fibroblast ve bir miktar düz kas hücresinden oluşur. Kendi damarları ve sinirleri vardır (10-12).

2.2. Ateroskleroz Gelişimi

Aterosklerozun nedeninin keşfedilmesi ve anlaşılması için pek çok hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan en çok üzerine durulan ve kabul gören hasara yanıt hipotezidir (13-14).

Hasara yanıt hipotezi: Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı endotel disfonksiyonunu başlatır. Metabolik, mekanik, toksik ve immünolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olur. Endotelin disfonsiyonu sonucu seçici geçirgenlik özelliği kaybolur, antitrombotik özelliği bozulur. Seçici geçirgenlik özelliği bozulunca endotele lökosit adezyonu başlar. Monosit, makrofaj, T-lenfositleri, intima ve mediadaki düz kas hücrelerini de içeren bir dizi hücresel etkileşim başlar. Makrofaj ve düz kas hücreleri lipidleri tutar. Düz kas hücreleri ve kollajen üretimi artar, hücre dışı bağ dokusu oluşur (12,13).

Lipid hipotezi: Kronik hiperkolesterolemi endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını arttırarak endotel hasarına neden olur. Endotelyal plazma membranında kolesterol miktarı arttığı zaman membran vizkozitesi artar. Daha vizköz hale gelen endotel akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz ve endotel hücrelerinde yer yer ayrışmalar meydana gelir. Monositler hasarlı endotel bölgesinde toplanırlar. Düşük dansiteli lipoproteini alıp hasarlı endotel bölgesinden subintimal bölgeye geçerler ve bu bölgede makrofaj morfolojisini alırlar. Okside olmayan LDL, makrofaj tarafından ya çok yavaş alınır ya da hiç alınmaz. Düşük dansiteli lipoproteinin makrofajda köpük hücre oluşumunu aktive etmeden önce bir takım değişikliklere uğraması gerekir. Bu değişikliklerin de LDL'nin hasarlı endotel veya subendotel bölgesinde serbest hücre radikalleri ile oksidasyonu sonucu olduğu varsayılmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin LDL'nin dış kısmındaki fosfolipidlere etki etmesiyle lipid peroksidasyon ürünleri oluşur. Okside LDL çöpçü reseptörü ile makrofajlara alınır (15). Bu çöpçü reseptörlerle düzensiz LDL alımı devam ettikçe makrofaj lipid yüklenir ve köpük hücresi haline gelir (16). Okside LDL lezyon alanındaki makrofajların hareketini engelleyerek orada toplanmalarını ve tutunmalarını sağlar. Ayrıca kemotaktik, sitotoksik ve immünojenik bir ajan gibi davranarak çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını uyarır. Bu sayede de ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (13).

Ateroskleroz gelişiminde hücresel olaylar

Normalde sağlıklı endotel kaygan, parlak yüzeyli, vasodilatasyona eğilimli bir dokudur. Mekanik, metabolik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel yapısını bozar (17,18). Farklı biçimlerde oluşan bu endotel hasarından sonra monositler endotel hücrelerinin arasından kemotaksisle subendotelyal bölgeye göç ederler. Burada çöpçü makrofajlara dönüşüp okside LDL'i alırlar (12). Lipidlerin makrofajlar tarafından alınmasıyla köpük hücreler oluşur (16). Lezyon gelişiminin erken döneminde bir kısmı media tabakası kökenli olan düz kas hücreleri de intimaya göç edip burada birikirler. Lipidleri alarak köpük hücrelerine dönüşürler. Hiperkolesterolemi devam ettiği sürece monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin subendotelyal tabakaya göçü, makrofajlarda lipid birikimi devam eder ve en sonunda makroskopik yağlı çizgilenmeler meydana gelir (13). Bu subendotelyal lezyonlar 1 mm'lik yumuşak, sarı renkli noktalar olarak başlar, giderek büyür ve yüzeyden kabarık bir hal alır. Damarın uzun ekseni boyunca uzanarak 1-3 mm genişlikte ve 1.5 cm uzunlukta tipik yağlı çizgilenmeleri oluştururlar. Gelişimlerinin erken döneminde aort kapağı halkasında, inen torakal aortanın arka duvarında ve interkostal arterlerin çıkış yerlerine yerleşme eğilimindedirler. Her ne kadar yağlı çizgilenmeler tam gelişmiş aterom plaklarının öncüsü olarak bilinse de bazıları zamanla gerileyebilir. İlerleme gösteren yağlı çizgilenmelere ise adaptif intimal kalınlaşma denir. Bu lezyonlar özellikle arterlerin dallanma bölgelerinde bulunurlar (13,19).

Normalde düz kas hücresi kasılma özelliği taşır. Media tabakasından intimaya göç edince çoğalır ve sentez yapma özelliği kazanır. Aterosklerozda düz kas hücresi kollajen, elastin ve glikoprotein, fibroblast büyüme faktörü (FGF), tümör nekrosis faktörü (TNF) trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) sentezler. Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün sentezi ile bağ doku çoğalmasının tetiği çekilir. Lipid depolanmasıyla da subendotelyal lezyon giderek büyür ve arter lümenini kısmen tıkamaya başlar. Buna fibröz plak denir. Bu aşamada klinik olayları başlatacak plak rüptürü henüz yoktur (20,21,22). Fibröz plak aterosklerozun belirleyicisi olan lezyondur. Yapısında değişen oranlarda fibröz doku ve lipid içerir. Makroskopik olarak en büyük çapı birkaç santimetreye ulaşır ve lipid içeriklerine göre renkleri parlak sarıdan griye kadar değişir. Çevre intimal yüzeyden birkaç milimetre kabarık intimal lezyonlardır (13).

Mikroskopik olarak ise damar düz kas hücreleri, monosit, makrofaj, lenfosit, bağ doku fibrilleri ve lipidten oluşur (13-19). Fibröz plakta lipid içeriği azken bağ doku bileşikleri fazladır. Klasik yağlı fibröz plak ise kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengindir. Yapısında az miktarda fibrin, proteoglikan, hücresel atıklar ve diğer plazma proteinleri bulunur (13). Bu bileşikler plağın üzerine yumuşak bir fibröz çatı yaparlar. Bu yumuşak merkezin kenarlarında lipid içeren köpüksü hücreler vardır. Plaklar büyüdükçe alttaki media tabakasının atrofi ve fibrozisine neden olurlar. Bu da damar elastikiyetinin bozulmasına, komşu adventisyada lenfosit infiltrasyonuna, kendi sınırları içinde yeni damar oluşumuna neden olur. Plakların üstünde mural trombuslar oluşabilir ve bunlar organize olup plakla bütünleşebilir (13).

Tipik bir aterom plağı dört farklı şekilde değişikliğe uğrayabilir ve bunun sonucunda "komplike plaklar" gelişirler (13). Bu değişiklikler şunlardır:

1. *Odaksal veya masif kalsifikasyon*: İlerlemiş hastalıkta kalsifikasyon damarları adeta kurşun borular haline getirir.
2. *Lüminal yüzeyde ülser veya fissür gelişimi*: Plak üzerine ülserasyon veya fissür gelişirse rüptüre olarak plaktan kopan lipid parçaları kolesterol embolisine neden olurlar.
3. *Ülser veya fissür gelişen plağın üzerinde trombus oluşması*: Plak üzerinde trombus oluşması sonucu plak genişler, gerilir ve hatta yırtılabilir. Plağın yırtılan başlığının lümenle kesiştiği yerdeki trombus büyük oranda fibrinden ibarettir. Oluşan trombus kan akımını bozmadan lümene uzanabilir veya lümende kan akımını azaltarak büyük trombusların oluşmasına neden olabilir. Doğal fibrinoliz ile trombus temizlenir, kollajen ve düz kas hücreleri çoğalır. Bu durum plak çapında önemsiz bir artışla sonlanabileceği gibi damarın tamamen tıkanması ile de sonuçlanabilir (23).
4. *Plak içine kanama*: Endotel bütünlüğünün bozulmasıyla damardan plak içine ilerleyen veya plak çevresindeki komşu kapillerlerden kaynaklanabilen kanama olabilir. Kanama plağın daha da büyüyüp rüptürüne neden olabilir (13).

Plaklarda olabilecek bu dört komplikasyon değişik oranlarda bir araya gelerek kompleks plakları ortaya çıkarabilir. Ülserasyon, trombus, plak içine kanama kalp ve beyindeki küçük damarlarda tamamen tıkayıcı lezyonlara neden olabilir. Ancak bu komplikasyonların daha büyük damarlarda lüminal çapa etkisi azdır. Alttaki media tabakasının hasarlanması aterosklerotik anevrizma ile sonuçlanabilir (13).

Amerika Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesi lezyonların ilerlemesini 8 değişik safhaya ayıran bir sınıflama düzenlemiştir (24). Tablo 2.1'de lezyonların makroskopik ve mikroskopik görünümlerine göre ayıran bu sınıflama görülmektedir.

Aterosklerozda klinik sunum plak içeriğine bağlıdır. Plak ne kadar lipidten zenginse, iltihabi içeriği ne kadar fazlaysa, düz kas çatısı ne kadar ince ise rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya o kadar eğilimlidir (25).

Tablo 2.1. Aterosklerozda lezyonların sınıflaması (24).

	Histolojik görünüm	Çıplak gözle görünüm
Tip 1 lezyon	Erken lezyon	-
Tip 2 lezyon	Progresif eğilimli lezyon	Yağlı çizgi
Tip 3 lezyon	Preaterom	İntermediate lezyon
Tip 4 lezyon	Aterom	Fibröz plak
Tip 5 lezyon	Fibroaterom	Fibröz plak
Tip 6 lezyon	Kanamalı,trombotik lezyon	Komplike lezyon
Tip 7 lezyon	Kalsifik lezyon	Kalsifik plak
Tip 8 lezyon	Fibrotik lezyon	Fibrotik plak

2.3. Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı için klasik risk faktörleri hiperlipidemi, sigara içiyor olmak, hipertansiyon, diyabet, cinsiyet, yaş ve aile öyküsüdür (26).

Hiperlipidemi: Lipid metabolizması, farklı yollarla bozulabilecek plazma lipoproteinlerinin işlevleri ve/veya düzeylerinde değişikliğe neden olmaktadır. Bu durum kardiyovasküler hastalıklara ilişkin risk faktörleriyle etkileşim yoluyla aterosklerozun gelişimine katkıda bulunur. Dislipidemilere ilişkin KVS hastalık gelişme riski Framinham veya Avrupa Kardiyoloji Derneğinin yayımladığı SCORE çizelgesi gibi bazı cetvellere dayalı olarak hesaplanabilmektedir ve lipid tedavi hedeflerine göre sınıflandırılabilmektedir. SCORE çizelgesi yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, total kolesterol gibi risk faktörlerine göre KVS hastalıklara

bağlı ölüm riski açısından 10 yıllık bir değerlendirme yapar. Tablo 2.2'de riskli gruplar ve hedef LDL-K değerleri gösterilmiştir. Risk KVS hastalık mortalitesi artan ülkelerde olduğundan az, KVS hastalık mortalitesi az olan ülkelerde olduğundan fazla hesaplanabilir (27).

Tablo 2.2. SCORE puan çizelgesine göre riskli gruplar, hedef LDL-K değerleri.

	Çok yüksek riskli grup	Yüksek riskli grup	Orta riskli grup	Düşük riskli grup
10 yılda KVS hastalık gelişme riski	%10'dan fazla	%5-10	%1-5	%1'den az
Hastaların klinik özellikleri	İleri evre böbrek yetmezliği, 1'den fazla KVS risk faktörü ve hedef organ hasarı olan Tip 1-2 DM hastaları	Orta derecede böbrek yetmezliği, KVS risk faktörü ve hedef organ hasarı olmayan Tip 1-2 DM hastaları		
Hedef LDL-K	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl	< 115 mg/dl	

Tip 2 diyabeti olan, hipertansiyonu olan, sigara içen, ailede erken yaşta KVS öyküsü olan, kanıtlanmış KVS hastalığı olan, VKI > 30 kg/m² olan ve bel çevresi 80 mm'den fazla olan kadınlarda, 94 cm'den fazla olan erkeklerde, soygeçmişinde ailesel hiperlipidemi öyküsü olan, kronik böbrek yetmezliği ve inflamatuvar hastalığı olan hastalarda toplam kardiyovasküler riski değerlendirmek için lipid profili ölçülmelidir. Birincil hedef olarak LDL-K ölçülmelidir. Trigliserid analizi riske ait ek bilgiler verdiği gibi tanı ve tedavi seçimi için de gereklidir. Tedaviye başlamadan önce HDL kolesterol analizi de önerilmektedir (27).

Sigara: Sigara geri dönüşümlü olarak vazodilatasyonu azaltır, koroner spazmı artırır. Pasif içicilik de KVS hastalık riskini %30 arttırmaktadır. Kalp krizi sonrası sigarayı kesmek mortaliteyi %64 azaltmaktadır. Bu durum sigaranın koroner ateroskleroza yol açmadığı ama belli bir koroner ateroskleroz düzeyine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini arttırdığı anlamına gelebilir. Bu konuda kanıtlar otopsi takipleri yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir. Sigara içenlerde koroner ateroskleroz sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir (28,29,30).

Sigaranın miyokard infarktüsünü tetiklediği özel mekanizmaları bilinmemekle beraber büyük ihtimalle lokal (plak trombojenitesi) ve/veya sigaraya bağlı sistemik faktörlerin meydana getirdiği koroner plaklardaki tromboza bağlıdır.

Nikotin reseptörlerini hedef alan sigarayı bıraktırma destek tedavilerinin klinik gidişata olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu ajanlardan biri olan bupropion bir antidepresandır. Diğer ajan ise parsiyel nikotin agonisti olan vareniklindir. Vareniklin diğer ajanlardan daha etkili bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını gösteren çalışmalar olsa da getirdiği fayda zararından fazladır (31).

Hipertansiyon: Tek başına aterojenik değildir. Ateroskleroz yapabilmesi için genelde hiperlipidemi de olmalıdır. Kolesterole bağlı olarak aterosklerozu hızlandırır.

Kan basıncının temel bileşenleri arasında kararlı bir bileşen olan ortalama arteryal basınç ve pulsatil bir bileşen olan nabız basıncı yer almaktadır. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı icin sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin katılaşması yaşlılarda KAH riskinde önemli bir paya sahip olabilir (32). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2012 yılında yayımladığı Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu'na göre hipertansiyonun sınıflaması ve hedef kan basıncı değerleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir (31).

Tablo 2.3. Hipertansiyonun sınıflaması ve hedef kan basıncı değerleri.

Kan basıncı sınıflaması	Sistolik kan basıncı	Diyastolik kan basıncı
Optimal	<120 mmHg	<80 mmHg
Normal	120-129 mmHg	80-84 mmHg
Yüksek normal	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Evre 1	140-159 mmHg	85-89 mmHG
Evre 2	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Evre 3	≥180 mmHg	≥110 mmHg
İzole sistolik hipertansiyon	≥140 mmHg	<90 mmHg
Hedef kan basıncı		
Ofis veya klinik	140 mmHg	90 mmHg
Ev	130-135 mmHg	85 mmHg
24 saatlik: Gündüz	130-135 mmHg	85 mmHg
Gece	120 mmHg	70 mmHg
Ortalama	125-130 mmHg	80 mmHg

Diyabetes mellitus (DM): Koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörlerinden bir tanesi de diyabettir. Kadınlarda DM daha sık gözlenir. Çünkü kadınlar erkeklere göre hem daha kiloludurlar ve gebelik gibi DM'e predizpozisyon oluşturan bir durum yaşayabilirler (33).

Bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz tolerans testi (BGTT) DM öncesi glikoz metabolizma bozukluğuna ilişkin klinik durumlardır ve aşikar DM gelişimini önlemek için tedavi edilmeleri gerekir. Diyabetin erken tanı ve tedavisi kardiyovasküler risk azalması sağlar, mikroanjiopatinin ilerlemesini azaltır. Diyet, fiziksel aktivite ile Tip2 DM'e dönüşüm geciktirilebilir. HbA_1C'den ve BGTT'de açlık kan şekerinden ziyade tokluk-post prandiyal (PP) - kan şekeri KVH ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile daha çok ilişkili saptanmıştır (33). Diyabet tanısı mümkünse AKŞ ve HbA_1C ile konmalıdır. Şüphe varsa oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Dökümante KAH olan bir kişi AKŞ ve hemoglobin A_1C ile diyabet açısından taranmalıdır (33).

2011'de Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ve 2012'de Amerika Diyabet Derneği'nin (ADA) yayımladığı kılavuzlarda diyabet tanısı ve sınıflandırılmasında kan şekeri (KŞ) için belirtilen sınır değerler Tablo 2.4'te görülmektedir (33).

Tablo 2.4. DSÖ ve ADA kılavuzlarına göre DM tanısı ve sınıflandırılması.

	DSÖ 2011	**ADA 2012**
BAG	AKŞ:110-125 mg/dl PP KŞ :<140 mg/dl	AKŞ: 100-125 mg/dl
BGTT	AKŞ: <126 mg/dl PP KŞ: 140-200 mg/dl	AKŞ: <126 mg/dl PP KŞ: 140-198 mg/dl
DM tanısı için DSÖ ve ADA'mın ortak kriterleri	AKŞ ≥126 mg/dl PP KŞ ≥ 200 mg/dl Hemoglobin A_1C > %6.5	

Cinsiyet: Her iki cinsiyette de koroner arter risk faktörleri aynı olmasına rağmen koroner arter hastalığı erkeklerde 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. Cinsiyetin koroner arter hastalığı riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağımlıdır. Menopoz öncesi dönemle uyumlu olarak koroner arter hastalığından koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menopozla birlikte LDL düzeyleri yükselmeye başlar. Yüksek dansiteli lipoproteinde de ise artma durur veya biraz

düşer (34). Böylece LDL/HDL oranı kötüleşir. Prematür menapoz veya ooferektominin koroner arter hastalığı riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir (35).

Mikroskobik olarak değerlendirildiğinde ileri plakların 30-34 yaşlarında erkeklerde kadınlara göre çok daha fazla olmasıyla koroner lezyonların erkeklerde kadınlardan daha hızlı ilerlediği kanıtlanmıştır. Hızlı trombüs aracılı plak ilerlemesine yönelik altta yatan mekanizma bir oranda cinsiyete bağlı gibi görünmektedir. Ancak plak erozyonu kadınlarda erkeklerden daha sıktır (36).

Yaş: Erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş ve üzeri veya erken menopoz KAH için risk faktörüdür (26).

Aile Öyküsü: Birinci derece akrabalarda erkeklerde 55 yaş ve altında, kadınlarda 65 yaş ve altında kalp krizi veya ani kardiyak ölüm öyküsü KAH için risk faktörüdür (26).

2.4. Akut Koroner Sendromlar

Aterosklerozun yaşamı tehdit edici klinik sunumlarından bir tanesi akut koroner sendromlardır. Genellikle yırtılmış veya aşınmış aterosklerotik koroner plak, akut trombozu tetikleyerek vazokontrüksiyon ile birlikte veya yalnız başına durumu ağırlaştırır, kan akımında ani ve kritik bir azalmaya neden olur. Nadiren AKS ateroskleroz dışı arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı, kalp kateterizasyonuna bağlı olabilir (37). Akut koroner sendromlar kararsız göğüs ağrısı(USAP) ve kalp krizi olarak 2'ye ayrılır. Kalp krizi olguları ise EKG'de ST segment yüksekliği olup olmamasına göre NSTE MI ve STE MI olarak 2 grupta değerlendirilir (5).

2.4.1. Kararsız göğüs ağrısı (USAP)

Kararsız göğüs ağrısın nedeni aterosklerotik plağın bozulması ve tıkayıcı olmayan trombus gelişmesidir. Plak çatısının endotelle birleştiği nokta plağın en zayıf noktasıdır. Plak erozyon, ülserasyon ve kanama ile komplike olursa trombus oluşumu için elverişli olan lipid çekirdek meydana çıkar. Rüptür veya erozyon gelişen plak üzerinde meydana gelen trombus, açığa çıkmış olan lipid çekirdek, makrofaj, düz kas hücreleri, kollajen, dolaşımdaki kan ürünleri ve koagülasyon

faktörleri arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkar. Trombus ne tamamen tıkanmaya yol açacak ne de plaktaki hasarın fibrinolizle iyileşmesine olanak tanıyacak düzeyde çözünmeyen ara bir evrededir. Trombotik plaklar kararsız göğüs ağrısı olan hastalarda, kararlı göğüs ağrısı olan hastalara göre daha sıktır. Ancak kalp krizinden ise arterin açık kalıp akımın devam etmesiyle farklılık gösterir. Kararsız göğüs ağrısı sonrası ani kardiyak ölüm gerçekleşen hastaların otopsilerinde distal miyokardta trombosit embolilerinin küçük miyokard mekrozu alanlarına yol açtığı gösterilmiştir (5).

Kararsız göğüs ağrısının özellikleri:

* İstirahat göğüs ağrısı: İstirahat halinde olan ve 20 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı.
* Yeni başlayan göğüs ağrısı: Kanada Kardiyoloji Derneği'nin (CCS) göğüs ağrısı sınıflamasına göre en az sınıf II şiddetinde olan ve son 2 ayda ortaya çıkan göğüs ağrısı.
* Şiddetlenen anjina: Daha önce kararlı durumda olan anjinanın yakın zamanda kararsız hale gelmesi ve en azından CCS sınıf III şiddetine ulaşması.
* Kalp krizi sonrası anjina (38).

Bazen de ağrı epigastrik bölgede sindirim zorluğu şeklinde, bıçak saplanır tarzda, nadiren de plöretik vasıfta olabilir. Atipik belirtiler genelde yaşlı, kadın, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve alzheimer hastalığı olan hastalarda gözlenir (38).

Elektrokardiyografide ST segment depresyonu, T negatifliği hatta tamamen normal bulgular bile olabilir. Elektrokardiyografi çekimleri ilk başvurudan sonraki 3., 6., 9. ve 24. saatlerde ve göğüs ağrısı veya semptomlar her tekrarladığında yeniden çekilmelidir (38).

Klinik ortamda, tanıyı dışlama veya doğrulama laboratuar yöntemlerinden tanı koydurucu değeri yüksek bir test için büyük önem taşımaktadır. Kalp krizi için kardiyak troponinin tanı koydurucu sınır değeri, üst referans sınırda değişkenlik katsayısı $\leq$%10 olan bir analiz yöntemiyle ölçüldüğünde, normal referans popülasyonunda 99.yüzdelik dilimi aşan değerdir (39). Kalp krizi için biyobelirteç seviyeleri normal dahi olsa özellikle hastaneye kabulden sonraki 12-24 saat içinde 6

saat aralıklarla ve semptomatik olduğu dönemlerde tekrarlanması gerekir (38). Kararsız göğüs ağrısında miyokard nekrozu gerçekleşmediği için biyobelirteçlerin kalp krizi için tanı koydurucu sınır değeri geçmemesi beklenir (5).

2.4.2. Kalp krizi-Miyokard infarktüsü (MI)

Miyokard infarktusü uzamış iskemiye bağlı miyokard hücresi ölümü olarak tanımlanır. Miyokard iskemisinin başlamasından sonra histolojik hücre ölümü hemen görülmez, gelişmesi için yaklaşık 20 dk kadar zaman geçmesi gerekir. Risk altındaki miyokard hücrelerinin tam nekrozu için en az 2-4 saat gereklidir. Ancak bu süre iskemik bölgenin kolateral dolaşımına, ısrarcı veya geçici koroner arter tıkanıklığına, miyositlerin iskemiye karşı duyarlılığına, ön koşullanma ve bireysel oksijen-besin gereksinimine bağlı olarak değişir. İnfarktüsün tamamen iyileşmesine kadar geçen süre 5-6 haftadır (39). Nekrozlu miyokard hasarının kanda biyobelirteçlerle saptanması kardiyak troponin veya kreatin kinazın MB fraksiyonu (CK MB) ile olur. Kardiyak troponin I ve T miyositlerin kasılabilen elemanlarıdır. Miyokard dokusuna özgünlükleri ve özgüllükleri yüksektir. Ölçümlerde artma ve/veya azalma MI tanısının temelidir. Kalp krizi tanısında yüksek troponin, normal referans toplumun 99. persantilini aşan değer olarak tanımlanır. Üst referans sınırda değişkenlik katsayısı $\leq$ %10 olmalıdır. Miyosit nekrozunun başlangıcından sonraki 2 haftaya kadar troponin değerleri yüksek saptanabilir. Eğer bir troponin kiti mevcut değilse en iyi alternatif CK MB'dir (39).

Koroner arterlerde trombus oluşmadan da miyokart hasarı olabilir. Bunun nedeni sunum-ihtiyaç dengesizliği (örnek: aritmiler, aort diseksiyonu, şok, anemi, vaskülit, vasospazm); kalp travmaları; çok faktörlü veya nedeni belirlenemeyen (örnek: konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, sepsis, böbrek yetmezliği, serebrovasküler olaylar, amiloidoz, sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklar, aşırı egzersiz) durumlar olabilir (39).

Vasküler inflamasyonun, oksidatif stresin göstergeleri olan miyeloperoksidaz, büyüme ve farklılaşma faktörü 5, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2, yağ asiti bağlayıcı protein, kopeptin, iskemiyi modifiye edici protein gibi yeni biyobelirteçler de tanımlanmıştır. Bu belirteçlerin yüksek duyarlılıklı troponine kattığı ek fayda henüz belli değildir. Bu yüzden akut koroner sendromların tanısında rutin kullanılması önerilmemektedir (38).

Miyokard iskemi ve infarktüsünün klinik özellikleri

Miyokart iskemisinin başlaması MI gelişmesinde ilk basamaktır. İskemi oksijen sunumu ve kullanımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Miyokard iskemisi genelde hastanın öyküsü ve EKG ile tanınabilir. Olası iskemik belirtiler göğüs, üst ekstremite, mandibula veya epigastrik bölgede rahatsızlıktır. Dispne, bitkinlik, baygınlık gibi anjina eşdeğeri bulgular da olabilir. Kadınlarda, yaşlılarda, DM ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, alzheimer hastalarında ve cerrahi sonrası kritik düzeyde olanlarda hiç bulgu olmadan da MI gelişebilir. Böyle durumlarda kardiyak biyobelirteçlerde yükselme ve/veya düşme dikkatle değerlendirilmelidir (39).

Reperfüzyon gibi tedavi stratejilerinin uygulanabilmesi adına yukarıda bahsedilen bulgulara ek olarak EKG'de ardışık en az 2 derivasyonda 0.1 mm'den fazla ST segment yüksekliği olan hastalar ST segment yükselmeli MI (STE MI) tanısı alırken başvuru esnasında EKG'de ST segment yüksekliği olmayan hastalar ST Segment Yükselmesi Olmayan MI (NSTE MI) tanısı alır. Bu kategorilere ek olarak MI, patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara, tedavi stratejilerine göre çeşitli tiplere ayrılmaktadır (39).

ST segment yüksekliği olan kalp krizinin hastane içi mortalitesi daha yüksektir. Altıncı ayda NSTE MI ve STE MI mortalitesi eşitlenmekteyken 4. yılda NSTE MI mortalitesi STE MI mortalitesinin 2 katı haline gelmektedir. Bunun nedeni NSTE MI'nın yaşlı ve komorbiteteleri yüksek grupta daha çok gözlenmesidir (39).

Günümüzde miyokard infarktüsünün evrensel sınıflaması şöyle yapılmaktadır (39):

Tip 1: Spontan miyokard infarktüsü

Bir veya daha fazla koroner arterde miyokart kan akımının azalması ya da distale trombus embolisine yol açarak miyosit nekrozuna neden olan lümende tıkayıcı trombus oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu ve diseksiyonu ile ilişkilidir. Hastanın altta yatan KAH ciddi olabilir. Bazen de tıkayıcı olmayan trombus oluşabilir.

Tip 2: İskemik bir dengesizliğe bağlı miyokard infarktüsü

Koroner arter hastalığı dışında bir durumun miyokarda oksijen sunum-tüketimindeki dengeyi bozması söz konusudur. Koroner endotel işlev bozukluğu,

koroner vasospazm, koroner emboli, anemi, taşi-bradiaritmiler, solunum yetersizliği, hipotansiyon, hipertansiyon örnek olarak verilebilir.

Tip 3: Biyobelirteç değerleri olmadan ölümle sonuçlanan miyokard infarktüsü

Biyobelirteç için kan örneği alınamadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden veya nadiren hiç toplanmadan önce miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişiklikleri veya sol dal bloğu ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölüm.

Tip 4 a: Perkütan koroner girişimle ilişkili miyokard infarktüsü

Bazal troponin seviyesi normal hastalarda troponinin üst referans limitin 5 katından fazla yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit ya da düşmekte olan hastalarda troponin değerinde > %20 artış olarak tanımlanır. Ek olarak hastada miyokart iskemisi düşündüren yeni iskemik EKG değişiklikleri, yeni LBBB olmalıdır veya major koroner arterlerden birinde veya bir yan dalda anjiografik damar açıklığı kaybı, ısrarcı yavaş akım veya akım kaybı, embolizasyon, yeni canlı miyokard kaybı, yeni bölgesel duvar hareket bozukluğu görüntülenmelidir.

Tip 4 b: Stent trombozu ile ilişkili miyokard infarküsü

Miyokard iskemisi ve troponin değerinde en az 1 ölçümün üst referans değerin üstünde olup, yükselme ve/ veya düşme gözlenmesi durumunda anjiografi veya otopsi ile tespit edilir.

Tip 5: Koroner arter bypass greftleme (KABG) ile ilişkili miyokard infarktüsü

Koroner arter bypass ile ilişkili MI, bazal troponin değerleri üst referans limitin altında olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin üst referans limitin 10 katından fazla yükselmesi şeklinde tanımlanır. Ek olarak yeni patolojik Q dalgaları, LBBB; yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığının anjiografik olarak belgelenmesi; yeni canlı miyokard kaybı, yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntülenmesi gerekir.

İskemi ve trombozu önleyen ilaç tedavileri ve koroner revaskülarizasyonla klinik sonuçların iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu girişimlerin zamanlaması ve yoğunluğu hastanın bireysel riskine göre ayarlanmalıdır. Bu riskin sayısal olarak

değerlendirilmesi faydalıdır. Kısa ve orta vadede iskemik olayları öngören birkaç risk skoru arasından en çok GRACE ve TIMI risk skorlaması kullanılmaktadır (38).

GRACE risk skoru: Doğrudan karşılaştırmalara dayanan bu skorlama sisteminin ayırt edici gücü fazla olduğundan hastanın hem yatışında hem de çıkışında riskin en doğru belirlenmesini sağlar. Ancak kullanılması bilgisayar veya kişisel yazılım sistemleri gerektirir. Yaş, sistolik kan kasıncı, nabız, kreatin, ani kardiyak ölüm, Killip sınıfı, ST segment değişikliği, kardiyak biyobelirteç seviyeleri değerlendirilir (40).

TIMI risk skoru: Altı parametre içerdiği için kullanılması daha basit olmasına rağmen tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür. Bunun nedeni Killip sınıfı, sistolik kan basıncı, nabız gibi kilit parametreleri değerlendirmeye almamasıdır. TIMI risk skorlamasında kullanılan parametreler aşağıda belirtilmiş olup her parametreye 1 puan verilmekte ve toplam puan 3'ten fazla ise yüksek risk söz konusu olmaktadır (41):

- Yaş (>65)
- ≥3 kardiyak risk faktörü
- Son 7 gün içinde aspirin kullanımı
- Bilinen KAH varlığı (≥ %50 lezyon)
- ST segment değişikliği
- Kardiyak biyobelirteç yüksekliği
- Ciddi anjina (Son 24 saatte ≥ 2 episod)

CRUSADE kanama risk skoru: Akut koroner sendromlarda önemli bir prognostik faktör de kanamadır. Geniş ölçekli CRUSADE çalışması kayıtlarından geliştirilmiş ve daha sonra aynı kayıtlar göz önüne alınarak düzenlenen bir validasyon kohortunda da bu skorların geçerliliği doğrulanmıştır. Hasta kabul ve tedavi değişkenlerini bütünleştirerek kanama riskini tahmin eden bu skor göreceli olarak daha yüksek bir doğruluk derecesine sahiptir (42).

2.5. Trombositler

Trombositler megakaryositlerden meydana gelen küçük, çekirdeksiz sitoplazmik hücrelerdir. Megakaryositler en fazla kemik iliğinde olmak üzere akciğer ve dalakta da bulunurlar. Trombositlerin %85-90'ı kemik iliğinde, %10-15 kadarı akciğerlerde yapılır (43,44).

Periferik kana geçen trombositlerin dolaşımdaki ömrü 8-12 gün kadardır. Sonunda retiküloendotelyal sistem tarafından karaciğer ve dalakta yıkılırlar. Vücutta ihtiyaç olduğu zaman megakaryosit serisi uyarılarak üretilirler (45). Trombositlerin yapım için uyarılmasından sonra yapılma süresi 3-7 gün kadardır. Normal koşullarda periferde trombosit sayısı ve trombosit kitlesi sabit tutulur (46).

Dolaşan trombositlerin hacimleri heterojendir (47). Dolaşan trombositlerin hacmi 7.06±4.85 μm^3 (femtolitre), ortalama çapı 3.6±0.7 μm ve kalınlığı 0.9±0.3 μm'dir (48). Anormal küçük ve büyük trombositler sadece bazı hastalık durumlarında olmasına rağmen trombosit hacmi kişiden kişiye değişir. Kandaki normal sayıları mililitrede 150.000–450.000 adettir (49).

Elektron mikroskobu ile incelendiğinde dolaşan trombositler düzgün konturlu, yassı diskler şeklinde görünür. Elektron mikroskobik olarak 3 bölgeye ayrılırlar (50):

1. **Periferik bölge:** Trombosit membranının dış yüzü kabarık ve düzensiz bir yüzey örtüsü olan glikokaliks ile kaplıdır. Glikokaliks protein ve lipitlerin üzerindeki sialik asit kalıntılarından dolayı negatif bir yüzey elektriğine sahiptir. Bu negatif elektrik dolaşan trombositlerin birbirine bağlanmasını azaltır (50). Trombosit zarı da diğer hücre zarları gibi ufak poluslar ve reseptörler içerir. Madde alışverişi genellikle fagositoz yolu ile sağlanır. Zarın hemen altında, derindeki yapılarla zarı birbirine tutturarak hücre biçimini sağlayan ince mikrotübülüsler bulunur (51).
2. **Sol jel bölgesi:** Sitoplazma matriksine verilen isimdir ve trombositlere şeklini veren, birbirine sıkıca bağlanmış mikrotübüllerden oluşur (52). Mikrotübülüs sistemi trombosit fagositozuna katılır, trombositlerin depolama ve salgılama fonksiyonunda da rol alır (51).
3. **Organel bölgesi:** Trombositlerin çekirdeği yoktur. Ancak genellikle hücrenin ortasında toplanan granüller çekirdek izlenimi verebilir. Bu

bölgeye organel bölgesi denir. Mitokondri, golgi cisimciği, granüller, glikojen tanecikleri ve vakuolerden oluşur. Trombositler dört ayrı granül içerirler. Bunlar alfa granülleri, yoğun granüller, lizozomlar ve mikroperoksizomlardır. Granüller içinde en fazla olanı alfa granülleridir ve membranında trombosit zarında olduğu gibi glikoprotein IIb/IIIa reseptörü bulunur (51). Yoğun granüller adenin ve guanin nükleotidleri (ATP, ADP, GTP, GDP), kalsiyum, magnezyum ve serotonin içerirler. (53,54). Agregasyon sırasında bu granüllerden salınan ADP ve serotonin sekonder agregasyonu sağlayan önemli mediatorlerdir (55,56). Agregasyon olayının başlatılmasında görevli olan ve trombositleri aktive eden çeşitli madde ve moleküller tanımlanmıştır. Trombositleri aktive eden maddeler 2 grupta incelenmektedir (57):

1. Primer agregasyon ajanları

- ADP
- Epinefrin ve norepinefrin
- Serotonin
- Serbest oksijen ve hidroksil radikalleri
- Trombin
- Vasopressin

2. Sekonder agregasyon ajanları

- Enfeksiyoz ajanlar ve ürünleri (Antijen–antikor kompleksleri, bakteriler, virüsler, endotoksin, tüberkülin)
- Proteinler (CRP, Ferritin, İmmunglobulinler, PAF)
- Enzimler (Kompleman başlıca bileşenleri, papain, plazmin, fosfolipaz)
- Diğerleri (Asetilkolin, kollajen, miyofibriller, yağ asitleri, iyonoforlar, amniyonik sıvı, ristosetin, ultraviyole ışınları, konjuge olmayan bilirubin.)

2.6. Hemostaz

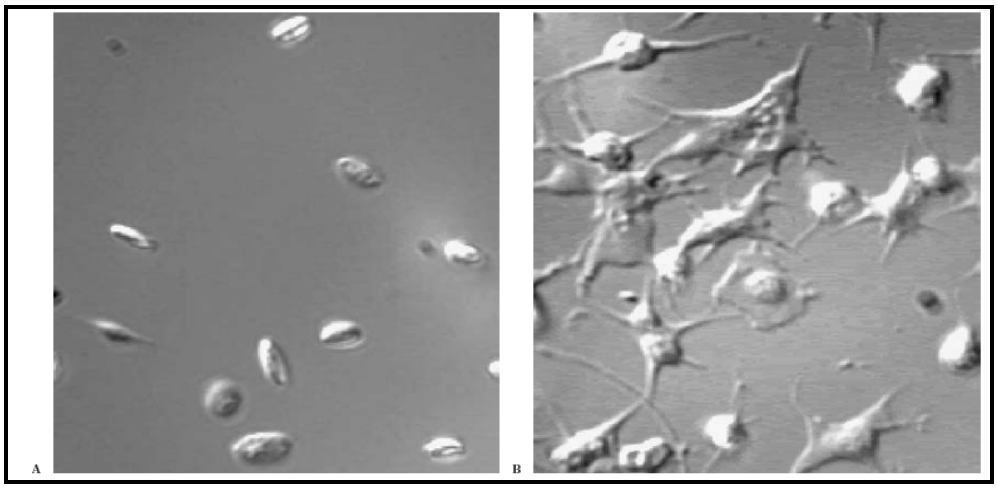
Hemostaz, hasara uğrayan damarda meydana gelen kanamanın durdurulması için başlatılan fizyolojik olaylar sürecidir. Bir damarın hasara uğraması sonucu endotelyal bütünlük bozulur. Damarsal faktörler, plazma faktörleri ve trombositlerin oluşturduğu bu süreç sonucunda trombüs ve daha sonra fibrinin devreye girmesiyle sağlam pıhtı tıkacı oluşur. Bu karmaşık fizyolojik olaylar esnasında trombusü sınırlı tutmak, normal kan dolaşımının sağlıklı devamı için aşırı pıhtı oluşumunu engellemek ve pıhtıyı lezyon bölgesiyle sınırlı tutmak için karşıt faktörler olan fibrinolitik sistem de devreye girer. Bu mekanizmaların tümüne hemostaz denir. Primer ve sekonder olmak üzere 2'ye ayrılır. Primer hemostaz hasarlı damar yerinde trombus tıkacı oluşumudur. Saniyeler sürer ve esas olarak kapiller, küçük arteriyol ve venüllerde meydana gelir. Sekonder hemostaz ise büyük damarlarda olur, pıhtılaşma sistemini ve fibrin oluşumunu kapsar (58,59).

2.7. Trombositlerin Hemostazdaki Rolü

Adezyon, aktivasyon, sekresyon ve agregasyondur.

Trombosit Adezyonu: Endotel hasarı sonrası saniyeler içinde trombositler endotel altındaki kollajen fibrillerine kollajen reseptörleri ile yapışırlar. "Bu reseptörler glikoprotein Ia/IIb ve VI olup integrin ailesinin üyeleridirler. Kollajene bağlanan glikoprotein VI, Fc reseptörü üzerinden trombosite sinyaller gönderir. Trombositlerin kollajen ile olan bu bağlantısı glikoprotein Ib/IX reseptörü sayesinde yapışkan bir protein olan von Willibrand faktörü (vWF) ile sağlamlaştırılır (60)". Trombositlerin subendotelyal bölgeye adezyonu endotel hasarına primer hemostatik cevaptır. Adezyon olayı trombosit aktivasyonu için kuvvetli bir uyarandır (61).

Trombositlerin aktivasyonu: Normalde kanda serbest bulunan trombositler endotele yapışınca saniyeler içinde şekil değişikliğine uğrarlar. Trombosit daha küresel hale gelir, uzun ve ince yalancı ayaklar çıkartır. Sitoplazmasındaki mikrotübüllerin kasılması granüllerindeki prokoagülan maddelerin serbestleşmesini sağlar (51). Şekil 2.1'de bu durumun elektron mikroskopisindeki hali görülmektedir (62).



Şekil 2.1. Trombositlerdeki şekil değişikliği. A)İstirahat halinde, B)Aktive halde (62).

Trombositlerin sekresyonu

"Trombositlerin sekresyonu siklik nükleotid düzeyindeki değişikliklerle, kalsiyumun hücre içine girmesiyle, membran fosfolipidlerinin hidrolizi ve hücre içinde bazı proteinlerin fosforilasyonu ile düzenlenir" (60). Trombosit aktivasyonunda ve sekresyonunda birçok süreç kalsiyum aracılığı ile olur (61). Aktivasyondan sonra trombositler granüllerindeki maddeleri hızla plazmaya salarlar. Salındığı granüllere göre bu maddeler şunlardır (60):

- Lizozomal granüller : Endoglikozidaz, heparin yıkan enzim
- Yoğun granüller : Kalsiyum, serotonin, ADP.
- Alfa granülleri : PDGF, FV, vWf, fibronektin, trombospondin, heparin nötralize eden protein

Trombositlerin agregasyonu

Granüllerindeki prokoagülan maddeleri salan trombositler normalde iç yüzeylerinde bulunan fosfolid ve glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini açığa çıkarırlar ve aktive ederler (61). Aktive olan glikoprotein IIb/IIIa reseptörü ile fibrinojen bağlanır ve trombus tıkacı daha da güçlenir. Fibrinojen ve trombositler arasında güçlü bağlar oluşturur (63). Trombosit iç membranında bulunan fosfodilipidler özellikle K vitamini bağımlı koagülasyon faktörlerinin bağlanması için yüzey oluşturur. Böylece hasarlı endotelde trombositlerin yüzeyinde toplanmış pıhtılaşma faktörlerinin birbirleriyle etkileşimi kolaylaşır (60).

2.8. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit fonksiyonlarının dolaylı bir belirleyicisidir. Agregasyon ve trombosit aktivitesi göstergeleri ile pozitif birlikteliği vardır (64). Ortalama trombosit hacmi hemostatik önemi olan fizyolojik bir değişkendir ve hemogramın içindeki 20 parametreden bir tanesidir (65). Aşağıdaki formülle hesaplanır:

MPV(fl): Yüzde olarak trombosit konsantrasyonu x 1.000/ Trombosit sayısı ($x10^3/\mu l$)

Büyük trombositler daha reaktiftirler, daha fazla protrombotik faktör üretirler ve daha kolay yapışırlar (66-68). Büyük trombositler aynı zamanda daha yoğun granüller içerirler, küçük trombositlerin salgıladığından daha fazla serotonin ve β-tromboglobulin salgılarlar (69,70).

Artmış MPV, ADP ve kollajene cevap olarak in vitro daha fazla agregasyonla ilişkilidir (71).

Koroner arterlerde meydana gelen bir plak rüptürü ve damar duvarındaki trombojenik materyalin trombositlerle teması trombus oluşumunu presipite eder. Plağın protombotik eğilimi ne olursa olsun, daha büyük ve daha reaktif trombositlerin trombus oluşumu ve gelişimine katkısı vardır (72).

Diyabet, hiperkolesterolemi, sigara gibi vasküler risk faktörü olan; preeklampsi, renal arter stenozu gibi hastalıkları olan hastalarda trombosit hacminde artış bildirilmiştir (73-76). Brown ve ark. diyabette trombosit morfolojisinin değiştiği varsayımından yola çıkarak diyabeti ve koroner arter hastalığı olmayan, diyabeti olup vasküler komplikasyon bulgusu olmayan, diyabeti ve vasküler hastalığı olan hastalarda MPV ve trombosit sayısını ölçmüşlerdir. Trombosit sayısının tüm gruplarda artarken sadece vasküler hastalığı olan diabetiklerde anlamlı yüksekliğini bildirilmiştir. Ortalama trombosit hacminin ise aterosklerozu olan gruplarda anlamlı olarak farklı olduğunu bulmuşlardır (77).

Akut myokard infarktüsünde, MPV'nin arttığı bildirilmiştir (78-82). Akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda, MPV yüksekliği mortalite ve revaskülarizasyon ihtiyacı ile yakından ilişkilidir. Bu hastaların takip ve tedavisine özen gösterilmesi gerekir. Çünkü daha büyük hacimli trombositler hemostatik olarak

daha aktiftir, intrakoroner trombus oluşumunda ve miyokard infarktüsü gelişiminde etkili olabilirler (83).

Akut iskemik olaylardan sonra MPV artışının takip eden günlerde normale döndüğü, sebat eden yüksekliğin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Ek olarak artmış MPV'nin, myokard infarktüsü ve inme geçiren hastalarda kötü prognoz ile, koroner anjiyoplastiden sonra artmış restenoz gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(85-88). Martin ve ark. yaptıkları çalışmada, ortalama trombosit hacminin miyokard infarktüsünden sonra tekrarlayan vasküler olaylar ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Bu risk artmış fibrinojen, kan viskositesi ve lökosit sayısı gibi daha iyi bilinen risk faktörlerine önemli ölçüde benzerdir (85). Ortalama trombosit hacmi yüksekliğinin erken stent trombozu ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada kontrol gruplarına göre MPV değerleri daha yüksek olan grupta stent trombozu daha sık saptanmıştır. Aspirin veya klopidogrelin tekli direncinden ziyade kombine antitrombosit tedaviye direncin olduğu grupta ise yüksek MPV yüksek oranda stent trombozu ile ilişkili saptanmıştır (89). Miyokard infarktusünün geç fazında MPV yükselmesi, rekürren MI ve ölüm için bağımsız bir öngördürücüdür. Ayrıca yatış sırasında saptanan yüksek MPV değerleri, KKY için bağımsız bir risk faktörüdür ve akut miyokard infarktüsünün iyileşme fazında yüksek oranda iskemik olaylarla ilişkili olabilir (90).

2.9. Trombositlerin Reseptörleri

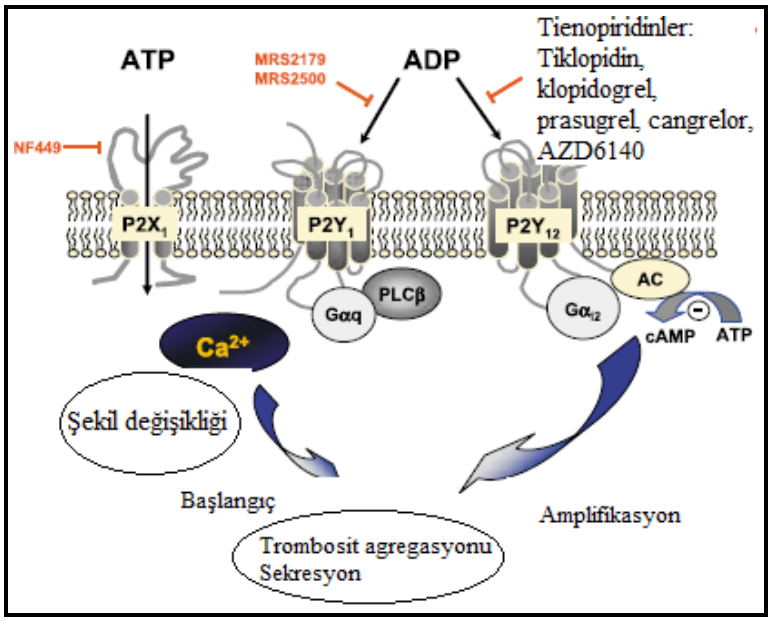
Adenozin difosfat (ADP): Adenozin difosfat kanda ilk tespit edilen nükleotit olup yabancı bir yüzeyle temas halinde trombositin davranış değişikliğinde en önemli rolü oynar. Pürinerjik reseptörler hücre yüzey reseptörleri olup selektif olarak ADP bağlarlar. Bu ekstraselüler nükleotid yüzey reseptörleri P_2 reseptörleri olarak adlandırırlar. P_1 pürino reseptörleri ise adenosini bağlar (91). Günümüzdeki adlandırmayla, P_2 reseptörleri 15 moleküler yapısı ve sinyal ileti mekanizmasına göre adlandırılmış olup şu şekilde sıralanırlar (Şekil 2.2):

1) P_2X reseptörleri ligand aracılı iyon kanalları

2) G protein aracılı P_2Y reseptörleri (P_2Y_1- P_2Y_{12})

Her iki P_2Y reseptörü de ADP ile aktive olurlar. P_2Y_1 aktive olduğunda fosfolipaz C'yi aktive eder ve bu da trombosit şekil değişikliğini tetikler. P_2Y_{12} ise G

proteinine bağlanır ve adenilat siklazı inhibe eder. Fonksiyonel olarak P_2Y_1 aktivasyonu trombosit agregasyonunu başlatırken, trombositlerin tam agregasyonu için P_2Y_{12} reseptörüne ihtiyaç vardır (92). Trombositlerin ADP reseptörüne bağlanması ve sonraki rekasiyonlar Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Trombositlerin ADP reseptörüne bağlanması (92).

Adenozindifosfat, trombosit yüzeyine reseptörün spesifik bölgesinden bağlanır. Reseptöre bağlanma afinitesi sırasıyla ATP=ADP>AMP>>Adenosin şeklindedir (93). Trombosit reseptörüne ADP bağlandıktan sonra hızlı kalsiyum girişi, intraselüler kalsiyumun depolardan hareketi, şekil değişikliği, adenilat siklaz inhibisyonu, inositol-3-fosfat oluşumunun uyarılması, GIIb/IIIa ekspresyonu, fosfolipaz A_2'nin uyarılması, alfa ve yoğun granüllerinden içeriğin salgılanması gibi bir dizi olaylar meydana gelir. ADP, P_2Y_{12} reseptörü aracılığıyla trombin yapımını hızlandırır. Bu reseptör ayrıca PAR-1 uyarılmasını da stimüle ederek trombin yapımına katkıda bulunur (94). Adenozindifosfat reseptörleri trombositten başka diğer hücrelerde de bulunur. Fibrinojende monositlerin bağlanmasında ve megakaryositlerde kalsiyum salınımında görevlidir (95).

Glikoprotein IIb/IIIa: Membran reseptörü olan GIIb/IIIa'daki konformasyonel değişiklik trombosit aktivasyonunu takiben oluşan en önemli trombosit cevabıdır. Bu

değişikliği GIIb/IIIa ile fibrinojen etkileşimi izler, bunun sonunda trombositler arasında birçok çapraz bağ oluşur. Glikoprotein IIb/IIIa integrin reseptör ailesinden olup, alfa ve beta alt ünitelerinden oluşur. Alfa alt ünitesi ağır ve hafif zincir içerir. Ağır zincir tamamen ekstraselüler olmakla beraber, hafif zincir membranda yer alıp kısa bir bölümü ekstraselülerde sonlanır (96). Glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün başı fibrinojen molekülünün distal kısmı ile birleşirken kuyruk kısmı ise fibrinojen ile 90 derece açı yapacak şekilde laterale kayar. Kuyruk kısmının bu şekildeki davranışı iki trombosit arasında köprü vazifesi görmesini sağlar (97).

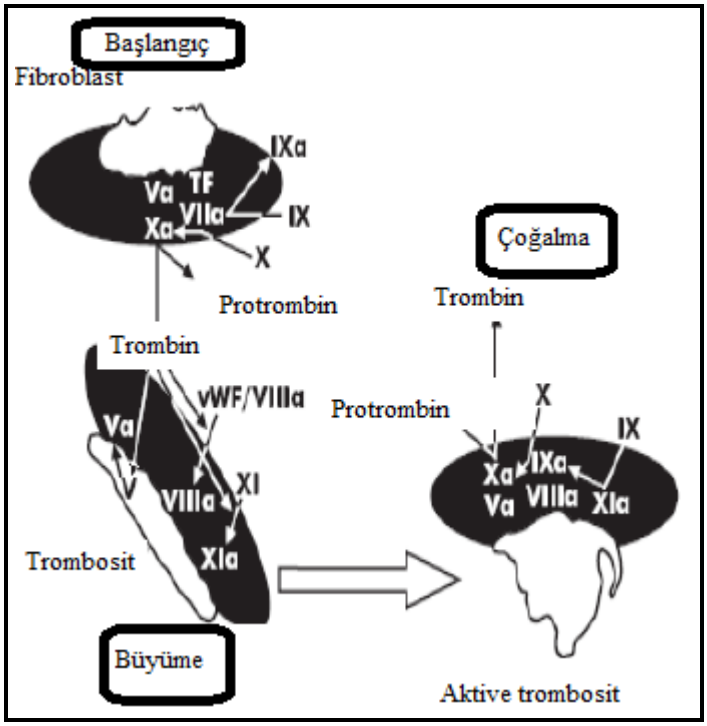
2.10. Pıhtılaşma

Yeniden gözden geçirilen hücre temelli koagülasyon modelinde pıhtılaşma kaskad şeklinde değil de birbiri içine geçmiş 3 basamak olarak değerlendirilmiştir. Şematik olarak Şekil 2.3'te gösterilmiştir. Bu basamaklar başlangıç (inisiasyon), büyüme (amplifikasyon) ve çoğalma (propagasyon)'dır (98).

1) Başlangıç (İnisiasyon): Zedelenen endotelden ortaya çıkan doku faktörü ile koagülasyon sistemi tetiklenir. Doku faktörü FVII ile etkileşime girerek FIX ve FX'u aktive eder. Bu faktörler pıhtılaşmanın başlamasında görevlidirler (99). Faktör IXa'dan ziyade FXa protrombinden trombin oluşumunda daha büyük öneme sahiptir. Endotel hasarlanınca FIXa'nın da bu hasarlı bölgeye adezyonu olur, bu bölgede spesifik reseptörüne bağlanıp kofaktörüyle, FVIIIA ve FXa ile etkileşir (100).

2) Büyüme (Amplifikasyon): Bu basamakta koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ve diğer trombositlerin de aktivasyonu için bir miktar trombin gereklidir. Çünkü oluşan trombin fibrinojenle etkileşime girmek için yetersizdir (101). Oluşan trombin daha fazla trombosit, FVa, FVIIIa ve FXIa yapımını uyarır (102).

3) Çoğalma (Propogasyon): Koagülasyonun çoğalması ve yayılması trombinin tekrar tekrar FXI, FIX, FV ve FVIII'i aktive etmesiyle gerçekleşir. Her seferinde aktiflenen ve çoğalan koagülasyon faktörleri daha fazla protrombinden trombin oluşmasını uyarır. Trombin fibrinojeninin fibrine dönüşmesini sağlar. Bu sırada FXIII'ü de aktive ederek fibrin lifleri ile pıhtıyı daha stabil hale getirir (103).



Şekil 2.3. Farklı hücre yüzeylerinde oluşan koagülasyonun üç evresi (98).

Bu model trombosit, lökosit ve aktive endotel hücreler arasındaki hücresel etkileşimler için de temel oluşturur (104). Trombositlerden aktive olunca inflamatuar cevabı tetikleyen ve düzenleyen birçok mediyatör salınır. Trombositlerin aktivasyon sonrası bile fonksiyonlarını koruduğu in vivo olarak kanıtlanmıştır (105-106). Ayrıca hasarlı endotele bağlandıktan ve adezyon gerçekleştikten sonra bile agonistle stimüle olduğu gösterilmiştir (107). Trombusun in vitro olarak disagrege olması trombositlerin bazal morfoloji ve salgılama görevini devam ettirmesi ile mümkün olmaktadır (108). Benzer şekilde fibrin ağına hapsolmuş trombositlerin bile pıhtı oluşumundan 18 saat sonra yeni proenflamatuar sitokin sentezlediği, trombosit ve lökositler arasındaki adezyonun uzun bir süre stabil kaldığı gösterilmiştir (109). Dolaşan trombositler sinyal proteinlerini alarak hedef hücrelere iletirler bu da in situ enflamatuar cevabı amplifiye eder. Örnek olarak, interlökin (IL)-1ß, E-selektin, IL-8 ve sentezini tetikler. Buna ek olarak dolaşımda bulunan trombosit lökosit kümelenmeleri inflamasyonlu dokularda lökosit transmigrasyonu sırasında trombositlerin taşınmasına katkıda bulunur (110). Trombosit ve lökositlerin birbiri üzerindeki potansiyelize edici etkisi çözülebilir mediyatörlein salınımı, salınan

mediyatörlerin metabolizması, yüzey bağlı mediyatörlerin varlığı, doğrudan hücre adezyonu şeklindedir. Trombositlerin varlığında nötrofil aracılıklı toksititenin, oksidan üretiminin, lizozom salınımı ve araşidonik asit metabolizmasının arttığı gösterilmiştir (111-114). Trombosit aktive edici faktör ile (PAF) aktifleşen trombositler nötrofil varlığında kalsiyum mobilizasyonunu ve tromboksan $ß_2$ salınımda arttırırlar (115).

2.11. Antitrombosit Tedaviler

Trombus oluşumunun 4 evresi vardır;

1- Trombosit adezyonu,

2- Trombosit aktivasyonu,

3- Trombosit aggregasyonu,

4- Pıhtılaşma (Koagülasyon) kaskadının aktivasyonu.

Şu anki antitrombosit tedavi rejimleri trombosit aktivasyon, aggregasyon ve koagülasyon kaskadını hedef almaktadır. İlk evre olan trombositlerin hasarlı endotel duvarına adezyonu için spesifik bir ajan henüz geliştirilememiştir (116).

Trombosit inhibitörleri

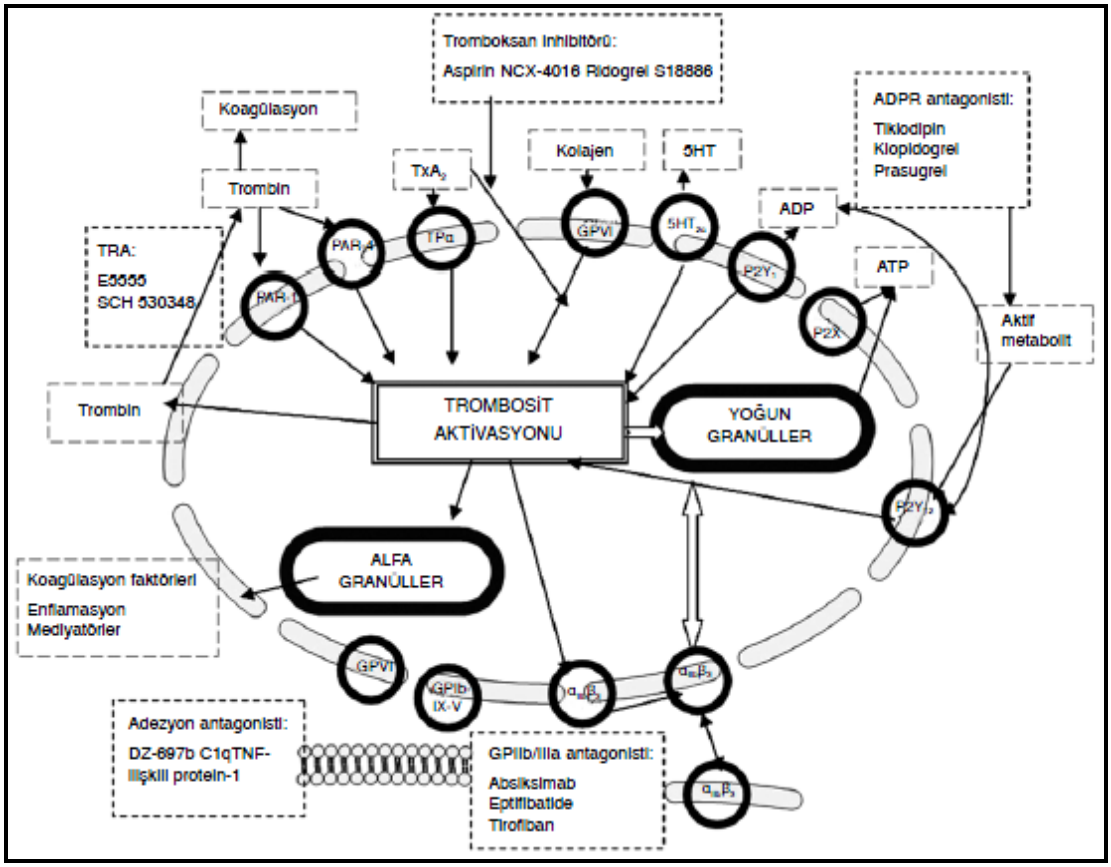
Antitrombosit tedavi arteryal trombotik olayları önlemede ve tedavi etmede etkilidir. Büyük klinik çalışmalarda antitrombosit ajanlarla koroner, serebral ve periferik arteryal dolaşım sistemi hastalıklarında mortalite ve morbiditede anlamlı azalma saptanmıştır (117). Antitrombosit ajanlar 3 büyük sınıfta incelenebilirler:

1- Siklooksijenaz inhibitörü: Aspirin

2- ADP reseptör antagonistleri: Tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, cangrelor, elinogrel

3- GpIIb/IIIa antagonistleri: Absiksimab, tirofiban, ebtifibatid.

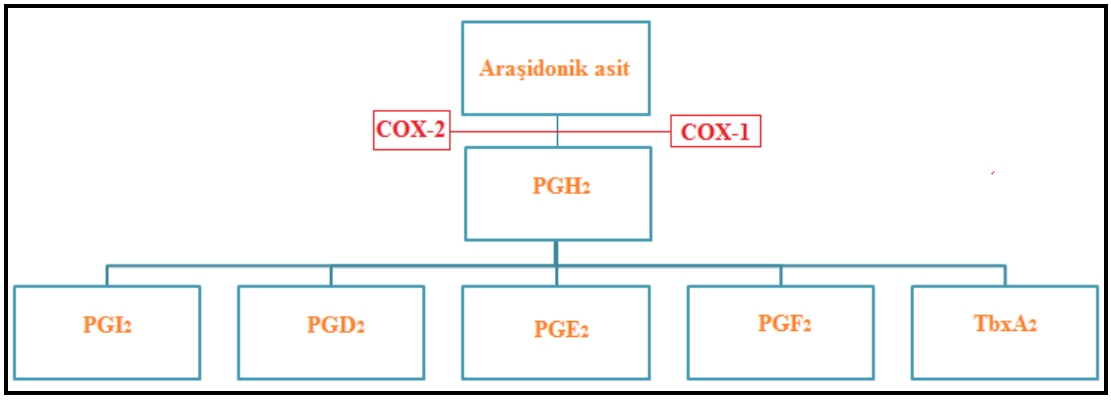
"Siklooksijenaz inhibitörü ve ADP reseptör antagonistleri MI ve inmenin primer ve sekonder korunmasında etkilidir. Görece zayıf trombosit inhibitörleri oldukları için akut arteryal oklüzyondaki etkileri sınırlıdır. Glikoprotein IIb/IIIa antegonistleri ise akut arteryal trombozda daha etkilidir" (116). Şekil 2.4'te antiagregan ilaçlar ve hedef reseptörleri şematize edilmiştir (118).



Şekil 2.4. Antiagregan ajanların trombosit yüzeyindeki reseptörleri (118).

2.11.1. Aspirin

Aspirin hücre membranında araşidonik asitten prostoglandinlerin oluşumunda görevli enzim olan siklooksijenazın (COX) geri dönüşümsüz inhibitörüdür. Bu enzimin COX 1 ve 2 olmak üzere iki izoenzimi vardır (116). Bu enzimler önce kararsız yapıdaki prostoglandin H_2 (PGH_2) yapımını, sonra daha kararlı olan tromboksan A_2 (TXA_2), prostoglandin I_2 (PGI_2), prostoglandin D_2 (PGD_2), prostoglandin F_2 (PGF_2), prostoglandinE_2 (PGE_2) yapımını sağlarlar. COX-1 özellikle TXA_2 üretimini sağlar ve gastrik mukozal korunmada görevlidir. COX-2 ise çoğu hücrede düşük seviyededir, inflamasyon halinde hızla çoğalır ve özellikle PGI_2 yapımından sorumludur (119). Şekil 2.5'te araşidonik asitin metabolizması gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Araşidonik asitin metabolizması.

Aspirin gastrointestinal sistemden hızla emilir, 30 dakikada tepe seviyesine ulaşır. Plazma yarı ömrü 15-20 dk arasındadır. Antitrombositik etki için kullanılan dozlarda aspirin COX-1'i selektif olarak inhibe ederek TXA_2 yapımını azaltır, vasküler PGI_2 üretimi COX-2 ile etkilenmeden devam eder (116). Akut koroner sendrom tanısı alan hastaların geriye dönük incelendiği bir çalışmada aspirinin 150 mg/gün üzeri ve altı kullanımının altı aylık takip süresinde klinik olaylar açısından farklılık yaratmadığı gözlenmiştir (120). Daha yüksek dozlarda klinik yanıtta artış gözlenmezken gastrointestinal yan etkiler artmaktadır. Düşük doz aspirin ile gastrointestinal sistem (GİS) kanama insidansı < %1'dir (121).

Aspirinin antitrombositik olarak uygun dozda kullanılmasına rağmen trombotik olayların gelişmesi aspirinin etkisizliği veya yetersizliğini ifade eden "aspirin direnci" tanımını gündeme getirmiştir. Aspirinin farmakokinetiğinden kalıtsal ve çevresel faktörlere kadar birçok neden aspirin direncinden sorumlu olabilmektedir (122).

En son yayımlanan kılavuzlara göre akut koroner sendromlarda başlangıç yükleme dozu olarak 150-300 mg ve idamede 75-100 mg/gün aspirin, kontrendikasyonu olmayan hastaların tümüne ömür boyu önerilmektedir.

2.11.2. Adenosin difosfat (ADP) reseptör antegonistleri

Trombosit membranındaki P_2Y (P_2Y_1 ve P_2Y_{12}) reseptörleri membranı yedi kez saran hidrofik bağlantıları olan reseptörlerdir ve dış yüzeyine ADP bağlanmasıyla aktive olurlar.

Bu reseptör ADP ile aktive olunca G proteinine bağlanır. Sonrasında adenilat siklaz enzimi inhibe olur. Bu biyokimyasal kaskadın sonu trombosit aktivasyonunda ve agregasyonunda artış, onun sonunda bu reseptöre fibrinojen bağlanmasıyla daha kuvvetli pıhtı oluşumuyla seyreder (123). Adenosin difosfat reseptör antegonistleri tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, cangrelor ve elinogreldir.

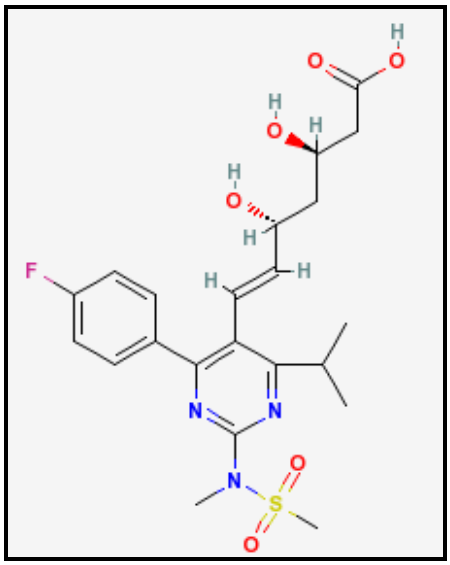
2.11.2.1. Tiklopidin

İlk ADP reseptör antagonisti olarak onay alan bu ilaç, P_2Y_{12} reseptörüne bağlanır.

Bir ön ilaç olan tiklopidin karaciğerde sitokrom (CYP) 3A4 enzim sistemiyle biyoaktif formuna dönüşür. Aktif metabolit trombosit membranındaki ADP- P_2Y_{12} reseptörüne disülfit bağı oluşturarak geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Tiklopidinin biyoyaralanımı %90'dır. Tepe plazma konsantrasyonuna ilaç alındıktan bir ile üç saat sonra ulaşılır. Kardiyovasküler ilaçlarda istenen özelliklerden biri de hızlı etki başlangıcıdır. Ancak tiklopidinin başlangıç ve idame tedavisini takiben beklenen hızlı etki olmaz. Bu nedenle hızlı antitrombosit etkinliğin istendiği AKS gibi klinik durumlarda tiklopidin uygun bir ilaç değildir (116).

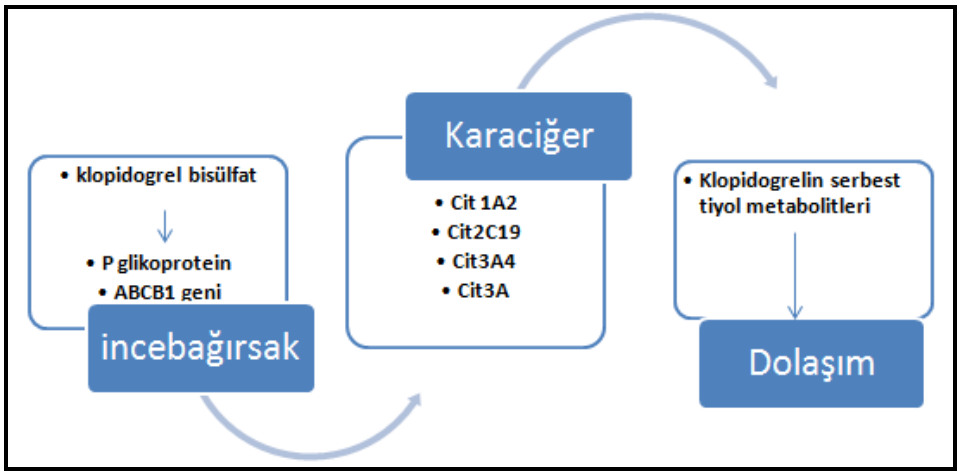
2.11.2.2. Klopidogrel

Kimyasal yapısı tiklopidine çok benzer. Tiklopidinden farklı olarak karboksi metil grubuna sahiptir. Biyokimyasal yapısı $C_{16}H_{16}C_1NO_2S.H_2SO_4$'tür. Şekil 2.6'da kimyasal yapısı gösterilmiştir (124).



Şekil 2.6. Klopidogrelin kimyasal yapısı (124).

Klopidogrelin barsaklardan emilimi P glikoproteini ile olmaktadır. P glikoproteini ABCB1 geni tarafından kodlanan ve ATP bağımlı çalışan bir pompadır (116). Bağırsaklardan emilen inaktif klopidogrel karaciğere gelir ve burada önce 2-okso-klopidogrel olan ara metabolit CYP450 enzimleriyle oksidasyon sonucu oluşur, sonrasında da hidroliz işlemleriyle aktif metabolit olan tiyol metabolitleri oluşur. Oluşan aktif tiyol metaboliti dolaşıma katılır (125). Bu dönüşüm Şekil 2.7'de şematize edilmiştir.



Şekil 2.7. Klopidogrelin aktif metabolit halinde dolaşıma geçene kadar olan metabolizması.

Aktif hale gelen klopidogrel, trombosit membranındaki P_2Y_{12} ADP reseptörüne geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Böylece reseptör kalıcı olarak inaktif hale getirilir. Bu reseptörün inaktivasyonu trombosit agregasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanır (126).

Dolaşımda asıl bulunan inaktif metabolittir. Aktif metabolit dolaşımda az miktarda bulunmaktadır. Oral yoldan alınan ilacın %50'si gastrointestinal sistemden emilirken biyoyararlanımı besinlerle alımınından etkilenmez (126). Yan etkileri kanama, GİS rahatsızlık, döküntü, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, trombotik trombositopenik purpura (TTP)'dır. "Trombotik trombositopenik purpurada muhtemel mekanizma ADAMSTS13 otoantikoru ile dev vWf proteolizindeki bozulmadır. vWf koagülasyon kaskadını uyararak mikritrombuslara neden olur". Gebelik kategorisi B'dir (116).

Klopidogrelin vasküler hastalıklarda önemli bir ilaç olduğu CAPRIE çalışmasında gösterilmiştir. Son 6 ay içinde iskemik serebrovasküler olay, son 35 gün içinde kalp krizi ve periferik arter hastalığı olan hastaların aspirin ve klopidogrele randomize edildiği çalışmada primer sonlanım noktası açısından klopidogrel kullanan grupta olay sıklığının %8.7 azaldığı gözlenmiştir (127).

Yüksek riskli hastalarda klopidogrelin yararını gösteren CAPRIE çalışmasından sonra klopidogrel akut koroner sendrom hastalarında da değerlendirilmiştir. CURE çalışması STE MI hariç olan AKS hastalarını inceleyen ilk geniş ölçekli çalışmadır. Aspirin ve klopidogrel kombinasyonu tek başına aspirin kullanımı ile karşılaştırılmıştır. İlk grupta primer sonlanım noktası olan MI, inme ve KVS hastalık nedenli ölüm daha az gözlenmiştir. Klopidogrelin faydasının randomizasyondan sonra 24 saat içinde başladığı ve tedavi zamanında da devam ettiği gözlenmiştir. Kanama oranları aspirin ve klopidogrel kolunda daha fazlayken hayati tehdit eden kanamalar her iki grupta da benzer saptanmıştır (128-130).

PCI-CURE ise CURE çalışmasının alt grup analizidir. Perkütan koroner girişimden yaklaşık 10 gün önce hastalara klopidogrel tedavisi başlanmıştır. Otuz günlük primer sonlanım noktası incelemesinde klopidogrel alan grupta rölatif risk azalması daha fazla gözlenmiştir. Hasta alt gruplarının ve risk gruplarının incelenmesinde de bu yararlılık gözlenmiştir. Çalışmanın analizini takiben klopidogrel Şubat 2002'de 300 mg yükleme ve 75 mg/gün idame dozları için FDA onayı almıştır (131).

Klopidogrelin STE MI ile ilgili verileri ise gecikmeli olarak gelmiştir. CLARITY TIMI 28 çalışmasında, STE MI tanısı alan ve fibrinolitik tedavi kararı verilen hastalar aspirini de içeren standart tedaviye ek olarak 300 mg klopidogrel yüklemesi sonrası 75 mg / gün ile idamesi ile plaseboya randomize edilmiştir. Otuz günlük primer sonlanım noktası klopidogrel grubunda %20 daha az gözlenmiştir. PCI CLARITY alt grup analizinde de PKG yapılan hastalarda da klopidogrelin etkinliği gösterilmiştir (132).

Yapılan çalışmalarda 600 mg klopidogrel yükleme ve 1 hafta 150 g/gün idame rejiminin, 300 mg yükleme ve 75 mg/gün idame rejimine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. İlk 30 günde kanama, kan transfüzyonu gereksiniminde artma olabileceği belirtilmiştir (133,134).

2.11.2.3. Prasugrel

Kimyasal yapısı klopidogrelin aktif metabolitine benzer. Aktif metabolit karaciğer sitokrom enzimleri ile tek basamakta oluşur. Klopidogrele göre daha hızlı ve daha yüksek trombosit inhibisyonu sağlar. Prasugrele verilen yanıt sitokrom enzim sistemi ve ABCB1 gen defektlerinden etkilenmez. Yan etkileri kanama, trombositopeni ve lökopenidir (116).

Akut koroner sendrom hastalarında klopidogrele karşı prasugrelin incelendiği TRITON TIMI 38 çalışmasına son 72 saat içinde iskemi semptomları olan, TIMI risk skoru ≥3 olan, kardiyak biyobelirteçleri yüksek ve EKG'de ≥ 1 mm ST segment değişikliği olan STE MI ve NSTE MI hastaları dahil edilmiştir. Altmış miligram prasugrelle yükleme yapıldıktan sonra 10 mg/ gün ile idame yapılan grup 300 mg klopidogrel yüklemesi sonrası 75 mg/gün idame yapılan gruba randomize edilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar nedenli ölüm, MI, inmeden oluşan primer sonlanım noktası olayları prasugrel grubunda %9.3, klopidogrel grubunda %11.2 sıklığında gözlenmiştir. Bu düşüşü sadece MI'daki düşüş sağlamıştır.

Diğer sonlanım noktaları açısından arada anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak hasta kohortun hepsinde kesin veya olası stent trombozu prasugrel grubunda daha az gözlenmiştir. Ayrıca tüm kohortta koroner arter bypass greft ile ilişkili olmayan yaşamı tehdit edici ölümcül kanamalar prasugrel grubunda daha fazla gözlenmiştir. Diyabet hastaları kanama riskinde belirgin artış olmadan prasugrelden daha fazla fayda görmüşlerdir. Böbrek yetmezlikli hastalarda ise etkinlik açısından farklılık saptanmamıştır (135). Güncel kılavuzlara göre yaşamı tehdit eden kanama riski veya kontrendikasyon yoksa, koroner anatomisi bilinen, daha önce P2Y12 reseptör inhibitörü kullanmayan, özellikle DM ve PKG planlanan AKS hastalarında 60 mg yükleme sonrası 10 mg / gün idamesi sınıf IB endikasyon ile önerilmektedir.

2.11.2.4. Tikagrelor

P_2Y_{12} reseptörüne geri dönüşümlü bağlanan siklopentiltriyazolopirimidin türevidir. Ön ilaç olmadığı için etkisi klopidogrel ve prasugrele göre daha hızlı başlar. Yan etkileri ventriküler pause, dispne ve asemptomatik hiperürisemidir. Dispne kalp ve akciğer hastalıklarından bağımsızdır (38).

Tikagrelorun etkinliğinin değerlendirildiği PLATO çalışmasında AKS hastalarında 180 mg yükleme sonrası günde 2 kez 90 mg tikagrelor idame tedavisi,

300 mg klopidogrel yüklemesi sonrası günde tek doz 75 mg idame tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta tikagrelor, kanama riskini arttırmadan kalp krizi, inme ve KVS hastalık nedenli ölümlerde klopidogrele üstün bulunmuştur (136).

PLATO çalışmasının sonuçlarını dikkate alan güncel AKS kılavuzlarına göre tikagrelor, daha önce klopidogrelle tedavi edilen hastaların da dahil olduğu orta / yüksek riskli olan hastaların tümüne 180 mg yükleme sonrası günde 2 kez 90 mg dozunda IB endikasyonla önerilmektedir.

2.11.2.5. Cangrelor

İntravenöz kullanılan hızlı etkili, potent bir P_2Y_{12} inhibitörüdür. İntravenöz kullanılması biyotransformasyon gibi basamakların atlanmasını, etkinliğin hemen başlanmasını sağlar. Yarı ömrü 5 dakikadır. İnfüzyon kesilince antitrombosit etkinlik yaklaşık 1 saat devam eder. Uzun zamandır klopidogrel kullanan hastalarda antitrombosit etkinliği arttırır (118).

Perkütan koroner girişim yapılan STE MI, NSTE MI ve stabil göğüs ağrısı olan hastalarda intravenöz cangrelorun klopidogrel veya plaseboyla karşılaştırıldığı CHAMPION çalışmasında cangrelor, primer ve sekonder sonlanım noktaları açısından (MI, ölüm, iskemi sonrası revaskülarizasyon, 48 saat içinde stent trombozu) üstün saptanmıştır. Hayatı tehdit eden kanamalar açısından incelendiğinde ise çalışma grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak cangrelor grubunda ekimoz, 5 cm'den büyük hematom, GUSTO ve TIMI kriterlerine göre kanamalar daha fazla gözlenmiştir (137).

2.11.2.6. Elinogrel (PRT- 060128)

Yeni direk etkili P_2Y_{12} inhibitörüdür. Tek geri dönüşümlü ve yarışmalı inhibisyon üzerinden etkili olan ajandır. Metabolik tranformasyona uğramaz. Oral veya intravenöz formu vardır. Kesildikten sonra 24 saat içinde de etkinlik azalır. Yarı ömrü 12 saattir. %50 renal ve %50 hepatik eliminasyon olur. Yan etkileri dispne, karaciğer enzim yüksekliğidir. Tedaviye devam ettikçe genelde kendiliğinden düzeldiği gözlenmiştir (138).

INNOVATE-PCI çalışmasında tedavinin akut ve kronik fazında elinogrel klopidogrelden daha üstün saptanmıştır. Yirmidört saat ve 120 gün içinde TIMI

kriterlerine göre major ve minör kanamalar gözlenmezken elinogrel grubunda doz bağımlı olarak vasküler giriş yerinde kanamalar gözlenmiştir (139).

2.11.3. Glikoprotein IIb/ IIIa antagonistleri

Arteryal trombozda son ortak yol fibrinojenin komşu trombosit üzerindeki GpIIb/IIIa reseptörlerine bağlanmasını içerir. Reseptör blokajı fibrinojen bağlanmasını bloke ederek agregasyonu önler. Glikopotein IIb/IIIa antegonistleri absiksimab, tirofiban ve eptifibatidtir.

2.11.3.1. Absiksimab (Reopro C7E3)

Aktif GpIIb/IIIa reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Başarılı bir tedavi için reseptörlerin %90'dan fazlasının bloke olması gerekir. Kararsız anjinadaki etkinlik belgelenmiştir. İskemik olaylarda anlamlı azalma, koroner lezyonlarda anjiyografik olarak gösterilen düzelme sağlar. Yan etkileri kanama, trombositopeni, %6 oranında da otoantikor gelişmesidir. Tekrar absiksimab verilmesi halindeki risk belli değildir. Anaflaksi, trombositopeni gelişebilir. Bunun için ilaç nötralizasyonu gerekebilir (116).

EPIC çalışmasında yüksek riskli hastalar PKG öncesinde absiksimab ve plaseboya randomize edilmişler. Absiksimab grubunda MI, tekrarlayan PKG, planlanmamış revaskülarizasyon cerrahi gerektiren revaskülarizasyon, refrakter iskemi için intraaortik balon pompası kullanımı, ölümden oluşan primer sonlanım noktası olayları 6 ayda daha az gözlenmiştir. Bunun nedeni ise ajanın ayrıca αV ve ßIII reseptörünü de bloke etmesidir (140).

Ancak tirofiban ve absiksimabın randomize edildiği TARGET çalışmasında 30 günlük MI, revaskülarizasyon ve ölüm absiksimab grubunda daha az gözlenirken 6. ayda sonuçlar her 2 grupta da benzer saptanmıştır (141).

2.11.3.2. Tirofiban

Tirofiban, peptit yapıda olmayan, tirozin derivesidir. İntravenöz kullanılır. Önerilen doz ilk 30 dakikada 0.4 mcg/kg/dk, idamede 0.1 mcg/kg/dk'dır. %65 renal yolla, %35 fekal yolla atılır. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk olanlarda doz %50 azaltılmalıdır. Fayda/risk oranı en fazla NSTE AKS'dadır. Yardımcı ajan olarak fibrinolitik tedavi önerilmez (116). Güncel akut koroner sendrom kılavuzlarında

genelde işleme ilişkin MI riski yüksek olan komplike lezyonlarda, kanama riski yüksek değilse, PKG yapılmış hastalarda aspirin ve bir P_2Y_{12} reseptör antegonisti ile beraber verilmesi önerilmektedir (38).

2.11.3.3. Eptifibatid

Peptit yapıdadır. Çoğunlukla renal yolla elimine edilir. Bu yüzden GFR 30 ml/dk olanlarda önerilmemektedir. Bolus dozu 180 mg/kg iken, idame dozu 2 mcg/kg /dk'dır. İnfüzyona yaklaşık 72 saat devam edilir. Fibrinolitik ajanlarla beraber verilmesi önerilmez. Major hemoraji riski %1.1-3.0 arasındadır (116).

NSTE AKS hastalarının incelendiği PURSUIT çalışmasında standart AKS tedavisine ek olarak eptifibatid plaseboya randomize edilmiştir. Fatal olmayan MI, ölüm açısından incelendiğinde eptifibatid ile sonuçlar daha olumlu saptanmıştır (142).

2.12. Klopidogrel Direnci, Değişkenliği ve Tedavisi

Klopidogrel direnci ve değişkenliği

Aterotrombotik komplikasyonların gelişmesinde trombosit aktivasyonu ve adezyonu önemli rol oynar. Adenosizdifosfat ve $TbxA_2$ trombositler tarafından salınan esas prokoagülan mediyatörlerdir. Bu mediyatörler plak rüptürü olan bölgede trombosit aktivasyonuna, agregasyonun hızlanmasına ve trombus oluşmasına neden olur (143).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2010'da yayımladığı miyokardiyal revaskülarizasyon kılavuzunda akut koroner sendrom sonrası aspirin ve bir tiyenopiridin grubu bir ajanın ikili kullanımı revaskülarizasyondan bağımsız olarak 12 ay süreyle önerilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin en son yayımlanan STE MI (2012) ve NSTE AKS (2011) kılavuzlarında prasugrel ve tikagrelor klopidogrelden daha üstün tutulurken, ACC/AHA NSTE AKS (2012) ve STE MI (2013) kılavuzlarında hiçbir P_2Y_{12} inhibitörünü birbirine üstün tutulmamaktadır. İkili antitrombosit tedavinin faydası ve yaygın kullanımına rağmen takipte iskemik olaylar gelişmesi önemli bir sorun yaratmaktadır (144).

Farmakodinamik çalışmalarda trombosit agregasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan ADP aracılı ex vivo yöntemlerde klopidogrel tedavisi ile ilgili şu bulgular elde edilmiştir:

1. Gecikmiş farmakodinamik cevap,
2. Genel olarak trombosit inhibisyonunda orta derecede azalma (%30-50),
3. Cevapsızlık /direnç gösteren hasta grubunun önemli bir kısmında cevap değişkenliği,
4. İlaç-ilaç etkileşiminin potansiyel etkisi,
5. Stent trombozu ve klopidogrel cevapsızlığı arasındaki ilişki.

Trombosit aktivasyon ve agregasyon yolağı birçok reseptörü içerdiğinden, spesifik bir reseptörü tüm trombotik olaylardan sorumlu tutmak yanlış olur. Klopidogrele direnç veya cevapsızlık, klopidogrelin hedef inhibisyonununda yetersizlik olarak tanımlanmalıdır. Tedavi sonrası ADP aracılı agregasyonun değerlendirildiği ex vivo yöntemlerde rezidüel P_2Y_{12} reseptör aktivasyonunun varlığı klopidogrele cevapsızlık olarak değerlendirilir (145).

Perkütan koroner girişim planlı, önceden klopidogrelle tedavi edilmiş hastalarda trombosit fonksiyon testlerinin olumsuz klinik sonuçları öngörebileceğinin belirtildiği POPULAR çalışmasında, farklı biyokimyasal testlerle trombosit fonksiyonları değerlendirilmiştir. Hepsinden çıkan ortak sonuç yüksek trombosit reaktivitesinin olumsuz iskemik olaylarla ilişkili olduğudur (146).

Klopidogrele direnç mekanizmaları genetik ve genetik olmayan nedenlerle açıklanabilir:

a) Genetik faktörler

Klopidogrele cevap değişkenliği veya yetersizliği aktif metabolit oluşumu ile giden farmakokinetik bir problemdir. Aktif metabolit oluşumu intestinal emilimde P glikoproteinine, karaciğerdeki CYP3A4 izoenzimlerindeki fonksiyonel ve genetik değişikliğe bağlıdır.

Hepatik CYP3A4 enziminin fonksiyonel ve genetik çeşitliliğinin klopidogrel cevap değişkenliğinde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir (147). Ayrıca bu enzimin farklı ilaçlarla inhibisyonu veya indüksiyonu klopidogrelin etkinliğini değiştirmektedir (144). Rifampin tarafından CYP3A4 enziminin indüksiyonu

klopidogrelin etkinliğini azaltırken, eritromisin gibi yarışmalı inhibisyonla enzimin etkinliğini azaltan ilaçlar klopidogrelin etkinliğini azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada ise kalsiyum kanal blokörlerinin CYP3A4 enzimini inhibe temesi sonucu klopidogrelin etkinliğinin azaldığı saptanmıştır (148). Atorvastatin, simvastatin gibi CYP3A4 enzimi üzerinden etkinleşen ilaçların klopidogrelle verilmesinin klopidogrelin etkisini azaltabileceği farmakodinamik çalışmalarda gösterilse de geniş ölçekli klinik çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (149).

Literatürde en fazla ABCB1 ve CYP2C19 geni üzerine durulmuştur. Sitokrom2C19 enzimini inhibe eden proton pompa inhibitörlerinden özellikle omeprazol, laboratuvar ortamında klopidogrelle tetiklenmiş trombosit inhibisyonunu azaltmasına rağmen hala proton pompa inhibitörleri ve klopidogrel kombinasyonunun iskemik olayları azalttığına dair ikna edici kanıtlar mevcut değildir (38).

2010 yılında ise FDA, CYP2C19 genindeki mutasyonun belgelendiği kişilerde klopidogrelden kaçınılmasını önermiştir. Klopidogrele yanıtın zayıf olduğu hastalarda alternatif tedavi stratejilerini veya tedavi stratejisinde değişiklik yapılmasını önermiştir. Sitokrom2C19 gen mutasyonu klopidogrel direncinin sadece %12'sinden sorumludur. Bu yüzden FDA tarafından rutin olarak bakılması önerilmemektedir (150).

Klopidogrel direnci ve insan trombosit antijeni (HTA-1) gen polimorfizminin incelendiği yerel bir çalışmada ise hem KAH dağılımı hem de klopidogrel direnci yüksek olan grupta HTA-1 gen polimorfizmi ile sonuçlar korelasyon göstermemiştir (151).

Klopidogrele dirençten sorumlu olabilecek diğer bir mekanizma ise post reseptör sinyal yolaklarıdır. P_2Y_{12} reseptörünün klopidogrel tarafından inhibisyonu sonucu adenilat siklaz aktivitesi azalır. Prostoglandin I_2, prostoglandin E_2 seviyeleri artar. Artan bu substratlar da P2Y12 reseptörlerini inhibe edebilir (152).

b) Genetik olmayan faktörler

Obezite: Obezitenin klopidogrel direncine eğilimi arttırabileceği gösterilmiştir. Perkütan koroner girişim yapılan, VKI 21,9 kg/m^2 olan grupta klopidogrel direnci %23 iken, VKI 27,2 kg/m^2 olan grupta klopidogrel direnci %63 gözlenmiştir. Seksen kilogramın üzerinde, DM olan ve PKG yapılacak hasta grubunda klopidogrel direnci olabileceği belirtilmiştir (153).

Diyabetes mellitus (DM): Diyabette agregasyona eğilimin artması klopidogrel direncine neden olabilir. Diyabette klopidogrel direncinde heterojen bir dağılım saptanmıştır (154). Klopidogrel direnci glisemik kontrolden bağımsızdır. Diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda klopidogrelin aktif tiyol metabolitlerinin çok düşük olduğu (155) ve klopidogrel direnci saptanması halinde PKG sonrası 1 yıllık mortalitenin arttığı saptanmıştır (156).

Kronik böbrek yetmezliği: Kronik böbrek yetmezliği hastalarında da yapılan çalışmalarda klopidogrelin aktif tiyol metabolitlerinin konsantrasyonu oldukça düşük saptanmıştır (157).

Klopidogrel direncinin tedavisi

Klopidogrel direnci saptanan hastalarda, hastanın ilaca uyumundan başlamak üzere bir dizi parametre gözden geçirilmelidir:

1) Hastanın uyumu, ilaç etkileşimleri, kan şekeri, kolesterol seviyeleri değerlendirilmelidir.
2) Klopidogrele başlandıktan sonra 7. gün ve 30. günde klopidogrele yanıt değerlendirilmelidir. Permenant veya persistant yanıtsızlık olup olmadığı ayırt edilmelidir. Çünkü yanıtsızlık zamanla azalabilir (158).
3) İlaç dozu arttırılabilir. Aspirin 100 mg kullanılırken 300 mg'a çıkılabilir. Klopidogrel kullanıyorsa doz 2 katına çıkarılabilir ya da tek antiagregan kullanıyorsa aspirin ve klopidogrelden oluşan ikili tedaviye geçilebilir. Bu sayede daha fazla trombosit inhibisyonu sağlanır. Trombosit fonksiyonlarının ışık transmisyon agregometrisi ile değerlendirildiği, 300 mg yükleme dozunu takiben 75 mg/gün idame klopidogrel tedavisi uygulanan koroner stent işlemi yapılan hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, stentleme sonrası ikinci saatte

%53-63 oranında ilaca direnç saptanırken, birinci günde bu oran %31-35'e, birinci ayda ise 13-21'e gerilemiştir (159).

Altıyüz miligram klopidogrel yükleme dozunu takiben elektif koroner stent uygulanan hastalarda yapılan farmakodinamik çalışmada ise 300 mg klopidogrel yüklemede klopidogrel cavapsızlığı %28-32 seyrederken, 600 mg yüklemede %8 oranında seyretmiştir (160).

Ancak 900 mg klopidogrel yükleme yapılmasının ek fayda getirmediği, 75 mg yerine 150 mg klopidogrelle idamenin daha fazla trombosit inhibisyonu sağladığı ISAR-CHOICE çalışmasında gösterilmiştir (161).

4) Daha potent ajanlara geçilebilir. Klopidogrelin aktif metabolit haline gelmesi 2 basamakta olurken, prasugrelin aktif hale gelmesi 1 basamakta olmaktadır. Böylece daha hızlı ve daha fazla trombosit inhibisyonu sağlanır. Klopidogrele yanıtsızlık saptanan hastalara prasugrel verilebilir. Prasugrel trombosit inhibisyonunda daha etkilidir. TRITON TIMI 38 çalışmasında kanama riskini arttırmakla birlikte iskemik olaylarda klopidogrele üstünlüğü gösterilmiştir (135).

   Diğer bir P_2Y_{12} inhibitörü ise ön ilaç olmayan tikagrelordur. Ön ilaç olmadığı için etkinliği hızlı başlar. PLATO çalışmasında kanama riskini arttırmadan olumsuz kardiyak olaylara önlemede klopidogrele üstün bulunmuştur (136).

   Yeni bir antitrombosit ajan ise vorapaksardır. Aktive proteaz inhibitörüdür. İskemik olayları azaltırken intrakraniyel kanama dahil kanamaları arttırdığı saptanmıştır (162).

5) Henüz etkinliği kanıtlanmasa da CYP450 enziminin rifampinle indüksiyonu ile klopidogrelin aktivitesinin arttırılması da çeşitli çalışmalarda denenmiştir (163).

2.13. Antitrombosit Tedavi Monitörizasyonu

Aterotrombotik süreçte trombositlerin temel rolü üstlendiği anlaşıldıktan sonra birçok trombosit fonksiyon testi kullanılmaya başlanmıştır. Teknoloji ve çalışmaların artmasına paralel olarak kompleks laboratuar sistemlerinde bakılan trombosit fonksiyon testleri yerini yatakbaşı, ucuz, basit kullanılabilir testlere bırakmıştır.

2.13.1. Işık tranmisyon agregometre (LTA)

Trombosit fonksiyon araştırmalarında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu testte, agoniste bağlı olarak meydana gelen trombosit agregasyonu, trombositten zengin plazmada türbidometrik (optik) veya elektriksel impedans metodu ile ölçülmektedir. Trombositten zengin plazma hazırlayabilmek için trombosit sayısı 50.000'in üzerine olmalıdır. Örnek laboratuvara en geç 3 saatte getirilmelidir. Adenozindifosfat, trombin, araşidonik asit, ristosetin, epinefrin ve kollajen gibi agonistlerle agregasyon uyarılabilir. Trombositten zengin plazma (trombosit sayısı 100.000'den fazla olmalıdır) 1000 g'de 7 dk santrifüj edilir. Trombositten fakir plazma (trombosit sayısı 10.000'den az olmalıdır) ise kör olarak kullanılır. 2500 G'de 7 dk santrifüj edilir. Agonist eklenmeden önce bazal transmittans kaydedilir. Agonistler eklenerek 3 dk inkübe edilir ve ölçülür. Trombosit agregatları oluşmaya başladıkça transmittans azalır. Bu yöntem klinik çalışmalarda en sık kullanılan trombosit fonksiyon testidir. Pek çok klinik çalışmada, istenmeyen olay sıklığı düşük olmasına rağmen, trombosit agregometri ile alınan sonuçlar ile istenmeyen olay sıklığı arasında güçlü ilişkiler mevcuttur. Ancak trombosit agregometrelerinin az tekrarlanabilirliği; yüksek örnek hacim, örnek hazırlığı ve deneyimli teknisyen gerektirmesi; test süresinin ve maliyetin fazla olması gibi bazı dezavantajları da mevcuttur (62).

2.13.2. VerifyNow assay (VN)

Bu sistemin içinde bulunan fibrinojen kaplı çubuklar, GpIIb/IIIa bağımlı sinyal mekanizmalarını güçlendirir. VerifyNow GpIIb/IIIa assay ile hem trombosit agregometri, hem de GpIIb/IIIa reseptör işgali arasında direk bir ilişki vardır. VerifyNow'un avantajları hızlılık, kolaylık, düşük örnek hacimle çalışılabilme, örnek hazırlığının olmaması, tam kanda çalışılmasıdır. Şu an günümüzde üç farklı VN sistemi mevcuttur: VN-GpIIb/IIIa, VN-Aspirin ve VN- P_2Y_{12} assay. Bunlar sırası ile, GpIIb/IIIa antagonistleri, aspirin ve tiyenopiridinlere duyarlıdır. VerifyNow P_2Y_{12} Assay sisteminde agonist olarak ADP kullanılır. Kullanılan ADP miktarı 20 μmol/l'dır. Ayrıca P_2Y_1 reseptörüne bağlanan ADP'nin de trombosit agregasyonunu engellemek amacıyla, intraselüler kalsiyum düzeyinin azaltmak için 22 nmol/l prostaglandin E_1 (PGE_1) kullanılır (164).

2.13.3. Tromboelastografi (TEG) trombosit haritalama yöntemi

Tromboelastografi (TEG) yaklaşık 50 yıl önce geliştirilmiş olmasına rağmen, son yıllarda trombosit fonksiyon testi olarak hizmete girmiştir. Bu yöntemde, örneğe reptilaz ve FXIII eklenmesi ile heparinize kanda zayıf bir pıhtı üretilir. Trombosit agonistlerinin eklenmesi ile pıhtı güçlülüğü önemli ölçüde artar, bu da testin trombosit fonksiyonunun inhibisyonuna duyarlı olmasına izin verir (165).

2.13.4. 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 (165).

2.13.5. Platelet Function Analyser (PFA-100)

Sodyum sitratlı tüpteki tam kan örneği kullanılır. Elektrik impedans yöntemi kullanılır. Sistem kapillerlerdeki in vivo hemodinamiği taklit eder. ADP veya adrenalin varlığında, kollajen kaplı 150 μm çaplı deliklerden yüksek shear altında antikoagüle kan örneğini geçirir. Pıhtının kollajen kaplı deliği kapatmasına kadar geçen süre (kapanma zamanı) sonuç olarak kaydedilir. Bu yöntemin avantajları basitlik, hızlılık, düşük örnek hacimlerinin yeterli olması, hazırlık yapmaya gerek olmaması (VN'ın aksine pipet gereklidir) ve tam kanda çalışılabilir olmasıdır. Platelet function analyser aspirin direnci için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, diğer yöntemlerden daha az duyarlılık gösterir. Klopidogrel direnci monitorizasyonunda ise kullanılması önerilmemektedir (166,167).

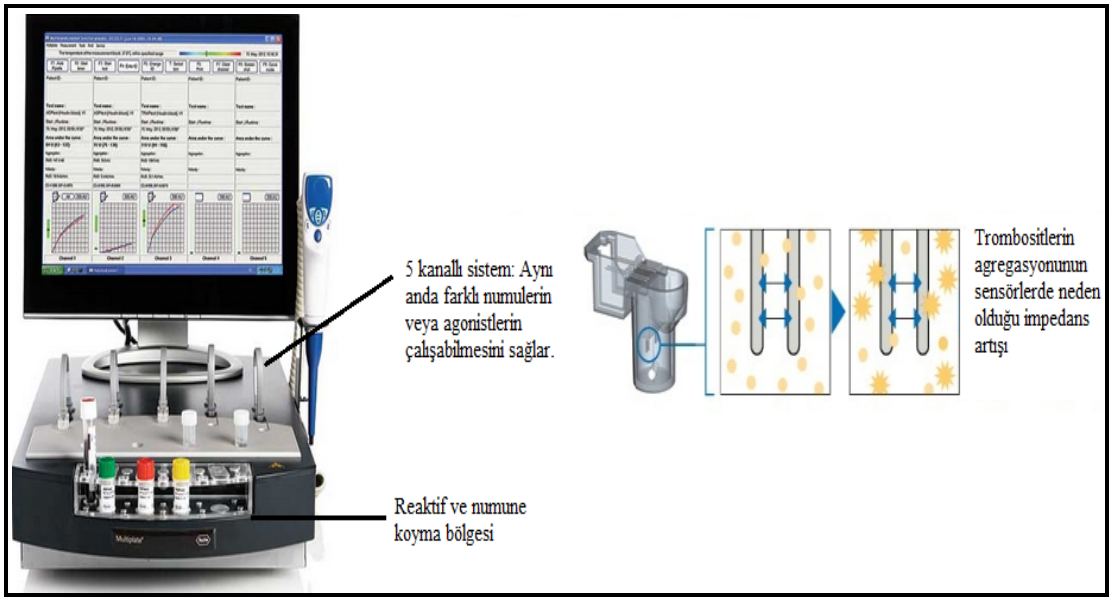
2.13.6. Vasodilator stimulated phosphoprotein (VASP) assay

VerifyNow ölçümlerinde olduğu gibi, VASP tekniğinde de ADP ve PGE_1 kullanılır. Vasodilatörle ilişkili fosforilasyon direk olarak P_2Y_{12} reseptör inhibisyonu ile orantılıdır. Optik agregometri ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, tienopiridinlerin indüklediği trombosit inhibisyon derecesi VASP testinde daha

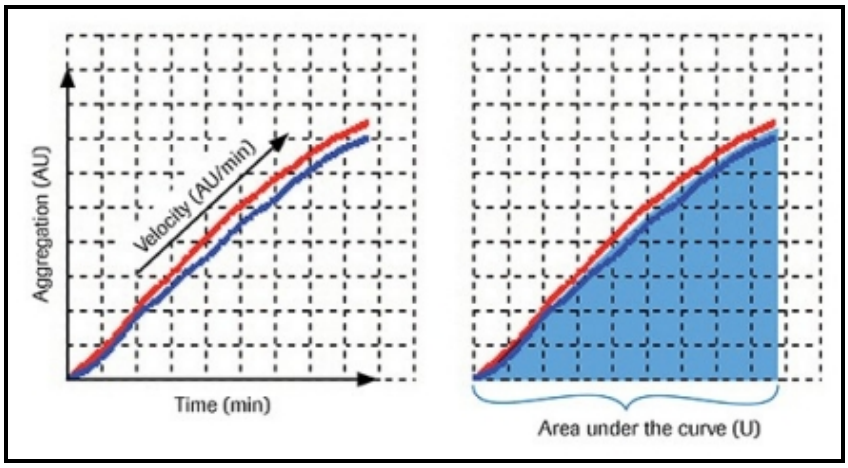
yüksektir, bunun nedeni olarak da optik agregometride kullanılan ADP'nin P_2Y_{12} dışında P_2Y_1 reseptörlerini de aktive edip daha fazla agregasyona neden olması kabul edilmektedir. Bu yöntem, düşük örnek hacmin yeterliliği, tam kanda çalışabilme ve direk hedefle (P_2Y_{12}) bağlantılı olma gibi avantajlara sahipken; örnek hazırlık, flow sitometri ihtiyacı ve deneyimli teknisyen gerekliliği gibi dezavantajlara da sahiptir (168). Vasodilatör ilişkili fosforilasyon tekniği ile klopidogrele trombosit yanıtı kötü olan hastalarda subakut stent trombozunun daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (169).

2.13.7. Multiplate analizörü

Trombosit aracılıklı adezyon ve agregasyonu elektriksel impedans yöntemiyle ölçen, hirudinli tam kanla çalışılan cihazdır. Cihaz, üzerinde birbirine paralel 5 adet kanal ve analiz yapılması için bilgisayar sisteminden oluşmaktadır. Trombin inhibitörlü tüpten kan mikropipetle alınır. Sistem üzerinde 4 metal elektrottan oluşan iki bağımsız sensör içerir. Her bir elektrodun çapı 0.3 mm, uzunluğu ise 3 mm'dir. Elektrodlar kan içeriği ve ilaçlarla okside olmasın diye ince gümüş tabakayla kaplanmıştır. Trombin inhibitöründen mikropipet yöntemiyle alınan 300 µl antikoagüle kan ve 300 µl salin pipetle karıştırılır. Üç dakika süren inkübasyondan sonra agonist (ADP, araşidonik asit, trombin ve kollajen) eklenir ve teste başlanır. Altı dakika sonra metal sensörlere trombositlerin bağlanma yeteneği ölçülür (62). Trombositlerin adezyon ve agregasyonu iki sensör arasındaki elektriksel direncin değişmesiyle değerlendirilir. Trombositlerin sensör yüzeylere adezyonuyla sensörler arasında değişen impedans (elektriksel direnç) agregasyon unit (AU) olarak adlandırılır ve zamana karşı değişimi monitör üzerinde yazılır. Elde edilen eğrinin altında kalan alan (area under the aggregation curve AUC) agregasyon cevabını kantifiye etmede birim değer olarak kullanılır (170). Şekil 2.8'de Multiplate agregometre cihazı ve Şekil 2.9'da agregometrede elektrotlarda zamana karşı impedans artışının grafiği (eğri altında kalan alan) gösterilmiştir (171).



Şekil 2.8. Multiplate impedans agregometre (171).



Şekil 2.9. Sensörlerde zamanla agregasyon artışının grafiği ve eğri altında kalan alan (171).

Trombosit fonksiyon testlerinin incelendiği bir çalışmada, farklı çalışmalara göre trombosit reaktivitesi için sınır değerler Şekil 2.10'da gösterilmiştir (172).

Test	Technique	Bench/ bedside	Studies	Observed cutoff value(s) for HPR	Consensus cutoff values[a]
LTA	Turbidimetric-based optical detection	Bench		ADP 5 µmol:	ADP 5 µmol: MPA > 46 %
			Breet et al. [18]	MPA > 42.9 %	
			Gurbel et al. [48]	MPA > 46 %	
				ADP 10 µmol:	
			Cuisset et al. [49]	MPA > 67 %	
			Frere et al. [50]	MPA > 70 %	
				ADP 20 µmol:	
			Gurbel et al. [48]	MPA > 59 %	
			Breet et al. [18]	MPA > 64.5 %	
VerifyNow®	Turbidimetric-based optical detection	Bedside	Campo et al. [51]	PRU ≥ 208	PRU ≥ 235–240
			Price et al. [52]	PRU ≥ 235	
			Breet et al. [18]	PRU ≥ 236	
			Mangiacapra et al. [53]	PRU ≥ 239	
			Patti et al. [54], Marcucci et al. [55]	PRU ≥ 240	
			Suh et al. [56]	PRU ≥ 252.5	
Multiplate®	Multiple electrode aggregometry	Bedside	Sibbing et al. [57]	AU•min ≥ 468	AU•min ≥ 468
VASP	Flow cytometric analysis of VASP-P	Bench	Blindt et al. [58]	PRI > 48 %	PRI > 50 %
			Bonello et al. [59]	PRI > 50 %	
			Frere et al. [50]	PRI > 53 %	

Şekil 2.10. Çeşitli çalışmalarda trombosit fonksiyon testlerine göre trombosit reaktivitesi için sınır değerler, PRU: trombosit reaktivitesi birimi (172).

2.14. Tedavi Sonrası Artmış Trombosit Reaktivitesinin -Klopidogrel Cevapsızlığının- İstenmeyen Klinik Olaylarla İlişkisi

Perkütan koroner girişim sonrası artmış trombosit reaktivitesi istenmeyen iskemik olaylarla ilişkilidir. Bu ilişkiyi gösteren ilk çalışmada elektif stent işlemi uygulanan ve ilk 6 ayında tekrarlayan iskemik olay geçiren hastalardaki ikili antitrombosit tedaviye rağmen, ADP aracılıklı aggregasyonda artış, iskemik olay geçirenlerde yüksek saptanmıştır (173). Benzer şekilde tedavi sonrası yüksek trombosit reaktivitesi gösteren hastalarda miyonekroz ve inflamasyon belirteçleri daha fazla saptanmıştır (174).

Trombosit fonksiyon testleri ile saptanan tek problem trombosit inhibisyonundaki yetersizlik değildir. Bazı hastalarda ise standart antitrombotik tedaviye rağmen meydana gelen aşırı inhibisyon kanama riskini de beraberinde getirmektedir (175). Eğer major kanama gerçekleştiyse, tekrar gelişme ihtimali yüksekse trombosit fonksiyon testlerini sonuçlarına göre P_2Y_{12} inhibitör tedavisi tekrar gözden geçirilmelidir. Antikoagülasyon için kesin endikasyon varsa (AF,

protez kapak..) klopidogrel standart dozda kullanılmalı, prasugrel veya tikagrelora geçilmemelidir (176).

Campo ve arkadaşları trombosit reaktivitesini VerifyNow yöntemi ile PKG öncesi, PKG sonrası 1. ve 6. aylarda incelemişlerdir. ST segment yükselmeli MI ve PKG sonrası istenmeyen kardiyak olaylar gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Trombosit reaktivite biriminin (PRU) genetik polimorfizm ve klinik olaylarla arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Trombosit reaktivitesi en fazla PKG öncesi saptanmıştır. Takipte hastaların klopidogrele verdiği yanıtın azalabileceği, genetik varyasyonların bunu %18 etkilediği saptanmıştır. Birinci aydaki PRU değerinin olumsuz iskemik ve kanama olaylarını öngörmede en güçlü belirleyici olduğu saptanmıştır (177).

Ayrıca prasugrele antitrombosit yanıtın değerlendirildiği bir çalışmada PKG yapılan akut koroner sendrom hastaları 1 yıl iskemik olaylar ve kanama olayları açısından takip edilmiştir. Trombosit reaktivitesi VASP yöntemiyle 60 mg prasugrel yüklemesi sonrası çalışılmıştır. Trombosit reaktivite indeksi %53'ten büyük olanlarda iskemik olaylar sık gözlenirken, %62'den az olanlarda kanama ile ilişkili komplikasyonlar daha sık gözlenmiştir (178).

Aspirin, klopidogrel ve GpIIb/IIIa antagonistlerinin etkinliklerinin değerlendirildiği ADAPT-DES çalışmasının sonuçlarına göre hangi yöntemle bakılırsa bakılsın yüksek trombosit reaktivitesi istenmeyen kardiyak olayları ve daha az major kanamalarla ilişkili saptanmıştır. Ancak yüksek trombosit reaktivitesinin mortalitenin göstergesi olarak algılanmaması gerektiği vurgulanmıştır (179).

Trombosit reaktivitesinin zamansal değişkenliği ve olumsuz kardiyak olaylarla ilişkisinin incelendiği GRAVITAS çalışmasında 600 mg yükleme sonrası 150 mg idame ve 75 mg idame klopidogrel tedavisi alan hastalar incelenmiştir. Altı aylık takipte primer sonlanım noktası açısından 2 grup arasında da fark izlenmemiştir. Nedeni çalışma hastalarının düşük riskli olması, 150 mg/gün klopidogrelin bile yüksek trombosit reaktivitesinin üstesinden gelmede yetersiz olmasına bağlanmıştır. Bu çalışmanın post hoc analizinde ise klopidogrel ile sağlanan antirombotik yanıtın 208 PRU'dan küçük olmasının 60 günlük ve 6 aylık olaysız sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmış (180).

Perkütan koroner girişim sonrası trombosit fonksiyon testlerinden elde edilen sonuçlara göre tedavi stratejisinin değiştirildiği ve değiştirilmeden klasik antitrombosit tedavi alan hastaların olumsuz kardiyak olaylar açısından incelendiği MADONNA çalışmasında, trombosit reaktivitesi Multiplate impedans agregometrede değerlendirilmiştir. Trombosit reaktivitesi yüksek olanlara tekrar 150 mg klopidogrel yükleme dozu verilmiş veya 10 mg prasugrel ile idamesi yapılmıştır. Tedavi değişikliği yapılan grupta stent trombozu ve akut koroner sendrom daha az gözlenirken, kardiyak nedenli ölüm ve major kanama her 2 grupta da benzer saptanmıştır. Bu çalışmada trombosit fonksiyon testlerinden elde edilen sonuçlara göre antitrombotik tedavinin bireyselleştirilmesi, standart tedaviye eşit güvenilirlikte daha iyi klinik olaylarla sonlanmıştır (181).

Klasik antitrombositik tedavi rejimiyle trombosit fonksiyonlarının farklı bir yöntemden elde edilen sonuçlarına göre tedavi stratejisinin değiştirilerek klinik yanıtın incelendiği ARCTIC çalışmasında, trombosit fonksiyonları Verify Now yöntemi ile PKG öncesi, PKG'den 2-4 hafta sonra olmak üzere 2 kez değerlendirilmiştir. Trombosit reaktivitesi yüksek olan gruba girişim sonrası 150 mg klopidogrel veya 10 mg prasugrel verilmiştir. İki ve dört hafta arasında değişen süre sonunda bakılan trombosit reaktivitesi 2 grupta da az saptanmıştır. Sonra her iki grubun tedavisi sadece 75 mg klopidogrel idame tedavisi olarak düzenlenmiştir. Bir yıllık takipte primer sonlanım noktası açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Perkütan koroner girişim öncesi saptanan %34'lük trombosit reaktivitesinin 2-4. haftada %15 olduğu saptanmıştır (182).

Yüksek trombosit reaktivitesi saptanan hastalarda tedavi stratejisi aterotrombotik olay riskine göre belirlenmektedir. Düşük trombosit reaktivitesi saptanan hastalarda da kanama riski gözardı edilmemelidir. Kanama ve iskemik olay riskini belirleyecek şekilde tedavi penceresi oluşturulmalıdır.

3. ÇALIŞMA METODU

Bu çalışma akut koroner sendrom hastalarında klopidogrel direnci ve trombosit reaktivitesinin zamansal değişkenliğini ve kısa dönem prognoza etkisini değerlendirmek için yapılmış olan tek merkezli, prospektif, kesitsel ve karşılaştırmalı bir çalışmadır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji ve Klinik Biyokimya Bölümleri'nde ortaklaşa yürütüldü.

Çalışmanın bütçesi Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından karşılandı (Proje no: 2013.04.0103.006).

4. ÇALIŞMANIN PROTOKOLÜ

Çalışmaya Haziran 2013 ve Mart 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne akut koroner sendrom tanısı ile kabul edilen ve bilgilendirildikten sonra onamı alınan 90 hasta alındı.

Akut koroner sendrom tanısı ile kliniğimize yatan hastaların klinik özellikleri olan hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, ailede kardiyak olay öyküsü, sigara içiciliği sorgulandı ve kaydedildi. Hastaların rutin hemogram parametreleri, troponin T, LDL, HDL, trigliserit, açlık kan şekeri, hemoglobin A_1C, BUN, kreatinin, AST, ALT seviyeleri de kaydedildi. Hastalara standart olarak 300 mg klopidogrel yüklemesi yapıldı. Perkütan koroner girişim yapılanlarda ise klopidogrel yükleme dozu 600 mg'a çıkarıldı. Tüm hastalara taburculukta 75 mg /gün klopidogrel verildi ve kontrendikasyon yoksa en az 1 yıl kullanmaları önerildi.

Hastalardan klopidogrelin yükleme dozunu takiben 24 saat içinde sitratlı hemogram tüpüne ve hirudinli tüpe kan örnekleri alınarak bu örnekler en geç 30 dakika içinde biyokimya laboratuvarına götürüldü. Klopidogrel direnci, hirudinli tüpte Multiplate impedans agregometre cihazıyla değerlendirildi. İndükatör olarak 0.2 mM/lt ADP kullanıldı. Agregometre cihazında, elektrotlarda trombositlerin zamana karşı agregasyonunun neden olduğu impedans artışı arbitrary birimine (AU) çevrildi ve bu değer dolaylı olarak eğri altında kalan alan (AUC) olarak grafiklere yansıdı. AUC $\geq$ 460 AU olan hastalar klopidogrele 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= 8.58 fl + 0.75 SS→ 9.33 fl kestirim değeri). Hastalar 1 aylık süre içinde klinik birleşik son noktalar açısından izlendi. Hastaların 1. ay kontrollerinde de kan örnekleri alınarak MPV ve klopidogrel direnci aynı yöntemlerle değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar AKS tanısıyla kabul esnasında elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı.

Hariç edilme kriterleri

Hastanın;

- Yükleme dozu almaması,
- 24 saatten önce taburcu olması veya ex olması,
- Önceden düzenli heparin, varfarin, tiklopidin veya antiinflamatuvar ilaç kullanımı,
- Aktif malignite, kanama varlığı veya kanama diyatezi öyküsü olması,
- Antiagregan tedavinin kontrendike olması,
- İlaçları tolere edememesi,
- Tedaviye uyumsuzluk,

Dahil edilme kriterleri

Yukarıda belirtilen kriterleri taşımayan 18 (on sekiz) ve 80 (seksen) yaş arası tüm akut koroner sendrom hastaları.

Klinik takip

Klopidogrel 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.

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

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. Bazal ve 1. aydaki ölçümlerin uyumu Bland-Altmann analizi ile değerlendirildi.

6. BULGULAR

Dahil edilme kriterlerini taşıyan 90 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 57.4±10.2 idi. Hastaların %83.3'ü erkekti. Risk faktörleri açısından incelendiğinde hipertansiyon %49, sigara %42, DM %36.7, aile öyküsü %24.4, hiperlipidemi %23.3 sıklıkta saptandı. Akut koroner sendrom tipi açısından incelendiğinde ise hastaların 48'inde (%53.3) ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, 27'sinde (%30) NSTE MI ve 15'inde (%16.7) USAP saptandı. Hastaların klinik özellikleri ve yüzde olarak AKS tipleri Tablo 6.1'de gösterilmiştir.

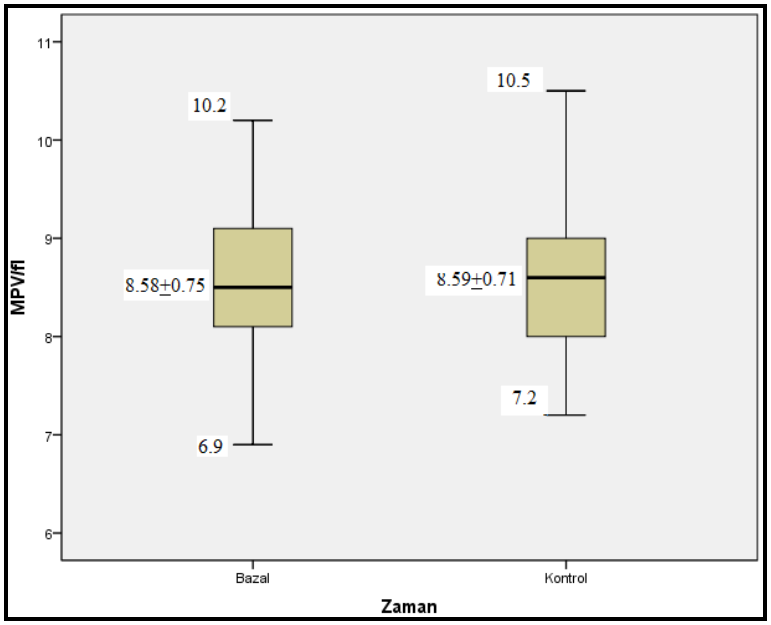
Tablo 6.1. Hastaların klinik özellikleri ve yüzde olarak sıklığı.

Hastaların klinik özellikleri	Hasta sayısı	Yüzde olarak sıklığı
Erkek	75	%83.3
Kadın	15	%16.7
Önceden KAH varlığı	21	%23
DM	33	%36.7
HT	44	%49
HPL	21	%23.3
Sigara	38	%42
Aile öyküsü	22	%24.4
Önceden SVO varlığı	2	%2.2
Önceden PAH varlığı	1	%1.1
AKS tipi: USAP	15	%16.7
NSTE MI	27	%30
STE MI	48	%53.3

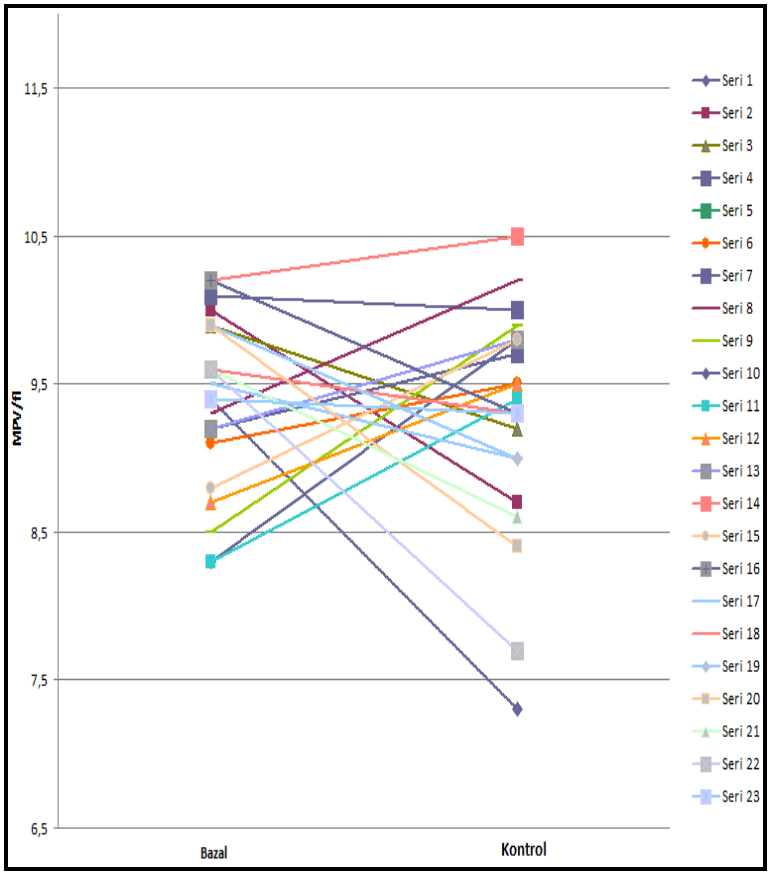
Tüm hastalara KAG yapıldı, 5 hastaya revaskülarizasyon yapılmazken 85'ine PKG yapıldı (%94.4). Takipte toplamda 3 hastaya KABG (%3.3), 9 hastaya elektif olarak diğer damar lezyonlarına PKG (%10) planlandı.

Ortalama trombosit hacim değerleri (MPV) ilk başvuru sırasında 6.9-10.2 fl arasında değişirken ortalaması 8.58±0.75 fl saptandı. Birinci ay kontrolde ise MPV değerleri 7.2-10.5 fl arasında değişirken, ortalaması 8.59±0.71 fl saptandı. Ortalama trombosit hacmi için en düşük, en yüksek ve ortalama değerlerin bazalde ve 1. ay kontroldeki değişimi Grafik 6.1'de gösterilmiştir. Ortalama trombosit hacmi ortalamasında saptanan 0.01 fl'lik artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:0.89).

Ortalama trombosit hacmi için 9.33 fl sınır değeri baz alındığında MPV değerleri ilk başvuru esnasında 13 kişide (%52) yüksek saptanırken, 1. ay kontrolde ise 12 kişide yüksek (%48) saptandı (p:0.99). Bazalde MPV değerleri yüksek olan 13 hastanın 11'inin (%84.6) MPV değerlerinin 1.ay kontrolde normalize olduğu, 2'sinin (%15.4) MPV değerlerinin yüksek kalmaya devam ettiği saptandı. Bazalde MPV değerleri normal olan 10 (%12.9) hastanın ise 1. ay kontrolde MPV değerlerinde yükselme saptandı. Bu değişim Grafik 6.2'de gösterilmiştir.



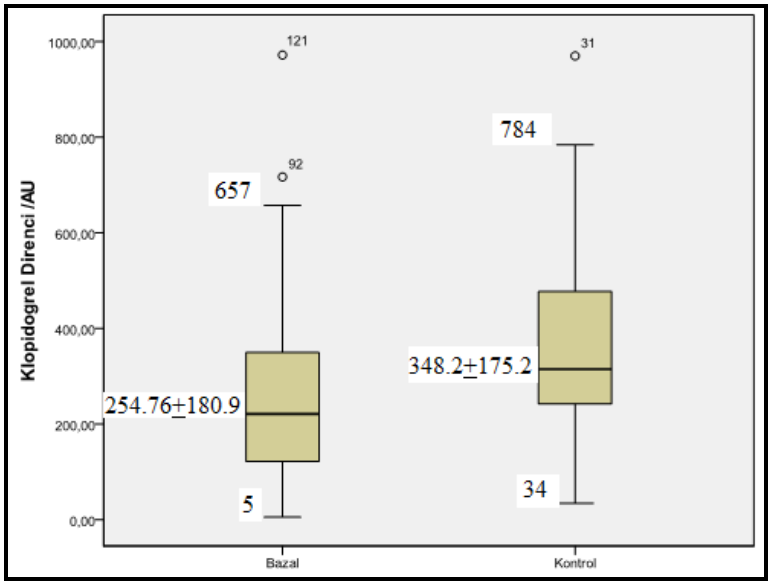
Grafik 6.1. Bazalde ve 1. ay kontrolde MPV değerleri için en düşük, en yüksek ve ortalama değerler.



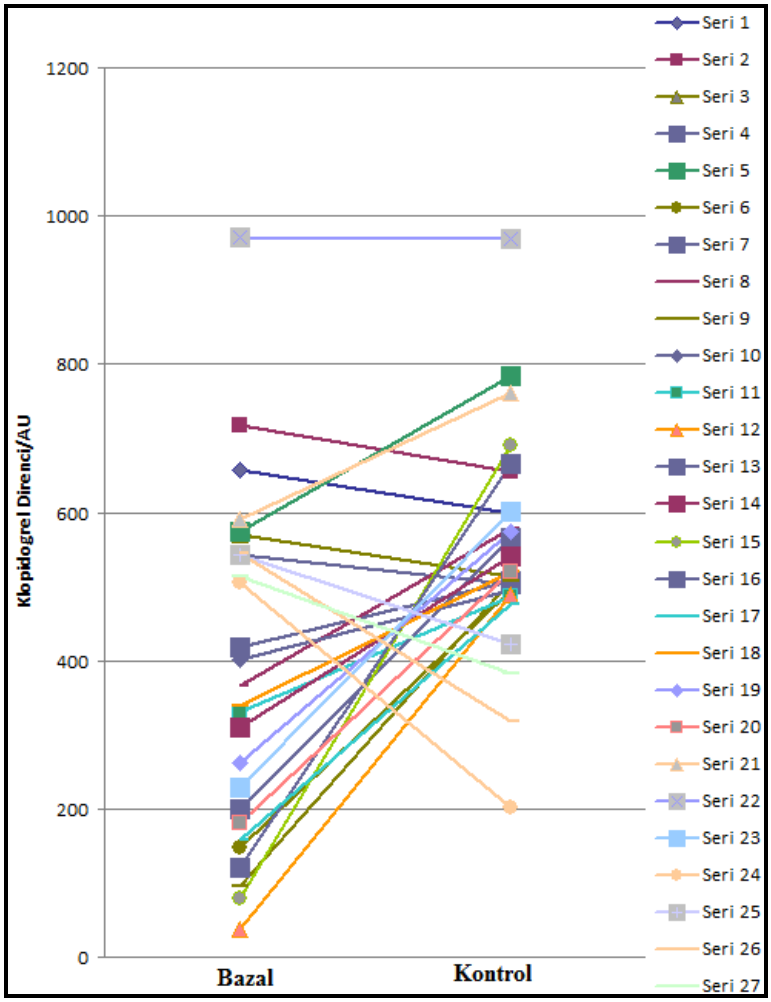
Grafik 6.2. Bazalde MPV değeri yüksek olan 13 hastanın 11'inde MPV değerlerinin 1.ay kontrolde normale gelişi ve bazalde MPV değerleri normal olan 10 hastanın 1.ay kontrolde MPV değerlerindeki yükselme.

Klopidogrel direnci için AU değerleri bazalde 5 ve 972 AU arasında değişirken ortalaması 254.76±180.9 AU saptandı. Birinci ayda ise klopidogrel direnci 34 ve 970 AU arasında değişirken ortalaması 348.2±175.2 AU saptandı. Bazalde 2 hasta, 1. ay kontrolde ise 1 hastanın klopidogrel direnci için AU değerlerinin %95'lik güven aralığının dışında yani potansiyel uç değerlerde olduğu saptandı. Ancak veriler incelendiğinde bu uç değerlerin de analizlere dahil edilmesine karar verildi. Klopidogrel direncinin 1. ay kontrollerdeki artışı istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0.0001). Klopidogrel direnci için en düşük, en yüksek ve ortalama AU değerleri Grafik 6.3'te gösterilmiştir.

Klopidogrele dirençli hasta sayısı ilk başvuru esnasında 11 iken 1. ay kontrolde bu sayının 23'e yükseldiği saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.012). Başlangıçta klopidogrele dirençli olan 11 hastanın 4'ünde (%36) 1.ay kontrolde klopidogrele direncin kaybolduğu, 7'sinin klopidogrele dirençli kalmaya devam ettiği saptandı. Birinci ay kontrolde de klopidogrele bazalde dirençli olmayıp sonradan dirençli hale gelen 16 (%20) hasta saptandı. Klopidogrele dirençli hasta sayısındaki zamansal değişim Grafik 6.4'te gösterilmiştir.



Grafik 6.3. Bazalde ve 1.ay kontrolde klopidogrel direnci için AU değerlerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri.



Grafik 6.4. Bazalde klopidogrele dirençli 11 hastanın 1. ay kontrolde 4'ünde klopidogrel direncinin kaybolması ve bazalde klopidogrel direnci olmayan 16 hastanın 1. ay kontrolde klopidogrele dirençli hale gelmesi.

Tüm hastalar klopidogrel direnci olup olmamasına ve MPV yüksek veya normal olmasına göre 4 alt gruba ayrıldı:

Grup 1: Klopidogrele direnç var, MPV normal

Grup 2: Klopidogrele direnç yok, MPV yüksek ($\geq$ 9.33 fl)

Grup 3: Klopidogrele direnç var ve MPV yüksek ($\geq$ 9.33 fl)

Grup 4: Klopidogrele direnç yok ve MPV normal

Her bir gruptaki hasta sayısı Tablo 6.2'de, bazalde ve 1. ay kontrol zamanındaki değerleri Tablo 6.3'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Alt gruplardaki hasta sayısı.

Gruplar	Bazal	1. ay kontrol
Grup 1	9	20
Grup 2	11	9
Grup 3	2	3
Grup 4	68	58

Tablo 6.3. Gruplar arası hasta sayısının bazalde ve 1. ay kontroldeki değişimi.

		1. ay kontrol				
		Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**Grup 4**	**Toplam**
Bazal	**Grup 1**	5	0	1	3	**9**
	Grup 2	3	1	0	7	**11**
	Grup 3	0	0	1	1	**2**
	Grup 4	12	8	1	47	**68**
	Toplam	**20**	**9**	**3**	**58**	**90**

Gruplardaki hasta sayısının bazalde ve 1 aylık takip sürecinin sonunda nasıl değiştiği, hangi hastanın hangi gruba geçtiği tablo 6.3'de gösterilmiştir.

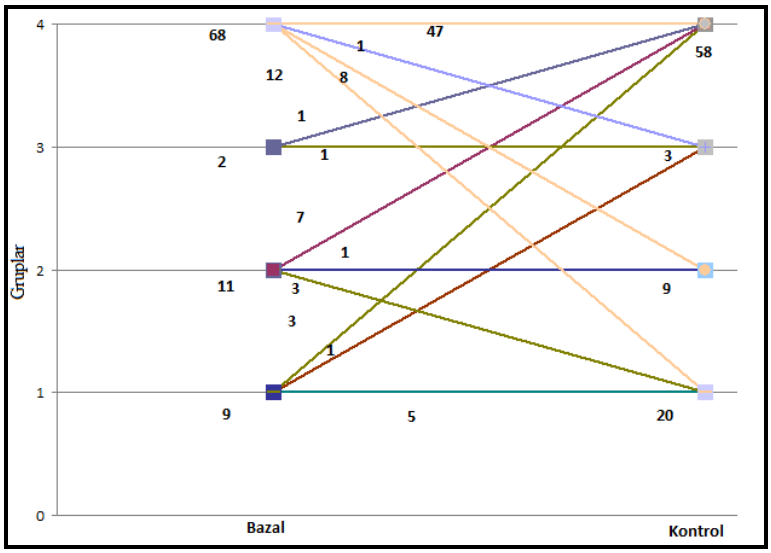
Klopidogrele dirençli olup MPV normal olan (grup 1) hasta sayısı bazalde 9 iken, 1. ay kontrolde ise 20 saptandı. Bazalde MPV seviyeleri normal ancak klopidogrele dirençli olan bu 9 hastanın 1. ay kontrolünde 5'inde bu özelliklerin korunduğu, 3'ünde ise klopidogrel direncinin kaybolduğu saptandı (%33.3). Bazalde klopidogrele dirençli olmayıp MPV normal olan 12 hastanın ise 1. ay kontrolde MPV değerleri normalken klopidogrele dirençli hale geldiği saptandı (%17.6).

Klopidogrele dirençli olmayıp MPV yüksek olan (grup 2) hasta sayısı bazalde 11 iken, birinci ay kontrolde 9 saptandı. Bazalde klopidogrel direnci olmayan ancak MPV yüksek olan bu 11 hastanın 7'sinin takipte MPV değerlerinin normalize olduğu (%63.6), 3'ünün ise MPV değerlerinin normalize olurken klopidogrele dirençli hale geldiği (27.2) saptandı. Birinci ay kontrolde ise klopidogrel direnci olmayıp MPV yüksek olan 9 hastanın 8'inin (%11.7) bazalde klopidogrel direnci yokken MPV değerlerinin normal olduğu saptandı.

Hem klopidogrele dirençli, hem MPV yüksek (grup 3) hasta sayısı bazalde 2 iken 1. ay kontrolde 3 olduğu saptandı. Bazalde hem klopidogrel direnci olup hem MPV yüksek olan bu 2 hastanın birinin 1. ay kontrolde de özelliklerinde değişiklik olmazken, diğerinde hem klopidogrel direncinin kaybolduğu ve hem MPV değerinin normale geldiği saptandı. Birinci ay kontrolde ise hem klopidogrel direnci olup hem MPV yüksek saptanan 3 hastadan 1'inin MPV değerinin bazalde normal olduğu, 1'inin bazalde hem klopidogrel direnci yokken hem MPV değeri normalken takipte klopidogrele dirençli ve MPV değerinin yükseldiği saptandı.

Klopidogrele dirençli olmayan ve MPV normal hastalardan oluşan dördüncü grupta ise hasta sayısı bazalde 68, birinci ay kontrolde 58 idi. Bazalde klopidogrel direnci olmayan ve MPV normal olan bu 68 hastanın 47'sinin (%69.1) bu özelliklerini 1. ay kontrolde de muhafaza ettiği, 12'sinde klopidogrel direnci geliştiği (%17.6), 8'inde MPV değerlerinin yükseldiği (%11.7), 1'inde (%1.47) ise hem klopidogrel direnci geliştiği hem de MPV değerlerinin yükseldiği saptandı.

Gruplar arası hasta sayısının zamansal değişimi Grafik 6.5'de gösterilmiştir.



Grafik 6.5. Gruplar arası hasta sayısının zamansal değişimi.

Klopidogrel direnci olan ve olmayan hastalardaki ortalama MPV değerleri bazalde ve 1. ay kontrolde incelendi. Elde edilen sonuçlar Tablo 7.4'de gösterilmiştir. Klopidogrele dirençli olan ve olmayan hastalardaki ortalama MPV değerlerindeki değişkenlik istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 6.4. Klopidogrel direnci olan ve olmayan hastalardaki ortalama MPV değerleri.

	KR(+)	KR(-)	P değeri
Bazal MPV ortalaması	8.62 fl	8.56 fl	0.62
1. ay kontrol MPV ortalaması	8.52 fl	8.62 fl	0.51

Çalışmanın subgrup analizinde ise 4 grupta, hem bazalde, hem de 1. ay kontrollerdeki ortalama MPV değerleri ve klopidogrel direnci için ortalama AU değerleri incelendi.

Sonuçlar Tablo 6.5 ve Tablo 6.6'da gösterilmiştir.

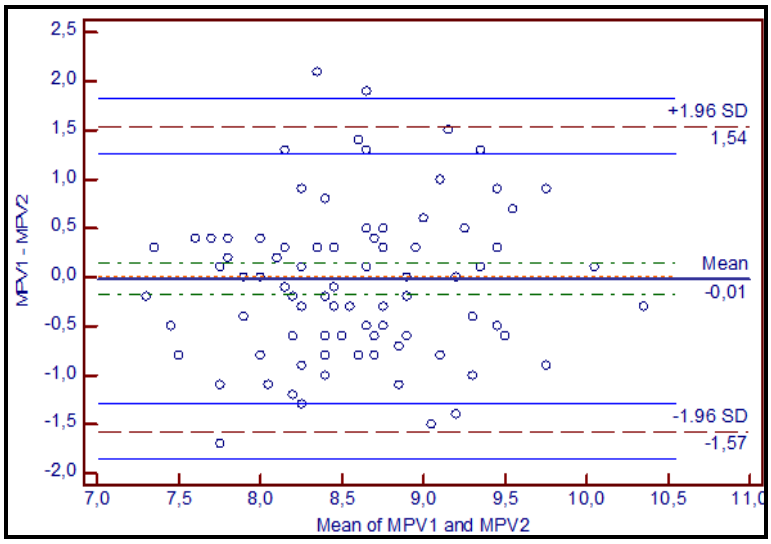
Tablo 6.5. Gruplardaki MPV ortalamasının bazal ve 1. ay kontrolde değişimi.

Gruplar	Bazal	1. ay kontrol
Grup 1	8.81 ± 0.57 fl	8.2 ± 0.59 fl
Grup 2	9.79 ± 0.26 fl	9.74 ±0.26 fl
Grup 3	9.8 ±0.56 fl	10 ± 0.4 fl
Grup 4	8.31 ±0.57 fl	8.47 ±0.53 fl

Tablo 6.6. Gruplardaki klopidogrel direnci için ortalama AU değerlerinin bazal ve 1. ay kontroldeki değişimi.

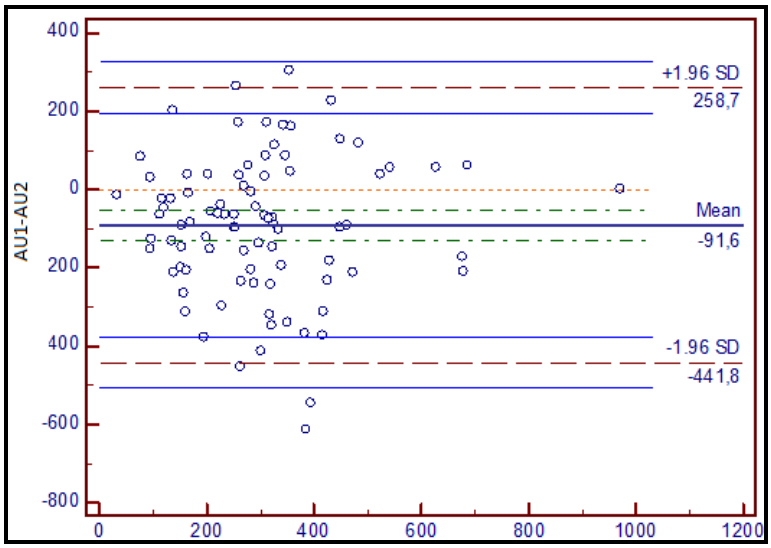
Gruplar	Bazal	1. ay kontrol
Grup 1	582 ± 65.5 AU	558.3 + 82.6 AU
Grup 2	212.3 ± 134.4 AU	232.2 ± 105.5 AU
Grup 3	742.5 ± 324.5 AU	777.67 ± 184.9 AU
Grup 4	201 ± 115.3 AU	271.5 ± 98 AU

Bazalde ve 1. ay kontrollerde çalışılan trombosit reaktivitesinin dolaylı göstergesi olan MPV ölçümlerinin uyumluluğu Bland Altmann yöntemi ile incelendi. Ortalama trombosit hacmi ölçümlerinin 1. ay kontrol ve bazaldeki değerlerinin farklarının ortalaması 0.014 fl olup -0.18-0.15 arasında (%95 GA) değiştiği izlendi. Sadece 3 (%3.3) hastanın MPV ölçümlerinin farkı %95'lik güven aralığının dışında kaldı. Sonuçta hem bazaldeki hem 1. ay kontroldeki MPV ölçümleri arasında %96.7 oranında uyum saptandı. Sonuçlar Grafik 6.6'da gösterilmiştir.



Grafik 6.6. MPV1:Bazal değerler, MPV2: 1.aydaki değerler.
BlandAltmann yöntemi ile MPV değerlerinin uyum analizi

Bazalde ve 1. ay kontrolde klopidogrel direnci için elde edilen AU değerlerinin uyumluluğu Bland-Altmann yöntemi ile incelendi. Agregometreden elde edilen AU değerlerinin bazalde ve 1. ay kontrolde farklarının ortalamasının -91.56 AU olduğu ve 129.64 ile -53.47 arasında (%95 GA) değiştiği izlendi. Sadece 5 hastanın (%5.5) ölçümleri arasındaki fark güven aralığının dışında kaldı. Sonuçta klopidogrel direnci için elde edilen bazal ve 1.ay kontrol AU değerleri arasında (AU1-AU2) %94.5 oranında uyum izlendi. Sonuçlar Grafik 6.7'de gösterilmiştir



Grafik 6.7. AU1:Bazal değerler AU2: 1.aydaki kontrol değerler.
Bland Altmann yöntemi ile klopidogrel için AU değerlerinin uyum analizi

Çalışmamızda klopidogrel direncinin değerlendirilmesinde agregometreden elde edilen değerlerden ≥ 460 AU değerler yüksek olarak kabul edildi. Buna dayanarak çalışmamızdaki klopidogrel direnci prevelansı %32.35 saptandı. Çalışma boyunca toplamda 27 farklı hasta 'klopidogrele dirençli', 63 farklı hasta 'klopidogrele dirençli olmayan' olarak tanımlandı. Klopidogrele dirençli hastalar kendi içinde aterosklerozun risk faktörleri açısından incelendi. Klopidogrele dirençli olan 27 hastanın 14'ünde (%52) diyabetes mellitus saptandı (p:0.5). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, örneklem hacmi geniş olsaydı anlamlı olabileceği düşünüldü. Klopidogrele dirençli hastaların 13'ünde hipertansiyon (%48) saptandı (p: 0.99). Klopidogrele dirençli hastaların 1'inde (%3.7) kronik böbrek yetmezliği saptanırken (p :0.99), 8'i (%29) hiperlipidemikti (p:0.35). Hastalar sigara içiciliği açısından incelendiğinde ise klopidogrele dirençli hastaların 9'u (%33.3) sigara içicisiydi (p 0.26).

Çalışmaya dahil edilen ve hiperlipidemi öyküsü olan hastaların 10 tanesi daha önceden statin tedavisi almaktaydı. Bu 10 hastanın bazal değerleri klopidogrel direnci açısından incelendiğinde 8'inde klopidogrele direnç yokken 2'sinde bazal ölçümlerde klopidogrel direnci saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p :0.35). Başlangıçta statin kullanmayan 80 hastanın ise klopidogrel direnci açısından ortalama AU değeri bazalde 251.08±170.34 AU saptandı. Tüm hastalara taburculukta statin mutlaka reçete edildi. Başlangıçta statin kullanmayan bu 80 hastanın 1. ay kontrolde ortalama AU değeri 344.3±167.8 AU saptandı ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.0001).

Çalışma süresi boyunca hastalar hastanede yattıkları süre ve taburculuk sonrası 1 aylık süre içinde takip edildi. Toplamda 4 hastada klinik olay gelişti. Olay sıklığı az olduğu için bu konuda ayrıca istatistiksel analiz yapılmadı.

- 1 hastada erken dönem stent trombozu gelişti. Takibinde SVO geçiren hasta kaybedildi. Bu hastanın stent trombozu geliştiği dönemde MPV değeri 8.6 fl, klopidogrel direnci için AU değeri 566 AU saptandı. Bazalde ise MPV 6.9 fl ve klopidogrel direnci 199 AU idi.
- 1 hasta dekompanse KKY ile kliniğimize yatırıldı. Dekompanse kalp yetmezliği ile yattığı dönemki MPV 9.8 fl iken, klopidogrel direnci için AU

değeri 144 AU idi. Bazal ölçümleri MPV için 8.3 fl ve klopidogrel direnci için 98 AU idi.

- 2 hasta AKS tanısı ile kliniğimize yatırıldı. İkisine de KAG yapıldı. Birine, ilk yatışında implante edilen stentinin içinde kritik darlık saptanması üzerine PTCA yapıldı. Bu hastanın AKS ile 2. yatışındaki MPV değeri 7.4 fl iken klopidogrel direnci için AU değeri 123 AU saptandı. Bazal MPV 7.8 fl, klopidogrel direnci için AU değeri 388 idi. Diğer hastanın ise ilk yatışında implante edilen stentinin içinden koroner anevrizma geliştiği saptandı ve hastaya KABG planlandı. Bu hastanın AKS ile 2. yatışındaki MPV değeri 7.4 fl iken, klopidogrel direnci için AU değeri 145 AU saptandı. Bazal MPV 7.2 fl, klopidogrel direnci için AU değeri 185 AU idi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde major ve minör kanama saptanmadı.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma, akut koroner sendromlarda ortalama trombosit hacminin ve klopidogrel direncinin zamansal değişkenliğini ve kısa dönem prognoza etkisini değerlendirmek için yapıldı. Çalışmamızda klopidogrel direnci prevelansı %32.35 saptandı. Ortalama trombosit hacmi ortalamasının bazalde ve 1. ay kontrollerde istatistiksel anlamlılık yaratmayacak şekilde değiştiği izlenirken, klopidogrel direnci için ortalama AU değerlerinin 1. ay kontrollerde daha fazla olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Aslında varlığı ve tanımı tartışmalı olmakla birlikte klopidogrel direnci laboratuvar direnci ve klinik direnç olmak üzere 2 başlık altında incelenebilir. Laboratuvar direnci klopidogrelin in vitro olarak yeterli antitrombosit etkinlik göstermemesidir. Klinik direnç ise klopidogrel kullanmakta iken tekrarlayan kardiyovasküler olayların görülmesi olarak tanımlanabilir. Klinik direnç klinik kullanım endikasyonları, doz, tedaviye başlama zamanı ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği test yöntemine göre %4-30 arasında değişmektedir. Klopidogrel direncinin bu yadsınamayacak prevelansı ve olumsuz kardiyak olaylarla ilişkisi düşünüldüğünde, klopidogrel direnci saptanan hastaların önceden belirlenmesi önemli hale gelmektedir. Buradaki önemli problemlerden bir tanesi klopidogrele yanıtsızlığı belirlemede standardize edilmiş bir yöntem ve belirli sınır değerlerin olmamasıdır. Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda olumsuz kardiyak olayların incelendiği ve trombosit fonksiyon testlerinin kendi içinde karşılaştırıldığı bir çalışmada LTA, PFA ve VerifyNow yöntemleri ile elde edilen sonuçların olumsuz kardiyak olaylarla daha çok korelasyon gösterdiği saptanmıştır (183). Ayrıca en son 25.'si düzenlenen Ulusal Biyokimya Kongresi'nde de ışık transmisyon agregometrenin (LTA) trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart olduğu belirtilmiştir (62). Işık transmisyon agregometre zaman alıcı olması, uzman kişi ve fazla örnek hacim gerektirmesinden dolayı az tercih edilmektedir. Biz çalışmamızda klopidogrel direncini Multiplate agregometrede değerlendirdik. Multiplate agregometrede kan örneğinin değerlendirilmesi için santrifüj gerekmediğinden kısa sürede sonuç elde edilebilir. Beş kanal ve her kanalda 2 elektrot olması duyarlılığı arttırır (171). Aynı anda birden fazla örnek çalışılabilir

olması; ADP, araşidonik asit, kollajen gibi farklı indükatörlerin de kullanılabilir olması; farklı antitrombosit ilaçlara direncin değerlendirilebilir olması diğer avantajlarıdır (184).

Büyük trombositler küçük trombositlere göre metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir. Bunun nedeni de daha fazla protrombotik materyal içermeleri, yüzeylerinde daha fazla glikoprotin IIb/IIIa reseptörü ihtiva etmeleridir (185). Altıbinin üzerinde hastanın dahil edildiği, 24 çalışmanın incelendiği bir meta analizde yüksek MPV seviyelerinin olumsuz kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (186). Huczek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ikili antitrombosit tedavi altında saptanan rezidüel trombosit reaktivitesinin MPV büyüklüğü ile ilişkili olduğu ve bunun olumsuz kardiyovasküler olaylarla korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu çalışmada klopidogrel ve aspirin direncini öngörmede MPV için sınır bir değer kullanılmamış, aradaki ilişki korelasyon analizine dayandırılmıştır (187).

Bizim çalışmamızda ise yüksek MPV değerleri, klopidogrel direnci ve klinik olaylar arasında bir ilişki saptanmadı. Bazalde ve 1 aylık takip süreci sonunda ortalama MPV değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ancak bazalde MPV değerleri yüksek olan 13 hastanın 11'inin (%84.6) takipte MPV değerlerinin normalize olduğu görüldü. Ayrıca subgrup analizde de MPV değerlerinde kayda değer değişiklikler izlendi. Bazalde klopidogrel direnci olmayıp MPV yüksek olan 11 hastanın 7'sinin (%63.6) takipte MPV değerlerinin normalize olduğu saptandı. Ayrıca bazalde hem klopidogrel direnci olmayıp, hem MPV normal olan 68 hastanın 47'sinin (%69.1) takipte de bu özelliklerini koruduğu saptandı.

Hastalar klopidogrel direnci açısından değerlendirildiğinde ise bazalde klopidogrele dirençli hasta sayısının 11 iken takipte 23'e yükselmesi istatistiksel olarak anlamı idi (p:0.012). Başlangıçta klopidogrele dirençli olan 11 hastanın 4'ünde (%36) takipte klopidogrel direncinin kaybolduğu, 7'sinin (%64) klopidogrele dirençli kalmaya devam ettiği saptandı. Bazalde ise klopidogrele dirençli olmayan 16 hastanın (%20) takipte klopidogrele dirençli hale geldiği saptandı. Subgrup analizde ise klopidogrele dirençli olup MPV normal olan 9 hastanın 3'ünde (%33.3) takipte klopidogrel direncinin ortadan kalktığı saptandı. Ayrıca, her 2 zamanda da MPV

değerleri normalken bazalde klopidogrel direnci olmayan 68 hastanın 12'sinin (%17.6) takipte klopidogrele dirençli hale geldiği saptandı.

Çalışmamızda klopidogrel direnci ve MPV değerleri arasında uyum saptanmasa da klopidogrel direnci için AU değerlerinin ve MPV değerlerinin kendi içinde uyumlu olduğu izlendi. Ortalama trombosit hacmi değerlerinin bazalde ve 1.ay kontroldeki değerlerinin farkları arasında Bland-Altmann analizi ile %96.7 uyum saptanırken ve bu oran klopidogrel direnci için %94.5 idi. Bu yüksek oranlar istatistiksel olarak anlamlı gibi gözükse de klopidogrel direnci için AU değerlerinde ölçüm zamanları arasında saptanan yaklaşık 91'lik fark 460 AU kestirim değerinin yaklaşık %20'siydi. Bu da önemli bir hasta sayısına denk gelmekte ve klinik olarak uyum problemi olabileceğini göstermektedir. Klopidogrele dirençli gruplar arasında geçiş yapan yüksek hasta sayısı da bunu desteklemektedir.

Yakın dönemde Uzel ve arkadaşları tarafından yapılan yerel bir çalışmada ise akut koroner sendrom hastalarında başvuru anındaki MPV değerleri ve klopidogrel direnci arasındaki ilişki incelenmiştir. Ortalama trombosit hacmi için 8.3 fl, Multiplate impedans agregometrede klopidogrel direnci için >500 AU sınır değer olarak alındığında klopidogrel direnci saptanan hastalarda MPV değerlerinin, klopidogrel direnci olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p:0.001) (188). Bu çalışmada MPV ve klopidogrel direnci sadece akut koroner sendrom ile başvuru anında değerlendirilmiştir. Bu parametrelerin zamansal değişimi ve olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkisi ise incelenmemiştir.

Bizim çalışmamızda ise klopidogrel direnci olan ve olmayan hastaların hem bazal hem 1. ay kontrollerinde MPV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Klopidogrel direnci için AU değerlerinin ve MPV değerlerinin 1 aylık takip süreci sonunda absolü değer olarak tutarlı olduğu halde özellikle klopidogrele dirençli hasta sayısında önemli bir artış saptandı. Ayrıca klopidogrele dirençli hastalardaki ortalama MPV değerleri incelendiğinde ise arada anlamlı fark saptanmadı. Bazalde ortalama trombosit hacmi yüksek olan 13 hastanın 2'si klopidogrele dirençliyken takipte MPV değerleri yüksek olan 12 hastanın 2'si klopidogrele dirençliydi. Buradan çıkarılacak sonuç takipte klopidogrel direnci gelişiminde trombosit reaktivitesinin rolünün zayıf olduğudur. Klopidogrel direnci gelişiminde sorumlu olan diğer mekanizmalar burada ön plana geçmiş olabilir.

Bizim çalışmamızla benzer bir çalışma olan, Campo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise trombosit reaktivitesi VerifyNow yöntemi ile PKG öncesi, PKG sonrası 1. ve 6. aylarda incelenmiştir. Trombosit reaktivite biriminin (PRU) genetik polimorfizm (CYP2C19, CYP3A5 ve ABCB1) ve klinik olaylar arasındaki ilişkisi de incelenmiştir. Trombosit reaktivitesi en fazla PKG öncesi saptanmıştır. Takipte hastaların klopidogrele verdiği yanıtın artabileceği, genetik varyasyonlarınsa bunu %18 etkilediği saptanmıştır. Birinci aydaki PRU değerinin PKG öncesi değere göre daha az olduğu, ayrıca olumsuz iskemik ve kanama olaylarını öngörmede en güçlü belirleyici olduğu saptanmıştır (177). Bizim çalışmamızda ise klopidogrel direnci için ortalama AU değerlerinin bazalde 254.76 AU iken 1 aylık takip süreci sonunda 348.2'ye yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0.0001). Campo ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada STEMI ve PKG sonrası istenmeyen kardiyak olaylar gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştı oysa bizim çalışmamızın büyük çoğunluğunu STEMI hastaları oluşturdu. Ayrıca biz çalışmamızda hastalarımızın olumsuz kardiyak olaylarla hastane yatışları esnasında klopidogrel direnci ve MPV'nin nasıl değiştiğini de inceledik. Ancak örnek hacim az olduğu için elde edilen sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Perkütan koroner girişim sonrası trombosit fonksiyon testlerinden elde edilen sonuçlara göre tedavi stratejisinin değiştirildiği ve değiştirilmeden klasik antitrombosit tedavi alan hastaların olumsuz kardiyak olaylar açısından incelendiği MADONNA çalışmasında trombosit reaktivitesi Multiplate impedans agregometre ile değerlendirilmiştir. Trombosit reaktivite ünitesi (PRU) yüksek olanlara tekrar 150 mg klopidogrel yükleme dozu verilmiş veya 10 mg prasugrel ile idamesi yapılmıştır. Tedavi değişikliği yapılan grupta stent trombozu ve akut koroner sendrom daha az gözlenirken, kardiyak nedenli ölüm ve major kanamalar her 2 grupta da benzer saptanmıştır. Bu çalışmada trombosit fonksiyon testlerinden elde edilen sonuçlara göre antitrombotik tedavi bireyselleştirilmiş, standart tedaviye eşit güvenilirlikte daha iyi klinik olaylarla sonlanmıştır (181).

Çalışmamızda klopidogrel direnci prevelansı (%32.35) diğer çalışmalarla benzer saptandı (188). Klopidogrel direnci saptanan hastalar kendi içinde incelendiğinde %52'sinde diyabetes mellitus saptandı (p:0.5). Bunun olası açıklaması diyabette artmış immatür trombosit sayısının klopidogrele yanıtsızlıkla

ilişkili olabileceğidir. Eğer örnek hacim fazla olsaydı bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca sigara içen hastalarda klopidogrel direnci prevelansı %33.3 saptandı. Başka bir deyişle sigara içmeyenlerde klopidogrel direnci daha fazla (%66.7) saptandı. Bunun nedeni sigaradaki nikotin ve aromatik hidrokarbonların CYP450 enzimini indüklemesi ve sonuçta klopidogrelin aktif metabolitinin seviyesini arttırması olabilir (189).

Çalışmamızın başlangıcında 10 hasta statin kullanmaktaydı. Taburculukta ise her hastaya statin (atorvastatin veya rosuvastatin) mutlaka reçete edildi ve 1. ay kontrolde statini düzenli kullandıkları doğrulandı. Başlangıçta statin kullanmayan 80 hasta klopidogrel direnci açısından incelendiğinde ortalama AU değeri bazalde 251.08±170.34 iken 1. ay kontrolde ortalama AU değeri 344.3±167.8 saptandı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.0001). Bunun nedeni CYP3A4 enziminin statinler tarafından inhibisyonu neticesinde klopidogrelin aktif metaboline çevrilememesi olabilir. Yapılan bir çalışmada statinlerin doz bağımlı olarak klopidogrelin antitrombosit etkinliğini azalttığı anlamlı olarak gösterilse de, büyük ölçekli çalışmalarda bu sonuç doğrulanmamıştır (190). "Statinlerle elde edilen bu sonuçların farklı olmasının nedenleri trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede farklı yöntemlerin kullanılması, statin tedavisi öncesi trombosit fonksiyonlarının bilinmemesi, çalışmalarda farklı statinlerin farklı dozlarda kullanılması ve örnek hacimlerin küçük olması olabilir" (126).

Sonuç olarak; kardiyovasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi, oluşabilecek klinik sonuçların öngörülmesi ve antitrombosit ajanların etkinliğinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır**.** Ancak trombosit fonksiyon testlerinin kullanılması ESC kılavuzlarında IIb endikasyonla önerilmektedir. Başka bir deyişle rutin kullanılması önerilmemektedir. Eğer trombosit fonksiyon testlerinden elde edilen sonuçlar P_2Y_{12} inhibitörü tedavi stratejisini değiştirecekse beklenmeyen stent trombozunda, stent trombozu riski fazlaysa (önceki stent tromboze olduysa, işlem karmaşıksa), açık kalan son damar lezyonunda veya korunmasız ana koroner arter lezyonunda trombosit fonksiyon testlerinin çalışılması önerilmektedir (176). Yine de bu kanıt düzeyi zayıf bir öneridir ve bunun önemli bir nedeni klopidogrel direncini ölçme yöntemine ilişkin farklı metodlar olması ve klopidogrel direncinin zaman içinde değişmesi olabilir.

8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda amacımız trombosit reaktivitesinin dolaylı bir belirteci olan MPV değerlerinin ve klopidogrel direnci için AU değerlerinin AKS sonrası 1. aydaki değişkenliğini saptamak ve olumsuz klinik olaylarla ilişkisini kurabilmekti. Ancak MPV ve klopidogrel direnci için klinik olayları öngörmede net sınır değerler olmadığından belirtilen değerler çalışmadan çalışmaya, yöntemden yönteme değişken olabilmektedir. Eğer örnek hacmimiz daha fazla olsaydı istatistiksel anlamlılığa ulaşan sonuçlara ulaşabilirdik. Ancak etik kurul onayının gecikmesi nedeniyle süre kısıtlılığı gelişen tez projemizde hedeflenen hasta sayısı ve takip süresine ulaşılamadı. Ayrıca maddi kısıtlılıklardan dolayı MPV ve klopidogrel direnci daha sonraki dönemlerde de değerlendirilemedi (örneğin 6-12. ay gibi uzun dönemdeki değişikliklerin varlığı incelenebilirdi). Ayrıca genetik analiz yapılsaydı klopidogrel direnci saptanan grupta varsa genetik varyasyon ve dirençle ilgisi gösterilebilirdi.

9. ÖZET

Akut Koroner Sendromlarda Klopidogrel Direnci ve Trombosit Reaktivitesinin Zamansal Değişkenliği ve Kısa Dönem Prognoza Etkisi

Amaç: Antitrombotik tedavi hedeflerinden biri de trombositlerdeki adenozin difosfat reseptörü olan P_2Y_{12} reseptörünün inhibisyonudur. Klopidogrel bir P_2Y_{12} reseptör inhibitörüdür. Yapılan birçok çalışmada akut koroner sendromlarda klopidogrelin aspirinle kombine kullanımının tekrarlayan kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir.Ancak tedavi altında iskemik olayların gözlenmesi ki bu klopidogrel direnci olarak nitelendirilir ciddi bir sorun yaratmaktadır. Klopidogrele direnç zamanla azalabilir veya tedavi stratejilerinde değişiklikle daha fazla trombosit inhibisyonu sağlayarak klopidogrel direncinin üstesinden gelinebilir. Ancak klopidogrel direncinin zamansal değişkenliği henüz tamamen çözülememiştir. Akut koroner sendrom gelişiminde bir diğer önemli nokta aktive trombositlerdir. Aktive trombositler daha büyüktür, granüllerinden prokoagülan madde salgılayarak trombusa eğilimi arttırırlar. Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit reaktivitesinin bir göstergesidir. Yapılan birçok çalışmada MPV büyüklüğü iskemik olaylarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada akut koroner sendromlarda klopidogrel direnci ve trombosit reaktivitesinin zamansal değişkenliği ve kısa dönem prognoza etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamız tek merkezli, kesitsel, prospektif, kohort çalışması olarak dizayn edildi. Akut koroner sendrom tanısı ile kliniğimize yatırılan ve dahil edilme kriterlerini taşıyan 90 hasta çalışmaya alındı. Klopidogrel direncini ve MPV değerlendirmek için kan örnekleri klopidogrel yüklemesinden 24 saat sonra alındı. Bir aylık takip süresinin sonunda kan örnekleri aynı yöntemlerle tekrar çalışıldı. Elde edilen sonuçlar bazal ve kontrol değerleri olarak gruplandırıldı ve karşılaştırıldı. Adenozin difosfat ile indüklenen trombosit agregasyonu Multiplate agregometrede arbitrary birimi (AU) olarak değerlendirildi ve klopidogrel direncini değerlendirmede 460 AU kestirim değeri olarak alındı. Ortalama trombosit hacim yüksekliğini tanımlamada ise ortalamanın 1 standart sapma fazlası değer olan 9.3 fl ve üzeri

değerler yüksek olarak kabul edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk testi ile, ortalamaların farkı Student t testi ve Mann-Whitney U testi ile, kategorik veriler ki kare anlamlılık testi ile incelendi. Bazal ve 1. ay ölçümleri arasındaki uyum Bland-Altmann yöntemi ile incelendi. P değeri 0.05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 57.4 iken ve çoğunluğunu (%83.3) erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Akut koroner sendrom tiplerinden prevelansı en fazla olan STE MI (%53.3) saptandı. Bazalde MPV ortalaması 8.58±0.75 fl iken takipte 8.59±0.71 fl saptandı ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p: 0.89). Klopidogrel direncini değerlendirmede agregometreden elde edilen AU değerlerinin ortalaması bazalde 274.76±180.9 AU iken 1. ay kontrolde 348.2±175.27 AU saptandı. Klopidogrel direncindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0.0001). Bazalde MPV yüksek olan hasta sayısı 13 iken takipte bu sayı 12 idi. Bazalde MPV değerleri yüksek olan bu 13 hastanın 11'nde (%84.6) takipte MPV değerlerinin normalize olduğu saptandı. Ayrıca bazalde klopidogrele dirençli hasta sayısı 11 iken, takipte bu sayının 23'e yükselmesi istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.012). Bland-Altmann yöntemi ile her 2 ölçümün bazalde ve 1. aydaki farklarının dağılımı incelendi. Bazalde ve 1. ay kontrolde MPV değerleri arasında %96.7 oranında, klopidogrel direnci için AU değerleri arasında %94.5 oranında uyum izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda akut koroner sendrom hastalarında bazalde ve AKS sonrası 1 aylık kısa dönem takiplerinde MPV değerleri ve klopidogrel direnci açısından kayda değer önemli değişiklikler saptandı. Bu bulgular klopidogrel direncinin zamansal değişkenliğini belirleyen faktörlerin geniş ölçekli çalışmalarla ortaya konması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom, klopidogrel, klopidogrel direnci, ortalama trombosit hacmi, trombosit reaktivitesi.

10. ABSTRACT

The Temporal Change of Clopidogrel Resistance and Platelet Reactivity and Their Impact on Short Term Prognosis in Patients with Acute Coronary Syndromes

Objectives: Antiagregan and antitrombosit drugs constitute the basis of the treatment of acute coronary syndromes. One of the goals of the antithrombosit therapy is the inhibition of the P2Y12 receptor which is the receptor of adenosine difosfate on platelets. Clopidogrel is a P2Y12 inhibitor. Combination therapy of clopidogrel and aspirin reduce the recurrence of cardiovascular events in acute coronary syndromes. Despite dual antiplatelet therapy occurence of ischemic events create a serious problem which partly can be attributed to the clopidogrel resistance issue. Clopidogrel resistance may degrade over time or changing the therapeutic strategies may overcome the clopidogrel resistance by providing more platelet inhibition. But temporal kinetics of clopidogrel resistance is an unresolved subject yet. Another important point is activated platelets in the development of ACS. Activated platelets are larger, produce more prothrombotic factors and aggregate more easily. Mean platelet volume (MPV) is a surrogate marker of platelet activation. Many studies demonstrated the association between higher MPV and ischemic events. In this study we evaluated the temporal change of clopidogrel resistance and platelet reactivity and their impact on short term prognosis in patients with ACS.

Methods: The study was designed as a single centered, cross-sectional, prospective and cohort study. Ninety patients diagnosed with ACS and fulfilling the inclusion criteries were enrolled the study. Blood samples were drawn for evaluation of MPV and clopidogrel resistance after clopidogrel loading dose within 24 hours at the admission. Blood samples were drawn again at the end of one month follow up period. The results were grouped and compared as the basal and follow up values. The amount of ADP induced platelet aggregation was assessed by Multiplate aggregometer as arbitrary unit (AU), and a cut of value of 460 AU was considered as clopidogrel resistance limit. For defining the elevated MPV values, a cut of value of

one standard deviation plus mean MPV value (9.33 fl) was used. Distributional adequacy was assessed by Shapiro Wilk test, the differences of averages were tested by student t test and Mann-Whitney U test, categorical data was assessed by chi square test. Bland-Altmann analysis was applied to reveal consistency of recurrent measurements. P value lower than 0.05 was considered as statistically significant.

Results: The mean age of the patients was 57.4 and the majority of patients were male (83.3%). The most prevalent type of ACS was STE MI (53.3%). The mean value of MPV was 8.58±0.75 fl at the admission, 8.59±0.71 fl at the end of follow up time and this result wasn't significant (p:089). The mean AU value was 254.76±180.9 AU at the admission, 348.2±175.27 AU at the end of follow up time. The increase of clopidogrel resistance was significant (p: 0.0001). The number of patients who had elevated MPV levels was 13 at the admission and was 12 at the end of follow up period. Eleven of these 13 patients (84.6%) who had elevated MPV values at admission had normalized MPV values by the follow up period. Also the number of clopidogrel resistant patients at the admission was 11 and was 23 at the end of follow up time. The increasing number of clopidogrel resistant patients was significant (p:0.012). Differences in the distribution of MPV and AU values were analysed by Bland –Altmann method both at admission and at the end of follow up period. The agreement rate of MPV values was 96.7% and it was 94.5% for measuring clopidogrel resistance by AU values between two different sampling times.

Conclusion: Our study revealed that in terms of MVP values and clopidogrel resistant patients with acute coronary syndrome experience clinically relevant and important variations during 1 month follow up. These results indicate the need for determinants of the temporal variation of clopidogrel resistance to be proven by large scaled trials.

Key words: Coronary artery disease, acute coronary syndrome, clopidogrel, clopidogrel resistance, mean platelet volume, platelet reactivity.

11. KAYNAKLAR

1. Libby P. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 1135-43. [PMID:11877368]
2. Resncik HE. Diabetes and cardiovascular disease. Annu Rev Med 2002; 53: 245 [PMID: 11818473]
3. Ridker PM. Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-9 [PMID: 12551853]
4. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Anjiology 2007; 58: 513-22.
5. Pratik Kardiyoloji, İstanbul Medikal Yayıncılık, Editör: Prof.Dr.İbrahim Keleş. Bölüm 10: Kararsız anjina, ST segment elevasyonu olmayan miyokard infaktusu : Sayfa 151-67.
6. Ağırbaşlı M, Güvenç G, Çinçin A. Antirombosit tedavide yeni ilaçlar: Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2010; 38(5): 369-78.
7. Giles H, Smith RE, Martin JF. Platelet glycoprotein IIb–IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. Eur J Clin Invest 1994; 24: 69–72.
8. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Intern Med 1994; 236: 567–73.
9. Binder CJ, Chang M, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A&Witztum JL. Innate and acquired immunity in atherogenesis. Nature Medicine 2002; 8(11): 1218-26.
10. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition 2001; 1377-87.
11. Gibbons H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. Am J Cardiol 1997; 79: 3-8.
12. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. baskı 2003; 449-74.
13. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000; 283-9.
14. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2001; 101-90.
15. Durrington P, Sniderman A. Fast Facts- Hyperlipidaemia 1. Baskısının Türkçesi 2001; 18-28.
16. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. Hurts' The Heart. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım 2002; 1065-109.
17. Harrison DG. Endotelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997; 20: 11-7.
18. Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G. Endotelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. Circulation 1997; 96: 3287-93.
19. Atlas of Coroner Artey Disease, Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; 23-54.
20. Jackson CM, Nemerson Y. Blood coagulation. Annu Rev Biochem 1980; 49: 765.
21. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A. Platelet-derived growth factor, purification and partial characterization. Proc Natl Acad Sci 1979; 76: 3722-6.

22. Majerus PW, Miletich JP, Kane WP. The formation of thrombus platelet surface. In Mann KG, Taylor FB Jr eds. The regulation of coagulation. New York: Elsevier 1980; 215.

23. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA, International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division 2001; 36: 1095-105.

24. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committe on Vascular Lesions of the Council on Arterierosclerosis. American Heart Association Circulation 1995; 92: 1355-63.

25. Van Der Wal A, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability. Cardiovasc Res 1999; 41: 334-44.

26. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002. tkd.org.tr

27. Reiner Z, Capatano AL, Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. Avrupa Kardiyoloji Derneği Dislipidemilerin Tedavisi Kılavuzu. European Heart Journal 2011; 32: 1769-818.

28. Solberg LA, Strong JP, Holme I. Stenoses in the coronary arteries: Relation of atherosclerotic lesions, coronary heart disease, and risk factors-The Oslo StudyLab Invest 1985; 53(6): 648-55.

29. Reed DM, MacLean CJ, Hayashi T. Predictors of atherosclerosis in the Honolulu Heart Program: I. Biologic, Dietary and Lifestyle Characteristics. Am J Epidemiol 1987; 126: 214-25.

30. Reed DM, Marcus E, Hayashi T. Smoking as a predictor of atherosclerosis in the Honolulu heart program. Adv Exp Med Biol 1990; 273: 17-25.

31. Perk J, Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Avrupa Kardiyoloji Derneği, Avrupa Klinik Uygulamalarda Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu, Europan Heart Journal 2012; 33: 1635-701.

32. Franklin SS, Khan SA, Wong ND. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 354-60.

33. Ryde´n L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Avrupa Kardiyoloji Derneği :Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar Kılavuzu 2013. European Heart Journal 2013; 34: 3035–87.

34. Walsh BW, Schiff I, Rosner B. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med 1991; 325: 1196-204.

35. Wood D, Backer GD, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice : Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.

36. Wissler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group: Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Am J Pathol 1998; 153: 1023-33.

37. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011; 364: 226–35.

38. Hamm W, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. Avrupa Kardiyoloji Derneği, ESC Kılavuzları. Israrcı ST Segment Yükselmesi Göstermeyen Hastalarda AKS Tedavisi Kılavuzu, Europeean Heart Journal 2011; 32: 2999-3054.

39. Thysen K, Alpert S, White D, Jaffe A, Katus H, Apple F, et al. Avrupa kardiyoloji Derneği, Üçüncü Evrensel Miyokard Enfarktusu Tanımı Kılavuzu European Heart Journal 2012; 33: 2551-67.

40. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, 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.

41. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/ non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284: 835–42.

42. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines, BleedingScore. Circulation 2009; 119: 1873–82.

43. Adelson E, Rheingold J, Crosby W. The platelet as a sponge: A review. Blood 1961; 17: 767-74.

44. Tavasolli M. Modulation of megacaryocyte amp. Peripolesis byphleobotomy: Megacaryocytes as a component of marrow-blood barrier. Blood Cells 1986; 12: 205.

45. Radley GM, Haller CJ. Fate of senescent megacaryocytes in the bone marrow. Br J Haematol 1983; 53: 277.

46. Corash L. Regulation of thrombo polesis. Effects of the degree of thrombocytopenia on megacaryocyte ploidy and platelet volume. Blood 1987; 70: 177.

47. Paulus JM, Bury J, Grosdent JC. Control of platelet territory development in megakaryocytes. Blood Cells 1979; 5: 59-88.

48. Frojmovic MM, Panjwani R. Geometry of normal mammalian platelets by quantitative microscopic studies. Biophys J 1976; 16: 1071-89.

49. Guyton & Hall: Hemostaz ve kan pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji.Nobel Tıp Kitabevi 1996; 463-73.

50. Coller BS. Biochemical and electrostatic considerations in primary platelet aggregation. Ann NY Acad Sci 1984; 416: 693-708.

51. Zwed RF, Hemker HC. Blood cell membranes and hemosthasis. Hemosthasis 1982; 11: 12.

52. White JG. Effects of colchicine and Vinca alkaloids on human platelets. I. Influence on platelet microtubules and contractile function. Am J Pathol 1968; 53: 281–91.

53. Martin JH, Carson FL, Race GJ. Calcium- containing platelet granules. Journal of Cell Biology 1974; 60: 775-7.

54. Holmsen H. Platelet secretion and energy metabolism. Colman RW, J Hirsh, VJ Marder and EW Salzman. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practise. Philadelphia: JB Lippincott Company 1994; 524-45.

55. Niewiarowski S. Protina eins secreted by the platelet. Thromb Haemost 1977; 38: 924.

56. Holt JC, Niewiarowski S. Biochemistr of alfa-granule proteins. Semin Hematol 1985; 22: 151.

57. Ertuğrul S. Damar İçi Pıhtılaşması. Güncel Pediyatri 2006; 3: 96-101.

58. Rubin BG, Santoro SA, Sıcard GA. Platelet interactions with the vessel wall and prostetic grafts. Ann Vasc Surgery 1993; 7: 200-7.

59. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji 4.Basım. Ankara: Öncü Basımevi 2008; 783-88.

60. Atamer T. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Hemostaz Mekanizması 2007. İstanbul, www.thd.org.tr/etkinlikler

61. Atalan N. Siyami Ersek Göğüs, Kalp, Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Hemostaz, İstanbul GKDA Dergisi 2013; 19 (3): 109-12.

62. Dikmen G. Trombosit Fonksiyon Testleri Sunumu, 25. Ulusal Biyokimya Kongresi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD Ankara.

63. Schenone M, Furie BC, Furie B. The Blood coagulation cascade. Curr Opin Hematol 2004; 11: 272-7.

64. Martin JF, Bath PMW. Platelets and megakaryocytes in vascular disease. In: Herman AG, ed. Antitrombotics: pathophysiological rationale forpharmacological inventions. Dordrecht, Boston. Kluwer AcademicPublishers 1991; 49-62.

65. Martin JF, Trowbridge A, eds. Platelet Heterogeneity: Biology and Pathology. London UK, Springer-Verlag 1990; 83.

66. Jakubowski JA, Thomson CB, Vaillaincourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. Br J Haematol 1983; 53: 503-11.

67. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet tromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. Thromb Res 1983; 32: 443-60.

68. Haver VM, Gear ARL. Functional fractionation of platelets. J Lab Clin Med 1981; 97: 187-204.

69. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Kushkin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relation of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity and function. Br J Haematol 1982; 50: 509-19.

70. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. J Lab Clin Med 1983; 101: 205-13.

71. Smith NM, Pathansali R, Bath PM. Platelets and stroke. Vasc Med 1999; 4: 165-72.

72. Yılmaz M, Cihan G. NSTE AKS artmış MPV ile ilişkilidir. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2003; 10-530.

73. Tschoepe D, Esse J, Schiwippert B, Rosen P, Kehrel B, Niewuenhuis HK, Gries FA. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. Semin Thromb Hemost. 1991; 17: 439-43.

74. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases MPV in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Lab Haematol 1992; 14: 281-8.

75. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7: 157-61.

76. Bath PM, Missouris CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Clin Sci 1994; 87: 253-7.

77. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(4): 802-7.

78. Martin JF, Plumb J, Kilby RS, Kishk YT. Changes in platelet volume and density in myocardial infarction. Br Med J 1983; 287: 456-59.

79. Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. Br Med J 1983; 287: 449-51.

80. Trowbridge EA, Slater DN, Kishk YT, Woodcock W, Martin JF. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. Thromb Haemost 1984: 52: 167-71.

81. Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulation in acute myocardial infarction: an investigation of their heterogenity for smoking and infarct size and site. Clin Sci 1985; 68: 419-25.

82. 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.

83. Yuvanç U, Çiçek D, Yeşilbursa D. Akut MI'da MPV'nin 1 yıllık mortalite ve revaskülasrizasyon ihtiyacı üzerine etkisi, Mn Kardiyoloji Dergisi 2004; 11; 416-20.

84. Deniz O, Çelikbaş M, Değirmenci S, Kaya H, Yazman Y. İskemik inme geçiren hastalarda trombosit sayısı, hacmi ve bunların prognozla ilişkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni 1997; 29: 429-32.

85. Martin J, Bath PMW, Burr ML. Increased platelet size following myocardial infarction is associated with subsequent death and non-fatal reinfarction. Lancet 1991; 338: 1409-11.

86. Pabon P, Nieto F, Morinigo J. The effect of mean platelet volume on the short term prognosis of acute myocardial infarction. Rev Esp Cardiol 1998; 51: 816-22.

87. Butterworth R, Bath P. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. Platelets 1998; 359-64.

88. Smyth DM, Martin JF, Michalis L. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. Eur J Clin Invest 1993; 23: 361-67.

89. Huczek Z1, Filipiak KJ, Kochman J, Michalak M, Roik M, Piatkowski R, et al, Opolski GBaseline 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(5): 406/12.doi10.1016/j.thromres.2009.09.003.

90. Osuna P, Nieto Ballesteros F, Morinigino Munoz JL. The effect of MPV on the short term prognosis of acute miocard infarction. Rev Esp Cardial 1988: 51: 816-22

91. Hellem A. The adhesiveness of human blood platelets in vitro. Scand J Clin Invest 1960; 12: 1–117.

92. P2 receptors, platelet function and pharmacological implications: Christian Gachet Thromb Haemost 2008; 99: 466-72.

93. Nachman RL, Ferris B. Binding of adenosine diphosphate by isolated membranes from human platelets. J Biol Chem 1974; 249: 704–10.

94. Van de Meijden PE, Feijge MA, Giesen PL, Huijberts M, van Raak LP, Heemskerk JW. Platelet P2Y12 receptors enhance signalling towards procoagulant activity and thrombin generation A study with healthy subjects and patients at thrombotic risk. Thromb Haemost 2005; 93: 1128–36.

95. Altieri DC, Mannucci PM, Capitano AM. Binding of fibrinogen to human monocytes. J Clin Invest 1986; 78: 968–76.

96. Poncz M, Eisman R, Heidenreich R. Structure of the platelet membrane glycoprotein IIb: homology to the alpha subunits of the vitronectin and fibronectin membrane receptors. J Biol Chem 1987; 262: 8476–882.

97. Weisel JW, Nagaswami C,Vilaire G, Bennett JS. Examination of the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex and its interaction with fibrinogen and other ligands by electron microscopy. J Biol Chem 1992; 267: 16637-43.

98. Hoffman M, Dougald M. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. Hematology / Oncology Clinics North of America 2007; 21: 1-11.

99. Colman RW, Clowes AW, George JN. Overview of Hemostasis. In Colman RW, Hirch J, Marder VJ: Hemostasis and Thrombosis, 4. basım Philadelphia: Lippincott Williamss & Wilkins 2001; 3-11.

100. Rawala-Sheikh R, Ahmad SS, Monroe DM. Role of gamma-carboxyglutamic acid residues in the binding of factor IXa to platelets and in factor X activation. Blood 1992; 79: 398-405.

101. Allen DH, Tracy PB. Human coagulation factor V is activated to the functional cofactor by elastase and cathepsin G expressed at the monocyte surface. J Biol Chem 1995; 270: 1408-15.

102. Oliver J, Monreo D, Roberts H. Trombin activates factor XI on activated plateletsin the absence of factor XII. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 170-7.

103. Linden MD. Platelet physiology. Methods Mol Biol 2013; 992: 13-30.

104. McEver RP. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. Thromb Haemost 2001; 86: 746–56.

105. Packham MA, Guccione MA, Kinlough-Rathbone RL, Mustard JF. Platelet sialic acid and platelet survival after aggregation by ADP. Blood 1980; 56: 876–80.

106. Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Guccione MA, Richardson M, Harfenist EJ, Mustard JF. Characteristics of thrombin-degranulated human platelets: development of a method that does not use proteolytic enzymes for deagregation. Thromb Haemost 1991; 65: 403–10.

107. Weyrich AS, Lindemann S, Zimmermann GA. The evolving role of platelets in inflammation. Journal of Thrombosis and Haemostasis 1; 1897-905.

108. Owen WG, Bichler J, Ericson D, Wysokinski W. Gating of thrombin in platelet aggregates by pO2-linked lowering of extracellular calsium concentration. Biochemistry 1995; 34: 9277–81.

109. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. J Cell Biol 2001; 154: 485–90.

110. Issekutz AC, Ripley M, Jackson JR. Role of neutrophils in the deposition of platelets during acute inflammation. Lab Invest 1983; 49: 716–24.

111. Fox JE, Lipfert L, Clark EA, Reynolds CC, Austin CD, Brugge JS. On the role of the platelet membrane skeleton in mediating signal transduction. Association of GP IIb-IIIa, pp60c-src, pp62c-yes, and the p21ras GTPase-activating protein with the membrane skeleton. J Biol Chem 1993; 268: 25973–84.

112. Dinerman J, Mehta J, Lawson D, Mehta P. Enhancement of human neutrophil function by platelets: effects of indomethacin. Thromb Res 1988; 15: 509–17.

113. Del MaschioA, Corvazier E, Maillet F, Kazatchkine MD, MacLouf J. Platelet dependent induction and amplification of polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release. Br J Haematol 1989; 72: 329–35.

114. Coeffier F, Delautier D, LeCouedic JP, Chignard M, DenizotY, Benveniste J. Cooperation between platelets and neutrophils for paf-acether (plateletactivation factor) formation. J Leukoc Biol 1990; 47: 234–43.

115. Del Maschio A, Evangelista V, Rajtar G, Chen ZM, Cerletti C, De Gaetano G. Platelet activation by polymorphonuclear leukocytes exposed to chemotactic agents. Am J Physiol 1990; 258: 870–9.

116. Arteryal trombozun tedavisi ve önlenmesi, Mayo Clinic Cardiology, Concise Textbook 2008, 635-38.

117. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.

118. Ağırbaşlı M, Güvenç H, Çinçin A. Antitrombosit tedavide yeni ilaçlar. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2010; 38(5): 369-78.

119. Gençbay M. Siklooksijenaz inhibitörleri koroner olay riskini arttırıyorlar mı? Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004; 32: 371-5.

120. Quinn MJ, Aronow HD, Califf RM, Bhatt DL, Sapp S, Kleiman NS, et al. Aspirin dose and six month outcome after an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 972-8.

121. Aktürk E, Topal E, Aksoy Y. Aspirin Direnci. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2005; 33: 480-7.

122. Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease:a review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2004; 27: 456-65.

123. Schrör K. Clinical pharmacology of adenosine diphosphate (ADP) reseceptor antagonist, clopidogrel. Vasc Med 1998; 3: 247.

124. www.ilactr.com

125. www. sanofi.com.tr/urunler/Plavıx_RR.pdf

126. Güray Y, Güray Ü, Korkmaz Ş. Klopidogrel Direnci. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2009; 9: 231-7

127. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329-39.

128. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.

129. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. Circulation 2002; 106: 1622-6.

130. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-33.

131. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction- 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Circulation 2002; 106: 1893-900.

132. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. JAMA 2005; 294: 1224-32.

133. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 931-8.

134. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Fox KA, Granger CB, et al. Design and rationale of CURRENT OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating

optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. Am Heart J 2008; 156: 1080-8.

135. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001-15.

136. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. NEnglJ Med 2009; 361: 1045-57.

137. Storey RF, Oldroyd KG, Wilcox RG. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. Thromb Haemost 2001; 85: 401-7.

138. Ueno M, Rao Sv, Angiolillo DJ. Elinogrel: Pharmacological principles, preclinic and early phase clinical testing. Future Cardiol 2010; 6: 445-53.

139. Leonardi S, Rao SV, Harrington RA, Bhatt DL, Gibson CM, Roe MT. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing INtraveNous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y12-receptor inhibitor, versus clopidogrel to eVAluate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI)American Heart Journal 160; 1: 65-72.

140. EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl J Med 1994; 330: 956-61s

141. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC. Comparision of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2001; 344: 1888-94.

142. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. New England Journal Of Medicine 1998: 338: 436-43.

143. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. Blood 2007; 109: 5087–95.

144 Gurbel PA, Tantry US. The relationship of platelet reactivity to the occurrence of post-stenting ischemic events: emergence of a new cardiovascular risk factor. Rev Cardiovasc Med 2006; 7 (Suppl. 4): 20–8.

145. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? Thromb Res 2007; 120: 311–21.

146. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman, HJ., Kelder, JC., Ruven, H. J., et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. Journal of the American Medical Association, Hurts' The Heart 2010: 303: 754–762.

147. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. Circulation 2004; 109: 166–71.

148. Sillller Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calsium channel blocers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. J Am Coll Cardio 2008: 52: 1157-63.

149. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation 2003; 107: 32–7.

150. Administration UFaD, FDA drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug, [cited 2012 January 19]; Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ PostmarketDrugSafety information for PatientsandProviders/ucm203888.htm2010

151. Tanboğa Hİ, Can MM, Özkan A, Tokgöz HV, Akgün T, et al. Türk Koroner arter hastalarında insan trombosit antijen-1 gen polimorfizmi ile klopidogrel direnci ilişkisi, Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2013; 41(5):379-85

152. Cattaeo M, Lecchi A, Inhıbıtıon of platelet of P2Y12 reseptor for adenosıne diphosphate potantiates the antiplatelet effect of PGI2. Jtromb Haemost 2007; 5: 577-82

153 Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Barrera Ramírez C, Sabaté M, Hernández-Antolin_R, et al. Journal of Invasive Cardiology Platelet Aggregation According to Body Mass Index in Patients Undergoing Coronary Stenting: Should Clopidogrel Loading-Dose Be Weight Adjusted 2004; 16(4): 169-74.

154. More O, Ghannu EI, Hess S, Reydel A, Zadel UC, Jessel L, et al. The extent of P2Y12 inhibition by clopidogrel in diabetes mellitus patients with acute coronary syndrome is not related to glycaemic control: Roles of white blood cell count and body weight: Thrombosis and Haemostasis 2012; 108/2: 201-403.

155. Heestermans A, von Werkum JW, Taubert D, Seeing TH, vonn Beckerath N, Hackerg CM, et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patient with STEMI: Thromb Res 2008; 122: 776-81

156. El Ghannudi S, Ohlmann P, Jesel L, Radulescu B, El Adraa E, Crimizade U, et al. Atherosclerosis Impaired inhibition of P2Y12 by clopidogrel is a major determinant of cardiac death in diabetes mellitus patients treated by percutaneous coronary intervention. 2011; 217(2): 465-72.

157. Deray G, Bagnis C, Brouard R, Neccari J, Leenhardt AF, Raymound Baumelou A. Clopidogrel activities in patients with renal function impairment: Clin Drug Invest 1998; 16: 319-28.

158. Hrvoje G, Mate P, Bojan B. Management of antiplatelet therapy resistance in cardiac surgery J Thorac Cardiovascular Surgery 2014; 147: 3: 856-62.

159. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. Circulation 2003; 107: 2908–13.

160. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1392–6.

161. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G. A Absorption metabolization and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. Circulation 2005; 112: 2946–50.

162. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2012; 366: 1404-13.

163. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. Circulation 2004; 109: 166-71.

164. Steinhubl SR. The VerifyNow system. In: Michelson AD, ed. Platelets, 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press 2007; 509-18.

165. Varon D, Savion N. Impact cone and plate(let) analyzer. In: Michelson AD, ed. Platelets, 2nd edn. San Diego: Elsevier Academic Press 2007; 535-44.

166. Francis JL. The platelet function analyzer (PFA)-100. In: Michelson AD, ed. Platelets, 2nd edn. San Diego: Elsevier Academic Press 2007; 519-34.

167. Madan M, Berkowitz SD, Christie DJ. Determination of platelet aggregation inhibition during percutaneous coronary intervention with the platelet function analyzer PFA-100. Am Heart J 2002; 144: 151-8.

168. Schwarz UR, Geiger J, Walter U, Eigenthaler M. Flow cytometry analysis of intracellular VASP phosphorylation for the assessment of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets – definition and detection of ticlopidine/clopidogrel effects. Thromb Haemost 1999; 82: 1145–50.

169. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis. Results of the CREST study. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1827-32.

170. Weber C, Hampp K, Zacharowski K, Pape A, Lindoff L, Hofstetter C. Evaluation of multiplate electrode aggregometry for perioperative assessment of aspirin therapy in cardiac surgery. Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 2010; 14: 163-73.

171. www.roche-diagnostics.ch

172. Janssen PW, Tenberg JM. Platelet function testing and tailored therapy: Journal of Cardiovasc Trans Res 2013; 6: 316–28.

173. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1820–6.

174. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. Circulation 2005; 111: 1153–9.

175. Mangiacapra F, Patti G, Barbato E, Peace AJ, Ricottini E, et al. A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PROVE (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. JACC; Cardiovascular Interventions 2012; 5: 281–9.

176. Aradi D, Storey R, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss R, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. European Heart Journal doi:10.1093/eurheart/eht375

177. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, Lunghi B, Tebaldi M. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivityover time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. Journalof the American College of Cardiology 2011; 57: 2474–83.

178. Bonello L, Mancini J, Pansieri, M., Maillard, L, Rossi P. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2012; 10: 1999–05.

179. Stone G, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi M, Neumann F, Metzger C, et al. ADAPT-DES:Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug eluting stents, A prospective multicentre registry study. Lancet 2013; 382: 614-23.

180. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV. Platelet reactivity and cardio vascularoutcomes after percutaneous coronary intervention: A time dependent analysis of the gauging responsiveness with aVerifyNow P2Y12 assay: impact on thrombosis and safety (GRAVITAS) trial. Circulation 2011; 124: 1132–7.

181. Jolanta M, Matula S, Marcel F, Dechant C, Jilma B, Maurer G, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention. The MADONNA Study. International Journal of Cardiology 1967; 5: 2018-23.

182. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S. Bed side monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. The New England Journal of Medicine 2012; 367: 2100–9.

183. Breeet NJ, Van Werkuin JW, Bauman HJ, Ruven HJT, Bal ET, Denerr VH, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA 2010; 303: 754-62.

184. Corinna MD; Stephan MD; Innerhofer, Petra MD; Streif, Werner MD; Klingler, Anton PhD; Kolbitsch, Christian MD; Fries, Dietmar MD. Point of Care Whole Blood Impedance Aggreometry Versus Classical Light Transmission Aggregometry for Detecting Aspirin and Clopidogrel: The result of a pilot study. Anesthesia & Analgesia 2008; 107: 1798-806.

185. Giles H, Smith RE, Martin JF. Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. Eur J Clin Invest 1994; 24: 69-72

186. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010; 8: 148-56.

187. 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.

188. Uzel H, Özpelit E, Badak Ö, Akdeniz B, Barış N, Aytemiz F, et al. Akut koroner sendromlu hastalarda klopidogrel direncini öngörmede ortalama trombosit hacminin tanısal değeri. (Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir-Turkiye Anadolu Kardiyol Derg 2014; 14(0): 000-000 doi:10.5152/akd.2014.4433)

189. Bliden KP, Dichiara J, Lawal L, Singla A, Antonino MJ, Baker BA, et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 531-3.

190. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation 2003; 107: 32-7.