

T.C

DR. SİYAMİ ERSEK

GÖĞÜS KALP ve DAMAR CERRAHİSİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTESİ



PRİMER PERKÜTAN GİRİŞİM UYGULANAN

AKUT ST-ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA
DOZ ARTIŞINA RAĞMEN DEVAM EDEN CLOPİDOGREL REZİSTANSININ
KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR İLE İLİŞKİSİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR.AHMET NARİN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

DR. ESRA POYRAZ

TEŞEKKÜRLER

Hastanemizin kurucusu, saygıdeğer Prof. Dr. Siyami Ersek hocamızı rahmetle ve şükranla anıyorum.

Başhekim Sayın Prof. Dr. İbrahim Yekeler ve şahsında daha önce görev yapmış tüm başhekimlere,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, başta klinik şefim tez danışmanım çok değerli hocam DoçDr. Ahmet Narin olmak üzere klinik şef yardımcım Uz.Dr. Hasan Sunay, değerli hocalarım Uz.Dr. Tuna Tezel, Doç. Dr. Neşe Çam, Doç. Dr. Gülşah Tayyareci, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Kadir Gürkan, Doç. Dr. Kemal Yeşilçimen, Doç. Dr. Osman Bolca ve klinik şef yardımcılara,

Engin bilgi ve deneyimleriyle çalışmalarına yön veren, birikim ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bu çalışmada bana çok fazla destek olan değerli ağabeylerim ,Uz.Dr.Hüseyin Aksu ve Uz.Dr. Dilaver Öz` e ,

Çalışmamda çok fazla yardımları olan biyokimya laboratuvar teknisyeni sevgili Aybeniz hanım ve Sibel hanım'a ,

Birlikte çalıştığım ve eğitimime katkıda bulunan tüm kardiyoloji başasistan ve uzman Doktorlarına ,

Tezimde yardımlarını esirgemeyen asistan doktor arkadaşlarıma ve diğer tüm hastane çalışanlarına ,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan biricik anneme ve babama Kendisini çok sevdiğim canım kardeşime ,

En içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Esra Poyraz

GİRİŞ	1
--------------	----------

GENEL BİLGİLER	5
ATEROSKLEROZ VE DUYARLI PLAK PATOFİZYOLOJİSİ	5
TROMBOSİT YAPI VE FONKSİYONLARI	10
AKUT KORONER SENDROMLAR	15
AKUT KORONER SENDROMLAR ve P2Y ₁₂ RESEPTÖR BLOKAJ I	33
CLOPIDOGREL DİRENCİ	40

MATERYALVE METOD	46
-------------------------	-----------

BULGULAR	49
-----------------	-----------

TARTIŞMA	55
-----------------	-----------

KAYNAKLAR	
------------------	--

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde batılı ülkelerde mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Akut ST-elevasyonlu miyokard infarktüsünü (STEMI)'yı kapsayan akut koroner sendromlar iskemik kalp hastalıklarının en önemli bölümünü oluşturur.

STEMI'da reperfüzyon tedavileri olarak fibrinolitik tedavi ve primer perkütan koroner anjioplasti (PCI) uygulanmaktadır. STEMI'da bu iki reperfüzyon yönteminin birbirine üstünlüğünü kıyaslayan bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birisi ŞOK çalışması olup¹, kardiyojenik şokta hastaneye gelen hastalarda balon anjioplasti ile fibrinolitik tedavi ; hemodinamik ve hayatta kalım yönünden kıyaslandığında, primer PCI daha üstün bulunmuştur. Yine NRMI-2 çalışmasında² da özellikle yaşlı grupta (75 yaş ve üstü) primer PCI ile yapılan reperfüzyon tedavisinin kardiyovasküler ölüm ve non fetal inme yönünden fibrinolitiklere daha üstün olduğunu gösterilmiştir. Yine LATE ve EMERAS çalışmalarında da^{3, 4} yaşlı ve >12 saatten geç hastaneye başvuran hastalarda primer PCI'nın kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan inme, kardiyak rüptür gibi major komplikasyonlar yönünden fibrinolitik tedaviye daha üstün olduğunu gösterilmiştir. Bütün bu çalışmalar STEMI'lı hastalarda primer PCI, fibrinolitik tedaviye göre daha az rekürren MI'larda daha iyi sol ventrikül fonksiyonları ve daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. fazla tercih edilmektedir. Ancak primer PCI sonrası stent uygulanan hastalarda elektif PCI sonrası olduğu gibi akut tromboz görülmesi bu tedavinin etkinliğini arttırmak için daha fazla anti-platelet tedavinin gerektiğini göstermiştir.

Bir çok çalışmada primer PCI giden hastalara heparin+ASA tedavisine ;clopidogrel'in eklenmesi ile iskemik komplikasyonların belirgin bir şekilde azaldığı gösterildi. PCI CURE çalışmasında⁵ primer PCI öncesi clopidogrel'in (ASA+heparin+clopidogrel) eklenmesi, konvansiyonel tedavi (ASA+heparin) ile karşılaştırıldı. 30 günlük takiplerde MI ,inme ve kardiyovasküler olaylarda clopidogrel'in tedaviye eklenmesi ile % 30 oranında azalma gösterildi. PCI CREDO çalışmasında da⁶ anjiyoplastiden en az 6 saat önce clopidogrel tedavisi alanlarda kardiyovasküler olaylarda belirgin azalma gösterildi. PCI CLARITY çalışmasında⁷ primer PCI öncesi clopidogrel'in tedaviye eklenmesi ve devam edilmesi ile kardiyovasküler ölüm, MI ve inme'de konvansiyonel tedaviye (ASA+heparin) oranla belirgin bir azalma gösterildi. Sabatine ve arkadaşları tarafından yapılan PCI CURE, PCI CREDO, PCI CLARITY çalışmalarının meta analizinde STEMI'lı hastalarda primer PCI öncesi clopidogrel'in tedaviye

eklenmesi ile kardiyovasküler olaylarda belirgin azalma gösterildi. Bu ve benzeri çok merkezli çalışmaların ışığında primer PCI öncesi ve takiben uzun dönem klotidogrel kullanımı rutin kullanıma girmiştir.

Bununla beraber, anjiyoplasti öncesi ve sonrası tedaviye clopidogrel'in eklenmesine rağmen hala rekurren MI ,tromboz, inme ve ölümlerin devam etmesi üzerine; bu olayların, bir kısmının clopidogrel yeterli yanıt alınamaması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu komplikasyonların sebebinin araştırıldığı çalışmalarda, bazı kişilerde plateletlerin clopidogrel'e yanıtlarının yetersiz olduğu gösterildi. Plateletlerin clopidogrel'e karşı yetersiz yanıt vermesi literatürde, daha önce araştırılan aspirin direncine benzer şekilde, clopidogrel rezistansı şeklinde sunuldu. Son zamanlarda ex vivo ölçümlerde trombosit fonksiyonlarının biyokimyasal inhibisyonundaki yetersizlik, clopidogrel yanıtıslığı, düşük yanıt veya direnç olarak adlandırılmaktadır.

Clopidogrel, plateletlerdeki P2Y₁₂'yi bloke ederek, ADP'nin⁸ proagregator etkisini ve ADP tarafından tetiklenmiş platelet aktivasyonun çoğalmasını engellemektedir. Clopidogrel'in kendisi bir ön ilaçtır. Clopidogrel'in metabolik aktivasyonu için karaciğerde bulunan sitokrom P450 izoenzimine ihtiyaç vardır. Clopidogrel rezistansının mekanizmaları olarak; hasta uyumsuzluğu, azalmış biyoyararlılık, clopidogrel'in aktif metabolitinin değişken klirensi, platelet aktivasyonundaki alternatif yollar, genetik polimorfizm, yükselen ADP sekresyonu ve CYP450 yoluyla clopidogrel metabolizmasındaki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır.

Bunlardan clopidogrel rezistansının gelişmesinde önemli olduğu düşünülen P2Y₁₂ reseptöründeki bireysel varyabilite ile sitokrom P450 enzimidaki polimorfizmin ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır. Hanoch Hod ve arkadaşları⁹ tarafından STEMI'lı ve clopidogrel rezistansı olan hastalarda tekrarlayan aterotrombotik olaylarda yükselen bir risk gösterilmektedir. Bunun gibi bir çok çalışmada clopidogrel rezistansının artmış aterotrombotik risk ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Normalde clopidogrel'in etki mekanizması ;plateletlerdeki P2Y₁₂ reseptörünü bloke ederek, ADP aracılıklı proagregator etkinin engellenmesi ile meydana gelmektedir. ADP trombozda en önemli medyatörlerden biridir. ADP trombozu G proteini aracılıklı iki P2 reseptörü P2Y₁ ve P2Y₁₂ aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Bunlardan P2Y₁₂ reseptörü Ca⁺⁺ mobilizasyonu yolu ile ADP 'nin sebep olduğu agregasyonun başlamasına yardım ederken P2Y₁₂ reseptörünün aktivasyonu ise agregasyonun tamamlanması ve büyümesinden sorumludur. P2Y₁₂ reseptörünün aktivasyonu

adenilaz siklaz yoluyla CAMP üretimini inhibe eder. Clopidogrel, plateletlerdeki P2Y¹²'yi bloke ederek ADP'nin proagregator etkisini ve ADP tarafından tetiklenmiş platelet aktivasyonun çoğalmasını engellemektedir. Andrea Schäfer ve arkadaşlar⁸ tarafından yapılan bir çalışmada plateletlerdeki P2Y¹² reactivity indeksinin ölçülmesi clopidogrel rezistansının belirlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Clopidogrel tedavisi altında platelet reaktivite indeksi (PRI)'si yüksek çıkmasının clopidogrel rezistansı ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Başka bir clopidogrel rezistans mekanizması olarak Juurlink ve arkadaşları¹⁰ tarafından yapılan çalışmada ise sitokrom P 450 izoenziminin yarışmalı inhibisyonu olarak gösterilmiştir. Çünkü clopidogrel bir ön ilaçtır Clopidogrel'in metabolik aktivasyonu için (platelet aagregasyonuna karşı inhibitör etkinliği için) karaciğerde sitokrom P450 izoenzimine ihtiyaç vardır. Gerek sitokrom P450'de metabolize olan ilaçlar buna statinler dahil, gerek pantoprazole harici tüm proton pompa inhibitörleri sitokrom P450 'yi yarışmalı olarak inhibe etmektedir.¹⁰ İlaçlardan özellikle atorvastatinler ve proton pompa inhibitörleri ile çalışmalar yapılmıştır. Atorvastatinler sitokrom P450 3A4 ü, pantoprazole hariç tüm proton pompa inhibitörleri sitokrom P450 2C19'u yarışmalı inhibe ederler.¹⁰ Sitokrom P450 2C19 enzimindeki polimorfizm ve proton pompa inhibitörleri tarafından clopidogrel'in metabolik aktivasyonu bozulmaktadır. Yalnız atorvastatinler hakkında yapılan klinik çalışmalarda sitokrom P450 de metabolize olmalarına rağmen; tiyopiridinlere karşı yanıtı potansiyelize ettikleri gösterilmiştir.¹¹ Juurlink ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile pantoprazole hariç tüm proton pompa inhibitörlerinin sitokrom P450 2C19'u yarışmalı olarak bloke ettiği için clopidogrel rezistansı gelişmesinde önemli olduğunu gösterilmiştir.¹⁰ Frere ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise sitokrom P450 CYP3A4, CYP3A5 VE CYP2C19 genlerindeki polimorfizmin clopidogrel rezistansı gelişimi açısından önemli önemi araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda ise sadece CYP2C19 genindeki polimorfizmin clopidogrel rezistansı ile ilişkili olduğu saptanırken diğer genlerdeki polimorfizmin clopidogrel rezistansı gelişmesinde önemli olmadığı gösterilmiştir.¹²

JH. Jung ve arkadaşları tarafından yapılan STEMI 'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada primer anjiyoplastiye giden hastalarda 300 mg ile 600 mg clopidogrel yükleme dozları kıyaslanmıştır. Bu çalışmada 600 mg clopidogrel yükleme dozu ile rekurrent MI'larda ve acil revaskularizasyonlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.¹³ Yine S. Matetzky ve arkadaşları tarafından akut koroner sendromlu olgularda yapılan başka bir çalışmada 300 mg clopidogrel verilen 200 hastanın 30'unda ADP 'nin neden olduğu agregasyon $\geq$ %80 iken clopidogrel rezistansı olan 30 hastaya tekrar 600 mg clopidogrel yüklemesi yapıldıktan sonra sadece 5

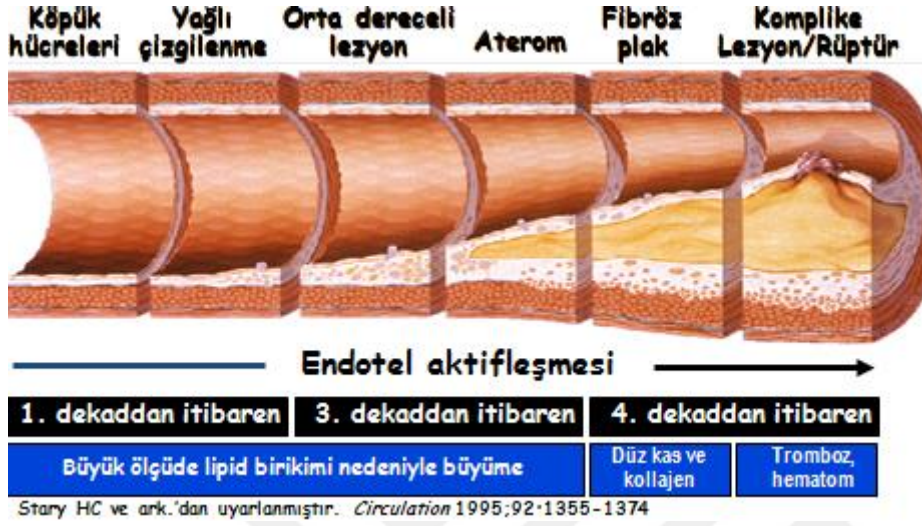
hastada ADP'nin neden olduğu agregasyon ≥ 80 üzerinde olduğu gösterilerilmiştir .Böylece clopidogrel rezistansı olan hastalarda artan clopidogrel yüklemesi ile.clopidogrel rezistansının büyük oranda aşılabileceğini ortaya konmuştur.¹⁴ Benzer şekilde STEMI'lı primer anjioplastiye giden hastaların ,clopidogrel rezistansı ile karşılaşılan kısmında arttırılan idame dozları ile clopidogrel rezistansının aşılabileceği ve sonuğa klodigropel direncinin ortadan kaldırılan hastalarda prognozun düzelerek direnci olmayan hastalara benzeyeceği düşünölebilir. Çalışmamızda daha önce araştırılmamış olan, klodigropel direnci olmayan, arttırılan klodigropel dozu ile direnci ortadan kalkan ve doz arttırımına rağmen direnci devam hastarın, rekurrent MI, tromboz, inme ve ölüm gibi kardiyovasköler olaylar ačısından prognozları ve farkları araştırıldı.

Tezin Amacı

Çalışmamızda, akut ST elevasyonlu MI ile gelen clopidogrel yüklemesi yapıldıktan sonra primer anjiyoplasti uygulanan ve TIMI-III akım sağlanan hastalar çalışmaya alınarak, başlangığa clopidogrel rezistansı saptanmayan, başlangığa clopidogrel rezistansı saptanıp clopidogrel idame dozu artırılmasıyla clopidogrel resistansını ortadan kalkan ve doz artışına rağmen hala clopidogrel resistansı devam eden hastaların kardiyovasköler olaylar yönünden 6 aylık takibleri ile prognozlarının ve aralarındaki farkların gösterilmesi amaçlandı. .

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ VE DUYARLI PLAK PATOFİZYOLOJİSİ



Şekil 1. Ateroskleroz Gelişimi. Duyarlı plağın rüptürü (%75) veya erozyonu (%25) sonucu Akut Koroner Sendrom gelişir. Bu plakların; lipid içeriği fazla, düz kas hücreleri az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktasından-omuz bölgesi) yırtılırlar.

İNTİMADA YAĞLI ÇİZGİLENMENİN OLUŞUMU

Endotel aktivasyonu aterom plağının oluşumu ve çatlamasına kadar olan süreçte başlangıç noktasıdır. Endotel hücrelerinin aktivatörleri denince hiperkolesterolemi, sigara ve hipertansiyonu içeren geleneksel koroner kalp hastalığı risk faktörleri akla gelir. Fakat daha az hatırlanan homosistinemisi, immün kompleksler ve infeksiyöz ajanlar da endoteli aktive edebilirler.¹⁵⁻¹⁶ Bu etkenlere endotelin cevabı çok hızlı olur. Örneğin yağlı bir yemek sonrası 4 saat içinde vasküler reaktivite artar¹⁷. Kronik düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düşürücü tedavi vasküler reaktiviteyi iyileştirir¹⁸ ayrıca akut LDL aferezi 24 saat içinde stresle tetiklenen koroner kan akımını %30 arttırır.

Tüm vücutarterlerinde olan bu aktiviteyi özellikle endotelden salınan ve birbirine zıt etkili mediatörlersağlar. Vazodilatasyon Nitrik oksid (NO), PGI₂ ve EDHF (Endotelin Derived HypertrophicFactor), cAMP ve cGMP üzerinden, vazokonstriksiyon ise endotelin, anjiyotensin II, TXA₂, PAF, Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP), 5-HT ve Norepinefrin (NE) etkisi ile gerçekleşir. Endotel hücre aktivasyonu ile lökosit adezyon molekülleri ve selektin

reseptörlerinde artış olur. Bu cevap kan damarlarının dallanma bölgelerinde biraz daha baskındır, bu bölgelerde normal laminar akımın kaybı adezyon moleküllerini baskılayan endotel kaynaklı nitrik oksitin üretiminde azalmaya yol açar.¹⁸⁻²⁰ Lökositler endotel duvarında selektin ailesi moleküller ve reseptörler ile etkileşerek yuvarlanmaya başlarlar. Endotelial 'gap junction' lar vasıtası ile ekstrasvasküler alana geçmeden önce (diapedez), endotelial yüzeye sıkıca bağlanırlar (adezyon). Adezyon büyük oranda lökositlerin hücre yüzeylerinde bulunan çeşitli integrinlere bağlanan endotelial adezyon moleküllerince düzenlenir. Bu moleküllerden intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) çeşitli sitokinlerle endotelde çoğalırlar. Daha sonra endotel hücreler arasından geçiş olur (transmigrasyon). Bu geçişi monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve diğer kemotaktikler kolaylaştırır.²¹

Aterom plağı oluşumu başlangıcında yuvarlanma ve adezyon safhasının önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Genetiği değiştirilmiş fare deneylerinde: endotelial selektinler ve trombositten yoksun hayvanlarda plakların %40 daha küçük olduğu görülmüştür²². Adezyon molekülü ve selektin üretimi plaklarda normal damar endoteline göre 2 kat fazladır²³ ve serum adezyon molekül konsantrasyonu ile karotis-intima kalınlığının doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır²⁴.

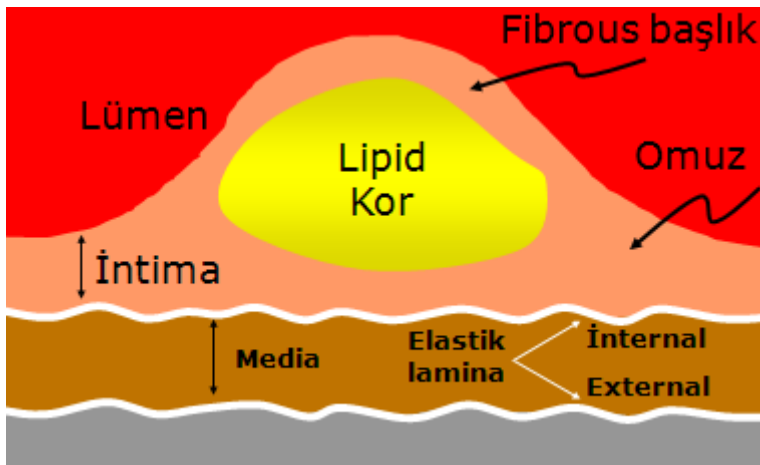
Kolesterol damar duvarında taşıyıcı proteinlere bağlanarak hareket eder. LDL apolipoprotein B'ye bağlanarak damar duvarına geçer ve lokal inflamasyon ürünü serbest oksijen radikalleri tarafından okside edilir. Hücre kültürü çalışmaları ve hayvan modellerinde her ne kadar oksidasyon, aterogenez ve duyarlı plak oluşumunda kilit rol oynasa da etkileri dolaylıdır. Bir çalışmada aterosklerotik lezyonlarda ve insan plazmasında okside LDL ye karşı antikorlar bulunmuştur²⁵. Ayrıca Hasegawa ve arkadaşları plazmada okside LDL düzeyinin yaşla artış gösterdiğini ve ateroskleroza olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla okside LDL olduğunu göstermişlerdir²⁶. LDL nin oksidasyonu poliansature yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlar^{27, 28}. Okside olmuş lipidler LDL reseptörlerince tanınmazlar fakat damar duvarına geçiş yapan monositlerin çöpçü (scavenger) reseptörlerince tanınırlar. Bu reseptörler sterol bağımlı geri besleme mekanizması tarafından kontrol edilemezler. Sonuç olarak monositler kolesterolü fagosite ederek doku makrofajlarına dönüşürler. Bu değişim makrofaj koloni stimulan faktör tarafından arttırılır. Lipid ile dolu bu hücrelere köpük hücreleri (foam cells) adı verilir. Zamanla bu hücrelerin ölümü ile aterom plağı serbest kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengin hale gelir.

Damar duvarında lipid birikimi tek taraflı değildir. Kolesterolün damar duvarı

dışına ters transportu ile dengelenir. Bu olayda lipoprotein taşıyıcılar ve transport proteinleri rol alır. Ters transport kolesterolün hücre membranından dokular arasındaki sıvıya fosfolipid kabul eden partiküllere geçişi ile başlar. Bunların en önemlisi karaciğer kaynaklı, fosfolipid ve apo A-1 den oluşan yeni HDL (nascent HDL) parçacıklarıdır. Yeni HDL içindeki serbest kolesterol lesitin kolesterol açıl-transferaz (LCAT) enzimi tarafından kolesterol esterine çevrilir. Kolesterol Ester Transfer protein (CETP) kolesterol esterlerini trigliserid ile değiştirerek HDL nin kolesterol yükü azaltılır. Daha sonra kolesterol karaciğere taşınır ve safraya salınır.

Serum LDL düzeyinin artması ile ters kolesterol taşınmasında kompensatuar artış olur. Bir çalışmada del la Llera Moya plazma LDL si yüksek hastalarda ters kolesterol transportunun %30 daha fazla olduğunu bulmuştur²⁹. Diğer taraftan plazma HDL konsantrasyonu ile ters kolesterol transportu düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktur. Sonuç olarak HDL nin adezyon moleküllerini inhibe etmesi, antioksidan özellikleri ve matriks metalloproteinazlarını bloke etmesi gibi antiaterojenik özellikleri vardır^{30, 31}.

Lipid birikimi ters kolesterol transportunu aştığı zaman, lipid kor genişlemeye başlar ve duyarlı plak oluşumundaki ilk aşama başlamış olur. Lipid korun genişlemesi ile damar duvarı dışa doğru genişlemeye başlar. Bu olayın klinik önemi vardır: rüptür öncesi ve sonrası yapılan seri anjiyografik çalışmalarda hastaların yarısında büyük lipid kora sahip duyarlı plakların rüptür öncesi koroner kan akımını kısıtlamadığı görülmüştür. Duyarlı lezyonlar ciddi stenoz oluşturmazken anjiyografik olarak ciddi stenoz yapan lezyonlar genellikle stabildir ³². (Şekil 2)



Şekil 2. Lipid kor oluşumu

Damar Duvarında İnflamasyon

Okside LDL ve diğer pro-oksidan stimulanlar ile aktive olan doku makrofajları sitokinler üreterek inflamasyonun başlamasını ve devamlılığını sağlarlar^{33, 34}. Endotel hücreleri ve inflamasyon hücreleri çeşitli sitokinler ile birbirlerini uyarmaya devam ederler. Endotel hücreleri adezyon molekülü üretimini artırır. Mast hücreleri hacimlerini 15 kat artırır ve TNF-alfa pozitif olurlar, endotel hücre aktivasyonunu ateşlemeye devam ederler^{35, 36}. TNFalfa inflamatuvar etkileri ile aterosklerotik sürecin ilerlemesine ve komplike olmasına katkıda bulunur. Düz kas hücreleri değişerek ekstrasellüler matriks proteinleri salgılamaya başlar, aynı hücreler fibröz başlığı oluşturan kollajeni üretirler³⁷. Stabilize edici etkileri vardır ama bölgede bulunan T lenfositler de interferon gama üretimi ile ekstrasellüler matriks yapımını baskılamaya çalışırlar.

Bu sitokinlerin birçok çakışan görevi vardır. Örnek verecek olursak TNF-alfa oksidatif stresi ateşlerken, transforming growth factor beta (TGF-beta) kollajen, proteoglikan ve elastin lif proteinlerinin sentezini uyarır, koloni stimüle edici faktörler makrofaj çoğalmasını tetikler ve interferon gamma düz kas hücre çoğalmasını inhibe eder. Platelet11 derived growth factor (PDGF) ve insulin-like growth factor (ILGF) gibi başlık oluşumu ve stabilizasyonu arttıran sitokinler de salınır³⁸ fakat duyarlı plaklarda denge kollajen yapımından çok yıkımdan yanadır.

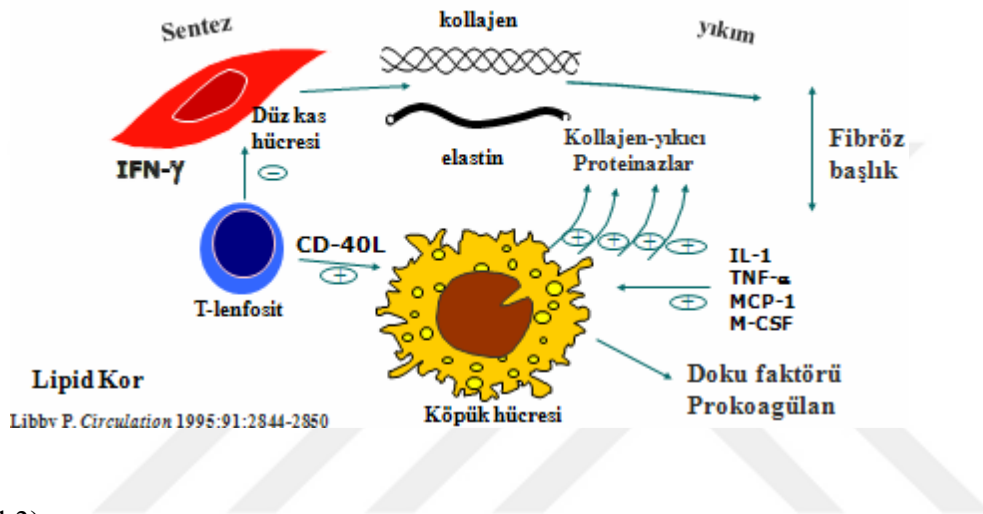
İnflamasyon sitokinlerinin etkisi ile duyarlı plakta birikimin artması plak ısısının artmasına neden olur. Örnek verecek olursak bir çalışmada kararsız anjinalı hastalarda olaydan sorumlu plak ısısı kararlı anginası olanlardan 0.6 C daha fazla, miyokard infarktüsü olanlarda 1.0 C daha fazla bulunmuştur³⁹. Bu plaklarda ısı artışının makrofaj hacmiyle doğrudan ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Plağın duyarlı hale gelmesi lokal inflamasyon yanıtından daha kompleks bir süreçtir. Sistemik inflamasyon da önemli bir rol oynamaktadır ama etkileri daha az belirlenebilmiştir. Plakta lokal ısı artışı dolaşım sistemindeki adezyon molekülleri, sitokinler ve plazma C-reaktif protein (CRP) düzeyiyle de ilişkilidir⁴⁰. Kronik enfeksiyonlar ve artmış CRP düzeyleri yeni aterom plağı oluşma riskini 5 kat arttırırlar⁴¹. Ayrıca bilinen koroner arter hastalığı olanlarda kronik enfeksiyonların ölüm riskini %40 arttırdığı bulunmuştur.

Fibröz Başlık İncelmesi

Lipid koru çevreleyen fibröz başlığın sağlamlığını konnektif bağ dokusu ile doku sentezi ve yıkımı arasındaki denge belirler. Düz kas hücrelerinden salınan ekstrasellüler matriks proteinleri başlığın direncinde rol oynarlar. Aktive olmuş inflamasyon hücreleri (makrofajlar,

T-lenfositler ve mast hücreleri) ise sitokinlerle düz kas hücrelerini inhibe ederler⁴². Makrofajlardan salınan metalloproteinazlar kollajen yıkımının baş aktörleridir⁴³. Bir çalışmada duyarlı plaklardaki makrofaj yoğunluğunun fibröz başlığın mekanik direncinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁴. Metalloproteinaz üretimi LDL oksidasyonu ile ilişkilidir. Makrofajlardaki okside LDL ler metalloproteinazların üretimini 2 kat artırırken plazma LDL düzeyine herhangi bir etkisi yoktur⁴⁵. Metalloproteinaz üretimi TNF-alfa ve interlökin-1 (İL-1) ile de artar^{46, 47}.



(Şekil 3)

Duyarlı plakta kollajen yıkımı olması ile beraber sentezinin baskılanması da vardır. T-lenfositlerden salınan interferon gama düz kas hücrelerinin fonksiyonlarını baskılar^{47, 48}. İlerlemiş lezyonlarda TNF-alfa ve interferon gamanın düz kas hücrelerinde apoptozu tetiklediği düşünülmektedir^{49, 50}.

Fibröz başlık erozyonu plak rüptürüne sebep olur ve doku faktörü salınımı ile trombosit adezyonu ve trombüs oluşumu tetiklenir. Oluşan trombüs lümeni tam olarak tıkamazsa karasız anjina oluşurken lümenin tam tıkanması miyokard infarktüsü gelişir. Plak rüptürü sıklıkla plak omzunda gelişir, bu bölgede makrofajlar ve T-lenfositler yoğunlukta iken düz kas hücreleri az bulunur⁵¹.

İlginç olarak duyarlı plaklarda doku faktörü miktarı stabil plaklardan 2 kat fazladır ve makrofaj volümü ile doğru orantılıdır⁵². Bu olay inflamatuvar yanıt ile plak rüptürü ve koroner tromboz arasındaki son bağlantıyı oluşturur.

Duyarlı plaktaki üç karakteristik histolojik bulgunun patogenezi 10 yıl önce anlaşılamamışken bugün artık belirlenmiştir. Büyük lipid kor oluşumu LDL nin damar

duvarına geçişi ile başlar. Çeşitli risk faktörlerinin etkisi ile gelişen kronik sistemik veya lokal vasküler inflamasyon endoteli aktive eder. Aktive endotel hücreleri monositlerin damar duvarına geçişini başlatırlar. Damar duvarına geçen monositler oksidatif stres ürünü okside LDL ile karşılaşırlar ve fagosit ederek subendotelyal dokuda doku makrofajlarına dönüşürler. Daha sonra lipid fagosit eden makrofajların ölümü ile büyük nekrotik lipid kor oluşur. Sitokinlerin etkileri ile hücreler aktive olur ve duyarlı plaktaki inflamasyon hücrelerinin artışı sağlanır. Ekstrasellüler matriksin proteazlar ile yıkımı ile duyarlı plağın üçüncü karakteristik oluşumu, incelmış fibröz başlık oluşmuş olur. Aynı zamanda kollajen üretimi sitokinlerin düz kas hücrelerini baskılaması ile azalır ve düz kas hücresi ölümü tetiklenir. Son olarak fibröz başlık sıklıkla omuz bölgesinden olmak üzere rüptüre olur ve protrombotik doku faktörü ve kollajen dolaşıma salınır.

Plak erozyonu, plak yırtılması olmadan koroner tromboz oluşturabilen bir diğer nedendir. Bayanlarda erkeklere nazaran daha sık AKS' a neden olmaktadır^{53, 54}. Erozyona uğramış plak üzerinde tromboz oluşma mekanizması tam olarak bilinmese de sistemik trombojenik faktörlerin rol oynadığı tahmin edilmektedir. Dolaşımda aktive olmuş lökositler; aktif doku faktörünü, agregasyonu ve hiperkoagölasyonu artmış trombositlerin üzerine bırakarak endotel bütünlüğü bozulmuş eroze plaklarda tromboz oluşumunu kolaylaştırır^{55, 56}.

TROMBOSİT YAPI VE FONKSİYONLARI

Trombositler, kemik iliğinin en büyük hücresi olan megakaryositler tarafından üretilir. Birçok sitokin megakaryositopoezde rol oynadığı gösterilmiştir. Etkileri megakaryositer seriye spesifik olmayan interlökin-3 (IL-3), interlökin-6 (IL-6), interlökin-11 (IL-11), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), lösemi inhibe edici faktör (LIF) ve kök hücre faktörünün (stem cell factor, SCF) megakaryositopoez üzerinde sinerjistik katkıları olduğu bilinmektedir. Megakaryositer serinin özgül sitokini olan trombopoetinin esas yapım yeri karaciğerdir. Sabit bir hızda sentezlenen bu sitokin hedef hücreleri olan megakaryosit ve trombositler tarafından metabolize edilmektedir. Trombopoetin, diğer sitokinlerin etkilerinin nötralize edildiği şartlar altında bile megakaryositopoezin bütün aşamalarını uyarabilmektedir. Pıhtı oluşumuna katılıp tüketilmediği sürece bir trombositin ortalama yaşam süresi 7-10 gündür.

In vivo ortamda kanın subendotelyal dokuya temasına neden olan bir damar zedelenmesi neticesinde trombositler diğer hücreler ve ekstrasellüler matriks moleküllerine (immobilize vWF, kollajen, laminin, fibronektin) yapışırlar (adezyon). Adezyonu takiben,

trombositler subendotelyal matriks üzerinde birçok yeni reseptör-substrat bağlanması ile sıkı bir şekilde yayılırlar. Kollajen, adenosin difosfat (ADP), epinefrin, trombin gibi herhangi bir agonist trombosit yüzeyindeki reseptörüne yapıştığı zaman hücrede belirgin biyokimyasal değişikliklere neden olur. (Tablo 1) Aktive olması neticesinde trombositin şekli değişir ve diğer hücrelerle etkileşimleri uyarılır. Şekil değişiminin ve trombosit aktivasyonu neticesinde GPIIb/IIIa reseptöründe meydana gelen konfigürasyon değişikliğinin avantajıyla trombositler bu reseptörün ligandı olan fibrinojeni bağlamak suretiyle kümeleşirler (agregasyon). Agregasyonun ilk aşaması geri dönebilir. Agregasyonu sonrasında granül içerikleri salgılanır (sekresyon) ve bu granüllerin yapısında bulunan agonistlerin de katkısıyla agregasyon geri dönemez hale gelir. Son olarak, damar kesisi bölgesinde trombositlerin de katkılarıyla oluşan pıhtının deney tüpünde olduğu gibi büzülerek yara dudaklarını birbirlerine yaklaştırdığı kabul edilmektedir (retraksiyon).

Tablo 1. Adezyon molekülleri

Ligand Reseptör
Kollajen
Fibrinojen
Fibronektin
Trombospondin
Vitronektin
von Willebrand faktörü
Laminin
GPIa/IIa, GPIIb/IIIa, GPIV
GPIIb/IIIa
GPIc/IIa, GPIIb/IIIa
Vitronektin reseptörü, GPIV
Vitronektin reseptörü, GPIIb/IIIa
GPIb/IX, GPIIb/IIIa
GPIc/IIa

Trombosit aktivasyonunun üç aşamada gerçekleştiği kabul edilir:

- 1) Uyarı: Genellikle agonistlerin ortaya çıkmasına yol açarak trombosit aktivasyonuna neden olan bir olay vardır. Agonistlerin trombositlere bağlanması bu hücrenin

aktivasyonunu başlatır.

2) Hücre içindeki ikincil mesajcılarının uyarıyı iletmeleri.

3) Cevap: Trombosit iskelet yapısının değişmesi (trombositin şekil değiştirmesi), trombositlerin fibrinojen aracılığı ile yapışıp küme oluşturmaları ve granül sekresyondur.

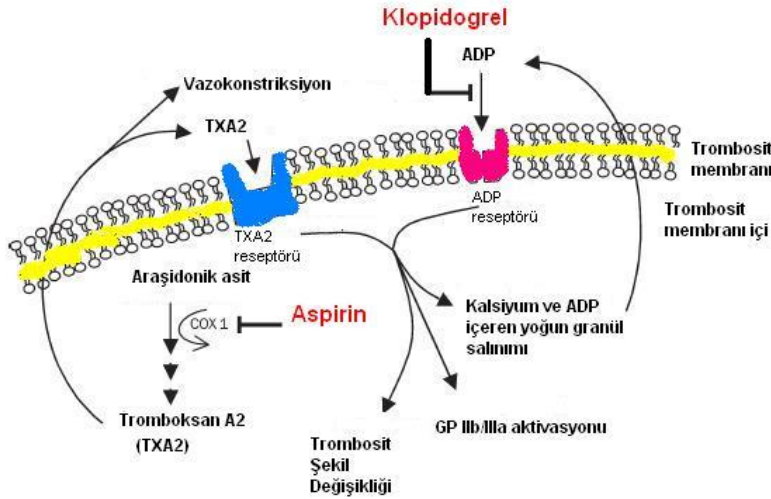
Trombosit aktivasyonunu başlatan agonistler zayıf ve güçlü olarak sınıflanırlar. Güçlü agonistler (kollajen, trombin vb.) agregasyonun engellendiği şartlarda dahi granül sekresyonunu uyatabilirler. Zayıf agonistler (ADP, epinefrin vb.) ise yalnız başlarına granül sekresyonunu uyaramazlar; ancak agregasyonu uyatabilirler. Agregasyon neticesinde sekresyon gerçekleşebilir.

Fibrinojen, fibrin oluşturma ve trombosit agregasyonunu desteklemesi dolayısıyla trombüs oluşumunda iki ayrı role sahiptir. GPIIb/IIIa reseptörünün latent durumdan, fibrinojen bağlayabilecek aktif duruma geçmesi bütün agonistlerle olan trombosit aktivasyonunun ortak bir sonucudur. Dimerik bir protein olan fibrinojenin komşu iki trombositin GPIIb/IIIa reseptörleri arasında köprü oluşturmak suretiyle trombosit agregasyonunu sağladığı düşünülmektedir.(Şekil 4)

Trombosit Agregasyonu Ölçüm Metodları

1. Turbidometrik (Optik) Agregometri:

Optik agregometri ile agonistler (ADP, kollajen, epinefrin, ristosetin vb.) bir manyetik düzenek yardımıyla karıştırılan sitratla antikoagüle edilmiş trombositten zengin plazma örneğine eklenince trombositlerde şekil değişikliğini ve takiben agregasyonu indüklerler. Sonuçta, bulanık bir süspansiyon olan trombositten zengin plazma agregatlar oluşukça saydamlaşarak ışık geçirmeye başlar. Agregometre, trombosit süspansiyonunun ışık geçirgenliğindeki değişimi kaydeder. Geçirgenlikteki artış indirekt olarak agregatlar oluştuğunu gösterir. Optik agregometri yöntemi; kan örneklerinin hazırlanmasında güçlükler içermesi, tetkik prosedürü bakımından yüksek oranda testi yapan kişiye bağımlı oluşu ve zaman alıcı bir işlem oluşu nedeni ile günlük pratikte zorlukla uygulanabilen bir yöntemdir. Bu nedenlere bağılı olarak yaygın olarak kullanılamamaktadır⁵⁷.



Şekil 4 Antitrombositer ilaçların etki mekanizmaları

2. İmpedans Agregometri: Bu yöntem 1980 yılında Cardinal ve Flower tarafından bulunmuştur. Bu sistemde trombositten zengin plazmanın yerine antikoagüle edilmiş tam kan kullanılır. Işık geçirgenliği yerine iki elektrod arasındaki elektriksel impedans (direnç) değişimi ölçülür. İstirahat halinde trombositler trombojenik değildir. Uyarılan trombositler agrege olup elektrodla yapıştıkça impedans artar.

3. Trombosit Sayım Yöntemi: Turbidometrik ve impedans agregometri yöntemleri ile küçük trombosit agregatlarının oluşumu ölçülemez. Dolayısıyla, agonist eklenmesini takiben trombosit karışımında erken dönemde meydana gelen değişiklikler kaydedilemez. Trombosit sayım yönteminde agonist ile stimülasyonu takiben tek başına duran trombositlerin sayısındaki azalma ölçülür.

4. Fibrinojen Bağlanmasının Tetkik Edilmesi: Trombosit agregasyonunun gerçekleşmesini sağlayan temel reaksiyon olan aktif GpIIb/IIIa reseptörü ile fibrinojenin bağlanması ¹²⁵-I işaretli fibrinojen kullanılarak radyoimmunoassay yöntemi ile tetkik edilebilir. Trombosit agregasyonu sırasında gerçekleşen yoğun granül, alfa granül ve eikozanoid sekresyonları da ölçülebilmektedir. Böylece trombositlerin agregasyonları, aktivite düzeyleri ve fonksiyonel kapasiteleri konusunda fikir edinilebilir.

Otomatik testler

Platelet Function Analyzer (PFA-100):

PFA-100 in vitro koşullarda primer hemostazı taklit eden bir sistemdir. Cihaz sodyum sitrat ile antikoagüle edilen 800 μ L tam kan örneğini 147 μ m çapında bir açıklıktan kollajen ve diğer trombosit aktive ediciler ile kaplı bir membranın içine doğru aspire eder. Trombositler membran ile etkileşime girerler ve bu olay açıklığın tam kapanması ile sonuçlanır. PFA-100 testin başlangıcından bu açıklığın trombosit tıkaç ile kapanması arasında geçen zamanı ölçer. Kapanma zamanı (KZ, closure time=CT) olarak ifade edilen bu süre in vitro trombosit fonksiyonlarını gösterir.

Ultegra RPFA:

Trombosit fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan hızlı basit ve doğru sonuç veren turbidimetrik bir yöntemdir. Optik agregometri ile iyi korelasyon gösterir⁵⁸.

Multipl Electrode Agregometry(MEA) (multiplate analyzer):

Tam kanda (fizyolojik ortam) impedans metodu ile hızlı bir şekilde trombosit fonksiyonlarının ölçüldüğü en güncel yöntemdir.

Multiplate Analyzer, MEA metodu ile ölçüm yapan otomatik bir sistemdir. 5 dakika içinde ölçüm yapılabilmektedir. Ölçüm yapılacak ilacı kanında bulunduran hastadan hirudin içeren tüplere kan alınır. Hirudin iki değerli katyonların konsantrasyonlarını çok düşürmeden koagülasyonu engellediği için sitrata göre üstündür (sitrat trombosit agregasyon çalışmalarının konvansiyonel antikoagülanıdır). Tek kullanımlık iki çift elektrot içeren test hücreleri kullanılır. 0.3 ml hirudinli kan dilue edilir ve 3 dakika inkubasyona alınır. Ölçülecek ilacın agonistini içeren kartuş kullanılarak ortama agonist madde verilir. Sensörler tüm işlem boyunca agregate olan ve elektrotlara yapışan trombositlerin meydana getirdiği direnç değişimlerini kaydederler. Sensör tellere yapışan trombositler ile artan direnç cihaz tarafından agregasyon birimine (AU) çevrilerek grafik çizilir. Üç parametre ölçülür, çizginin maksimum yüksekliği agregasyonu verirken, çizginin en dik eğimi hızı verir. Bu değerler deneysel çalışmalarda kullanılır. En önemli parametre agregasyon çizgisi altında kalan alandır (AUC). Bu değer trombosit aktivitesini en iyi yansıtan parametredir.

Sibbing ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 600mg klopidoğrel yüklemesi öncesi ve sonrası örnek almışlar ve MEA ile optik agregometri ile çalışmışlardır. Çalışmanın sonucunda MEA ile ölçülen trombosit agregasyonunda klopidoğrel tedavisi sonrası ciddi azalma tespit edilmiştir ($p<0.0001$). Ayrıca MEA ve optik agregometri karşılaştırmasında MEA

ile elde edilen sonuçlar optik agregometri sonuçları ile uyumlu bulunmuştur⁵⁹. Eritrositlerin trombosit fonksiyonları üzerine düzenleyici etkileri bulunduğu için tam kanın Clopidogrel etkilerinin tespitinde daha duyarlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca PFA-100 vakaların çoğunda klopidoğrelinin etkilerinin değerlendirilmesinde yetersiz kalmıştır⁶⁰. Eritrositlerin trombosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında MEA sonuçlarının çalışmalarda gold standart olarak kullanılan optik agregometri ile uyumlu olduğu söylenebilir.

AKUT KORONER SENDROMLAR

Giriş ve Tanı

Akut koroner sendrom (AKS) terimi, miyosit nekroz bulgusu olmayan tipik göğüs ağrısından ST elevasyonlu miyokard infarktüne kadar uzanan klinik olayları kapsar. Koroner arterlerde plak rüptürü, embolizasyon, değişik derecelerdeki koroner arter daralmaları sonucu bozulmuş miyokard hücre perfüzyonunu ile kendisini gösterir. Klinik bulgular etkilenen miyokard dokusunun genişliğine göre değişir. Klinik tablo biyokimyasal ve elektrokardiyografik (EKG) değerlendirme ile sınıflandırılır. Akut koroner sendromlar kararsız anjina ve akut miyokard infarktüsü (MI) olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir⁶¹.

Kararsız anjina ve akut MI farklılıklar gösteren iki tablodur. Kararsız anjina tablosu çok kesin sınırlarla tanımlanamazken akut MI spesifik bir tanıya sahiptir. Kararsız anjinada ağrının yoğunluk ve frekansındaki çeşitlilik sınıflamada yol göstericidir⁶². Klinik bir sınıflamaya göre istirahat ağrısı, yeni başlayan ağrı ve şiddeti artan ağrı olmak üzere 3 majör başvuru şekli vardır. Braunwald'ın da anjina şiddeti, klinik durum, EKG değişiklikleri ve antianginal tedavi yoğunluğuna dayanan daha detaylı bir sınıflama şeması vardır⁶³. Buna göre yeni başlayan veya sıklığı artan egzersiz anjinası olan hastalar Sınıf I, istirahat ağrısı olup son 48 saat içinde tekrar etmeyen hastalar (subakut) Sınıf II, son 48 saat de (akut) istirahat ağrısı olanlar Sınıf III olarak değerlendirilir. Tetikleyici sebeblere göre de Tip A (sekonder) anemi, ateş, hipoksi gibi kalp dışı sebepler, Tip B (primer) koroner arter daralmasına bağlı, Tip C (postinfarktüs) infarktüs sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina olarak sınıflandırılır.

Antianginal tedavi yoğunluğuna göre de; 1 tedavisiz, 2 oral tedavi, 3 yoğun tedavi (IV nitrat gibi) olarak alt sınıflara ayrılır. Örnek verecek olursak koroner arter hastalığı olan, minimal aktivitede ve istirahatte akut göğüs ağrısı olan, genel oral tedavi alan hasta Sınıf IIIB2 olarak

değerlendirilir ve bu tablo en sık başvuru şeklidir

Akut Mİ elektrokardiyografik kriterlere göre ST-segment elevasyonu olmayan (NSTEMI) ve ST-segment elevasyonu olan (STEMI) veya daha eski bir tanımlama olarak Q dalgalı ve Q dalgasız miyokard infarktüsü olarak sınıflanabilir. MI uzamış miyokardiyal iskemiye bağlı miyosit kaybı olarak kabul edilir ve dünya sağlık örgütü tarafından aşağıdaki 3 karakteristik bulgudan ikisinin bulunması olarak tanımlanır:

1. Tipik iskemi semptomları
2. Kardiyak enzimlerde yükselme
3. Dinamik EKG değişimi

American Collage of Cardiology (ACC) ve European Society of Cardiology (ESC) biyokimyasal (artmış troponin düzeyinide kapsayan), elektrokardiyografik, patolojik ve klinik başvuru özelliklerine göre MI tanısını yeniden düzenlemişlerdir.

Tablo 2 Braunwald Kararsız Angina Sınıflaması

BRAUNWALD KARARSIZ ANJİNA SINIFLAMASI
Semptom şiddetine göre
I. Egzersiz ile semptom
II. Subakut istirahat ağrısı (2-30 günler arası)
III. Akut istirahat ağrısı (son 2 gün içinde)
Tetikleyici faktöre göre
A. Sekonder
B. Primer
C. Postinfarktüs
Tedavinin yoğunluğuna göre
1. Tedavisiz
2. Genel anginal tedavi
3. Maksimal tedavi

Akut Miyokard İnfarktüsü kriterleri

1. Miyokard nekrozunun biyokimyasal belirteçlerinde tipik yükselme ve kademeli düşüş (troponin) veya hızlı yükselme ve düşüş (CKMB) ile aşağıdakilerden en az birinin bulunması.

- a. İskemi semptomları
- b. EKG de Q dalgası gelişmesi
- c. EKG de iskemi bulguları (ST segment elevasyonu veya depresyonu)
- d. Koroner arter girişimi

2. Akut Mİ patolojik bulguları

Geçirilmiş Mİ Kriterleri (aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin bulunması)

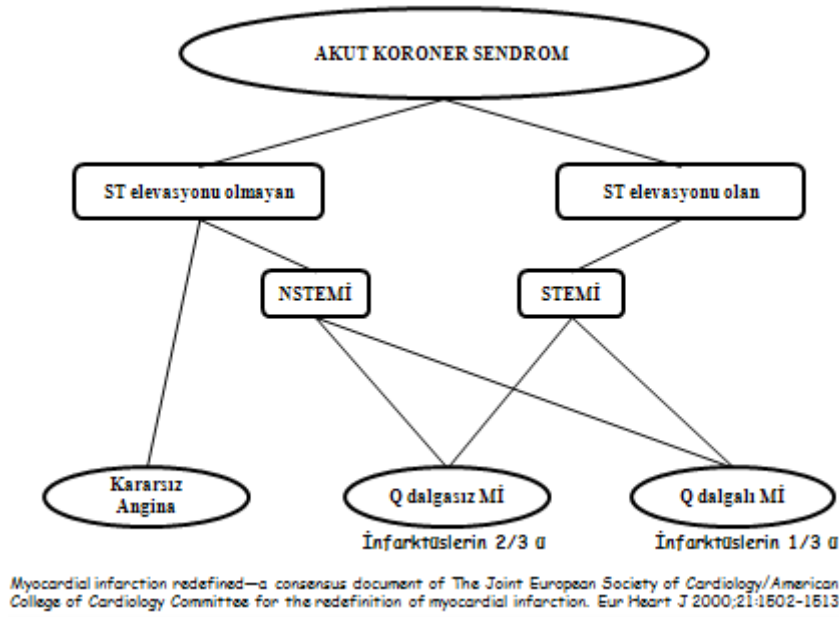
- 1. Seri EKG takibinde yeni Q dalgası oluşması
- 2. İyileşmekte olan Mİ ne ait patolojik bulgular

Birçok araştırmacı eski ve yeni kriterleri karşılaştıran çalışmalar yapmışlar ve yeni belirlenen ACC/ESC kriterleri ile akut Mİ tanı insidansında %25 den fazla artış olduğunu görmüşler.

Akut STEMI ardışık 2 veya daha fazla derivasyonda 0,1 mV veya daha fazla ST-segment elevasyonu olması olarak tanımlanır. Yeni gelişen sol dal bloğu ve posterior Mİ (V1, V2 de 0,1mV dan fazla ST depresyonu) bu tanımın istisnalarıdır.

STEMI hastalarında majör epikardiyal koroner arterlerde tam ya da tama yakın tıkanma olup miyokard tehlike altındadır ve acil miyokardiyal reperfüzyon tedavisi gerekmektedir (Tromboliz veya perkütan girişim). Zamanında reperfüzyon tedavisinin yapılamaması Q dalgası oluşumu ile sonuçlanır. Diğer taraftan NSTEMI, miyosit nekrozu (artmış troponin veya kreatin kinaz MB) olmasına rağmen ST-elevasyonu olmamasıdır^{64, 68}.

Hem STEMI hem de NSTEMI hastalarında Q dalgası oluşabilir veya oluşmayabilir.



(Şekil 5)

Klinik Özellikler

Epidemioloji

Akut koroner sendromlar Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde hastaneye yatışların en önemli sebebidir. Heryıl 1,7 milyon insan AKS tanısı hastaneye yatırılır. Bu hastaların %30'unu STEMI, %70'ini de kararsız anjina ve NSTEMI oluşturur⁶⁹.

Akut koroner sendrom spektrumu içinde yer alan STEMI, NSTEMI ve kararsız anjina pektoris rölatif prevalansları GRACE ve Euro Heart Survey çalışma kayıtları baz alınarak hesaplanmıştır. GRACE çalışmasına göre şüpheli akut koroner sendrom ile başvuran hastaların % 44'ü kararsız anjina pektoris ile başvururlarken, %45'i şüpheli ya da dışlana STEMI ve NSTEMI kabul edilmişlerdir. Kalan grup ise nedeni anlaşılamayan göğüs ağrısı olarak kaydedilmişlerdir. Hastaneden taburcu edilen hastalardan %30'u STEMI, %25'i NSTEMI, %38'i kararsız anjina olarak saptanmıştır. Euro Heart Survey çalışmasına göre ise popülasyonun %42'sinde başlangıç tanısı STEMI olup, hastaneden taburculuk anında ise %33 STEMI, %25 NSTEMI, ve % 42'sinde kararsız anjina tanıları kayıtlara geçmiştir. Bu nedenle, akut koroner sendrom prevalansı, incelenen kohort içindeki STEMI frekansı referans alınarak belirlenebilir⁷⁰.

Demografi

AKS demografisi temelde ateroskleroz risk faktörlerini yansıtır. Hastaların çoğu 50-70 yaş arasındadır ve kararsız anjinası olanlar genellikle daha yaşlıdır. 12.142 akut koroner sendrom hastasının bilgilerinin toplandığı GUSTO IIb⁷¹ (the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) çalışmasını incelenecek olursak AKS demografisi hakkında fikir sahibi olunabilir. Bu çalışmada STEMI için ortalama yaş 63 iken NSTEMİ için 66 dır. NSTEMİ için erkek kadın oranı 2:1 iken STEMI de 3:1 dir. Koroner arter risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperkolestorelemi ve tütün kullanımı AKS hastalarının %30-40'ında varken, diyabet hastaların %15-20'sinde görülmüştür. Diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemisi bulunan hastalarda NSTEMİ daha sıktır.

Akut koroner sendrom gelişimi için çeşitli risk faktörlerinin predispozan olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Risk faktörleri, modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen olmak üzere esas olarak iki grupta toplanırlar. Modifiye edilebilen risk faktörleri; hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, obezite ve fiziksel aktivite eksikliğidir. Modifiye edilemeyen risk faktörleri ise yaş, cinsiyet, ailede koroner arter hastalığı (genetik yatkınlık) öyküsünün olmasıdır. Klasik risk faktörlerine ilaveten; endotel disfonksiyonu, lipoprotein (a), homosistein ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksekliği yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler.

Klinik Bulgular

Tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerdeki önde gelen ölüm nedenidir. STEMI hastane içi mortalitesi %7-8 iken (GUSTO V de %5-6), NSTEMİde %2.4'dür. Akut miyokard infarktüsüne bağlı ölümlerin yarısına yakını, hastalar daha hastaneye ulaştırılmadan ilk 1 saat içinde görülür. Bu erken ölümlerin çoğu ventriküler aritmiler neticesinde gelişir. Koroner yoğun bakım ünitelerinin modernizasyonu, trombolitik tedavide kullanılabilen ilaçların geliştirilmesi ve kateter laboratuvarında acil olarak uygulanan mekanik reperfüzyon girişimlerinin kullanıma girmesiyle hastalıktan ölümlerde belirgin bir azalma görülse de hastalık multifaktoriyel patogenezi nedeniyle halen önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir.

Akut miyokard infarktüsünü başlatan olay, koroner plak yırtılması ya darıptırıcıdır. Ateromun fibröz şapkası rüptüre olunca, subendotelyal matriks ile kan ile temas eder . Ve trombositler aktive olarak trombin sentezlerler. Oluşan trombin ise trombüs oluşumuna yol açar. Sonuç damarın tamamen ya da kısmen tıkanmasıdır⁷².

Anlamalı kollateral damar yokluğunda tıkaçıcı trombüs sıklıkla ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü ile sonuçlanır. Hastalığın en önemli sebebi epikardiyal koroner arterlerin aterosklerotik hastalığıdır. Miyokard infarktüslerinin büyük kısmı, hemodinamik olarak önemli olmayan (< %60) erozyonların aktivasyonları sonucu oluşur.

Akut miyokard infarktüsünde semptomlar genellikle önceden asemptomatik olan kişilerde aniden, akut olarak ortaya çıkar. Ağrı genellikle istirahat esnasında başlar. Bazen cerrahi girişim, travma, hemoraji ve hipotansiyon neticesinde de semptomlar tetiklenebilir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal bölgede, tam olarak lokalize edilemeyen, baskı, sıkışma, basınç hissi ya da yanma şeklinde tariflenen, sıklıkla sol kol ve sırta yayılan bir karakterdedir. İstirahatle ve nitrogliserin ile geçmez ve 20 dakikadan daha uzun sürer⁷³. Göğüsteki sıkıntı hissi boyuna, alt çeneye, bileklere, sırta, omuza, sağ kola, epigastriyuma da yayılabilir. Akut miyokard infarktüsü özellikle yaşlı, diyabetik ve postoperatif hasta grubunda göğüs ağrısı olmaksızın da gelişebilir⁷⁴. Akut miyokard infarktüsü ile ilişkili diğer semptomlar terleme, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, bulantı, kusma ve hazımsızlık olarak sayılabilir. Gastrointestinal sistem ile ilişkili semptomlar özellikle inferior infarktüslerde siktir.

Hastaların fizik muayenesi akut miyokard infarktüsünün şiddeti, erken ve geç dönem komplikasyonlarının tespiti, hastalığın tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve prognoz açısından büyük önem taşır. Hasta genellikle huzursuz, terli ve ajitedir. Şok bulguları izlenebilir. Tabloya sol kalp yetmezliği kliniği hakimse dispne, takipne ve oskültasyon ile akciğer alanlarında krepitan raller duyulabilir. Pozitif Kussmaul bulgusu, sağ ventrikül miyokard infarktüsüne ait bir bulgu olarak kaydedilebilir. Kardiyak oskültasyon ile dördüncü kalp sesi duyulabilir. Kalp yetersizliği var ise üçüncü kalp sesi de oskültasyon ile saptanabilir. Mekanik komplikasyon varlığında (papiller kas rüptürü ya da disfonksiyonu, ventriküler septal rüptür ve serbest duvar rüptürü gibi) üfürüm duyulabilir, thrill palpe edilebilir.

Elektrokardiyografi (EKG)

Kullanımı kolay ve maliyetinin düşük olması sebebi ile EKG akut miyokard infarktüsü tanısında önemli bir yöntemdir. Akut koroner sendrom ile gelen ve EKG’inde iki ya da daha fazla ardışık derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST segment elevasyonunun tespit edilen hastalar zamanında tedavi edilmezler ise ağrı başlangıcından 2-4 saat sonra miyokard nekroz belirteçleri yükselmesi ile beraber EKG de Q belirecektir. Sıklıkla ST elevasyonunun karşı derivasyonlarında resiprokal ST depresyonları izlenir.

Göğüs ağrısı ya da iskemi ile ilişkili olabilecek semptomları olan bir hastada yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB), ST elevasyonu olarak kabul edilir ve kontrendikasyonu yoksa

hastalar fibrinolitik tedavi ya da kateter ile reperfüzyon tedavisi için değerlendirilmeye alınır.

İskemik semptomları olan ve daha önce çekilmiş olan EKG'lerinde LBBB olan hastalar ise LBBB varlığında miyokard infarktüsü EKG tanı kriterlerine göre değerlendirilirler.

Tablo 3 LBBB 'da MI Kriterleri

1. QRS vektörü ile eş yönlü ≥ 1 mm ST segment elevasyonu 5 puan
2. V1, V2 ve V3' ten birinde ≥ 1 mm ST depresyonu 3 puan
3. QRS vektörünün aksi yönünde ≥ 5 mm ST elevasyonu 2 puan
Total skorun >3 olmasının, %90'ın üzerinde bir spesifitesi ve %88'lik bir pozitif
prediktif değeri vardır.

ST segment yükselmesi olmayan bir AKS'li olguda miyokard nekroz belirteçlerinin yükselmesi Mİ bulgusudur ancak bu olguların büyük kısmında Q dalgası oluşmayacaktır. NSTEMİ hastalarının hepsinde enzimler yükselmez.

Laboratuvar Bulguları

Günümüzde akut miyokard infarktüsü tanısında laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) ve aktivite CK-MB gibi geleneksel ölçümlerin yerine, daha sensitif ve spesifik olan troponin T (TnT), troponin I (TnI), CK-MB gibi enzimler kullanılmaktadır.

Laktat dehidrogenaz (LDH)

Bu enzim sitoplazmada lokalizedir ve en yüksek aktiviteye iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek ve kırmızı kan hücrelerinde sahiptir. Laktat dehidrogenaz enziminin 5 izoformu bulunur. LDH- 1 izoformu kalpte baskın olan formdur⁷⁵. LDH-1 miyokard infarktüsü başlangıcı sonrası 8.saatte yükselmeye başlar, 3.-6. günler arasında pik yapar, 1-2 hafta yüksek düzeylerde kalır. LDH-1/ LDH-2 > 1 olması miyokard infarktüsü için duyarlı ve özgüldür.

Kreatin kinaz ve CK-MB

Kreatin kinaz da sitozolik bir enzimdir. 3 izoformu bulunur; CK-BB, CK-MB, CK-MM. Kalpte baskın formu CK-BB'dir; ancak spesifik olan izoformu CK-MB'dir. CKMB,

miyokard infarktüsü sonrası 3.-12. saatte yükselir; 24 saatte pik yapar; 2.-3. günde normale döner. Erken reperfüzyon sağlanırsa (12.saatten önce) ve yüksek konsantrasyonda pike neden olur^{76, 77}. Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü CK-MB' de artışa neden olacaktır. Bu artışlar kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda açık bir şekilde gözlenmiştir. Yine iskelet kası hasarına neden olan herhangi bir durum ya da hastalık varsa CK-MB yüksek düzeylerde saptanabilir. Böbrek yetmezliği bulunan hastaların %20'sinde de CK-MB değerleri yüksek saptanır. Diğer bir yalancı pozitif sonuç yaratan durum CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizimdir⁷⁸.

Troponin T ve Troponin I

Kalp kasında aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimi düzenleyen ana moleküller troponinlerdir. Troponinler, kalp kası hasarının sensitif ve spesifik belirteçleridirler. Üç farklı yapıda troponin molekülü vardır: kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin C (cTnC). Klinik sensitivitelerinin yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük konsantrasyonlarda olmasına bağlıdır^{79, 80}.

Spesifitelerinin çok yüksek olması, kalbe spesifik olan cTnT ve cTnI izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak CK ve CKMB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır. cTnT ve cTnI, akut miyokard infarktüsünden sonra ortalama 3-12 saatte yükselmeye başlar; 24 saatte pik yapar ve 7-14 günde normale döner⁸¹. Kardiyak troponinler, CK-MB'nin aksine iskelet kası hastalıklarından ve travmasından etkilenmemektedirler.

Renal yetmezlikte cTnT yüksek saptanabilir. cTnI ise renal yetmezlik durumundan daha az etkilenir⁸². Miyokarditte cTnI ve cTnT degerleri CK-MB'den daha sensitiftir. Özellikle miyokardit seyrinde gelişen kalp yetersizliği durumunda, ilk bir ay içinde belirgin cTnI yüksekliği izlenmektedir⁸³. Troponin değerlerinin yükseldiği diğer bir durum pulmoner embolidir ve pulmoner embolide 30 günlük mortalitenin değerlendirilmesinde cTnT veya cTnI yüksekliğinin prognostik önemi vardır. Pulmoner emboli tanısı almış hastalarda yapılan serum cTnT ölçümleri ile tedavinin ne derecede agresif yapılacağına karar verilebilir⁸⁴.

Sepsis ve septik şokta da troponin değerleri yüksek bulunmuştur. Burada vurgulanması gereken nokta ise; miyokardiyal hücre hasarının, sol ventrikül depresyonunun bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğunun tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmasıdır⁸⁵.

Konjestif kalp yetersizliğinde de kardiyak troponinlerde ılımlı derecelerde yükselmeler görülebilir. Kardiyak troponin değerleri, kalp yetersizliğinin şiddeti ile orantılı olarak artabilir. Bu durum, şiddetlenen kalp yetersizliğinde artmış olan duvar stresinden kaynaklanan subendokardiyal hasara bağlı olarak oluşabilir. Yüksek cTnT düzeylerinin ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan vakalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır.

Hipotirodi, akut stroke ve siroz olgularının bazılarında da troponin düzeylerinde yükseklik saptanabilir. Kanser tedavisinde kullanılan adriamisinin de troponin düzeylerinde artışa yol açabileceği bilinmektedir^{86, 87, 88}.

ST-Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlar

Risk belirlemesi ve tedavi yöntemi

ST-segment elevasyonsuz akut koroner sendromlarda (NSTEMI-AKS), hastalar kısa ve uzun dönem takiplerinde değişik ölüm ve tekrarlayan kardiyak olay riskine sahip heterojen bir popülasyonu oluştururlar^{89, 90}. Bu hastalarda erken risk katmanlandırması daha agresif ve etkin tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kilit rol oynar. Hastanın demografik ve anamnez özellikleri, klinik bulguları, EKG verileri ve belirteçlerin yükselmesini temel alan değişik skorlama tabloları ile başvuru anında risk değerlendirilmesi yapılabilir. Hastanın risk düzeyine göre tedavi stratejisi farklılıklar gösterir (Tablo 4)^{91, 92}.

TIMI (The thrombolysis In Myocardial Infarction)⁹³ ve PURSUIT (platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin)⁹⁴ skorlamaları büyük NSTEMI-AKS çalışmaları sonucu oluşturulmuştur. Daha güncel olan GRACE (The more recent Global Registry of Acute Coronary Events) skorlaması ise AKS tanısı altındaki 8 ayrı popülasyonun kayıtlarından doğmuştur.

Tüm bu skorlamalar kısa dönem prognoz için geliştirilmiştir. Hastane içi olaylar için GRACE risk skorlaması (RS), ilk 14 gün için TIMI RS ve ilk 30 gün için PURSUIT RS. Bununla birlikte NSTEMI-AKS hastalarında kötü olaylar ilk 30 günde daha sık gelişirler ve risk skorlamaları ile oluşumları öngörülebilir⁹⁵. Diğer taraftan erken invazif tedavinin uzun dönemde prognostik faydaları gösterilmiştir. Güncel olarak GRACE RS hastane sonrası 6 ay içinde Mİ ve ölümü öngörmeye kullanılmaktadır⁹⁶.

Tablo 4. NSTEMİ de risk belirlemesi (J. Am. Coll. Cardiol. 2007;50;1-157)

Yüksek Risk	Orta Risk
En az biri	En az biri
(yüksek risk kriteri olmadan)	
Öykü <48 saat içinde artan semptomlar	Eski Mİ, ACBG, PAH, CVO, ASA kullanımı
Göğüs ağrısı	
Uzun süreli rest anjina (>20 dakika)	Geçen uzun rest anjina, yeni başlangıçlı yada
	kötüleşen ağrı, gece ağrısı
Klinik bulgu	
>75 yaş, pulmoner, ödem, S3,	
raller, hipotansiyon, bradikardi,	> 70 yaş
taşikardi, yeni MR üfürümü	
EKG	
Rest anjina ile beraber	T dalga değişikliği, patolojik Q dalgası veya
0,5mm'den fazla ST değişimi,	istihatte birden fazla derivasyonda <1 mm
dal bloğu, sustained VT	ST depresyonu
Belirteçler Artmış kardiyak TnT, TnI veya	
CK-MB	
(TnT veya TnI > 0,1ng per ml)	Az artmış TnT, TnI, CK-MB (0,01<TnT<0.1 ng 2007;50;1-157)

NSTEMİ de tedavinin temelini antitrombositer tedavi oluşturur. Bu antiagregan ve antikoagülan ilaçları içerir. Aspirin ve klopidoğrel 2007 ACC/AHA kılavuzunda sınıf I endikasyona sahiptir ⁹⁷, yüksek riskli olgularda ise erken girişim düşünülebilir. O zaman glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin de tedaviye eklenmesi düşünülür.

Antikoagülan tedavinin temelini de antitrombin ilaçlar ya da faktör Xa inhibitörleri oluşturur. Heparinler standart antikoagülan tedaviyi oluştururlar. Bu hasta grubunda kardiyak olayları daha fazla azalttığı görülen düşük molekül ağırlıklı heparinlerde kullanılabilir.

Tablo 5 GRACE Risk belirteçleri

1. Yaş
2. Kalp hızı
3. Sistolik kan basıncı
4. Kreatinin düzeyi
5. Killip sınıfı
6. Başvuruda kardiyak arrest
7. Artmış kardiyak belirteçler
8. ST-segment değişimi

Tablo 6 TIMI Risk belirteçleri

1. Yaş > 65
2. ≥ 3 tane KAH risk faktörü olması
3. Son 7 günde ASA kullanımı
4. Bilinen KAH ($\geq 50\%$ darlık)
5. Son 24 saatte >1 istirahat ağrısı olması
6. ST segment değişimi $\geq 0.5\text{mm}$
7. Artmış kardiyak belirteçler

Tablo 7

ASA, ST SEGMENT ELEVASYONU OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLAR	
klopidogrel, beta bloker, ACE inh., statin	
ASA, klopidogrel, UF heparin/enoksoparin, beta bloker, nitrat	
Yüksek Riskli	Düşük Riskli
GpIIb/IIIa inhibitörü	
Konservatif Strateji	
Erken invaziv strateji	
EKG (+) ve belirteçler (+) EF<%40	
İse erken invazif strateji	

ST-Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

Epikardiyal koroner arterde rüptüre plağın sebep olduğu tıkaçıcı tromboz ile endokarttan epikarda doğru miyokardiyal nekroz dalgası başlar ve reperfüzyon sağlanana kadar genişlemeye devam eder. Koroner arter açıklığının yeniden sağlanması sağkalımı ile koreledir. Kısa zamanda reperfüzyon sağlanması transmural miyokard nekrozunun önlenmesi ve sınırlanması açısından önemlidir⁹⁸. Semptom sonrası perkütan girişim için gecikilen her yarım saatte bir yıllık mortalitede %8 oranında rölatif risk artışı mevcuttur⁹⁹. Bu nedenle STEMİ tedavisinde esas amaç reperfüzyonun en kısa zamanda sağlanmasıdır.

Tedavi seçenekleri

Günümüzde reperfüzyon tedavisinde gold standart perkütan koroner girişimdir. Eğer hasta ağrı başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde başvurmuşsa ve invazif girişim gecikmeden yapılabilecekse PKG tek seçenektir. Ayrıca kapı balon süresi 90 dakikayı aşmayacaksa, hasta killip sınıf III-IV ise (şok), artmış kanama riski sebebi ile fibrinolitik kontrendike ise, geç başvurulmuşsa (>3saat), Mİ tanısı kesin değilse PKG yapılmalıdır. Kapı balon zamanı 90 dakikayı aşacaksa ve hasta ilk 3 saat içindeyse, majör kanama riski yoksa fibrinolitik yapılabilir, 1 saati aşmış hastalar için fibrin spesifik ajan seçilmelidir.

Trombolitik Tedavi

ISIS-2 (The Second International Study of Infarct Survival) ve GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) çalışmaları trombolitik tedavi ile ilgili yapılmış en önemli çalışmalardır. Streptokinaz ile yapılan bu çalışmalarda 30 günlük mortalitede kontrol grubuna göre %23 oranında azalma saptanmıştır. Ağrı başlangıcından sonraki ilk 3 saat trombolitik tedavinin en etkili olduğu dönemdir. İlk 3 saatten sonraki dönemde hem etkinliği azalmakta hem de komplikasyon oranı artmaktadır^{100, 101, 102}. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda damar açıklığı %50-60 hastada devam etmektedir. %10-20 hastada reoklüzyon, %1-2 hastada ise hemorajik inme gelişmektedir. Ancak AMİ tanısı ile hastaneye yatırılan hastaların ancak %50'si trombolitik tedavi için uygundur.

Dünya çapında en yaygın kullanılan trombolitik ajan fibrin nonspesifik olan streptokinazdır. Dolaşımdaki plazminojeni aktive ederek sistemik litik etki gösterir. Alerjik reaksiyonlar ve Bezold-Jarish reaksiyonu sıktır. 90.dakikada damar açıklık oranı %50'dir. Hiperfibrinolizis yaptığından beraberinde heparin kullanımı şart değildir^{101, 103, 104}.

Alteplaz (t-PA), reteplaz (r-PA) ve tenekteplaz (TNK-tPA) fibrin spesifik ajanlardır. Sistemik litik duruma neden olmamakla birlikte reteplaz fibrinojenin tükenmesine neden olur. Alerjik reaksiyon yapmazlar. 90. dakikada damar açıklık oranları %80'dir. Heparinle birlikte verilmelidirler ve aPTT normalin 1,5-2 katı civarında tutulmalıdır. Streptokinaza göre mortalite oranları daha düşüktür. Ancak intrakraniyal kanamada hafif bir artış vardır

Tablo 8

BAŞARILI REPERFÜZYON KRİTERLERİ

1. Ağrının tamamen geçmesi veya %50'den fazla azalması
2. EKG'de ST elevasyonlarında %70'ten fazla gerileme
3. Akselere idiyoventriküler ritim (%95 sensitiviteye sahip)
4. Hızlı enzim pikini takiben enzimlerin erken düşmesi (wash-out)
5. Anjiyografik olarak: TIMI 3 akım, grade 3 blush (tüllenme) ve damara göre normal tıması kare sayısı

Primer Perkütan Koroner Girişim (Primer PKG):

1993 yılında arka arkaya yayınlanan 3 randomize çalışma sonrasında primer PKG mercek altına alınmıştır. Bu çalışmaların en büyüğü (n=395) olan the PAMI (Primary Angioplasty in

Myocardial Infarction) çalışmasında 60 dakika içinde %97 oranında reperfüzyon sağlanmıştır (%94 hastada TIMI3 akım elde edilmiş)¹⁰⁵. 10 randomize çalışmanın meta-analizi olan PCAT (Primary Coronary Angioplasty Trialists) çalışmasında ise primer balon anjioplasti ile 30 günlük mortalite ve reinfarkt oranının anlamlı olarak azaldığı bunun yanında hemorajik inme oranında da anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir¹⁰⁶. Bu çalışmalarda ileri PKG teknikleri kullanılmamıştır. Daha güncel olan the STOPAMI (Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction) çalışmasında ise stent ve abciximab tedavisi t-PA ile karşılaştırılmıştır ve sintigrafik infarkt alanının PKG grubunda çok daha azalmış olduğu görülmüştür. Ayrıca ölüm, reinfarkt ve inme stent grubunda anlamlı olarak daha azdır.

Keeley ve arkadaşları¹⁰² tarafından yayınlanan 23 çalışmanın meta-analizinde, 3872 primer PKG uygulanmış, 3867 trombolitik tedavi almış hastaların sonlanım noktaları karşılaştırılmış. 30 günlük mortalite, reinfarktüs ve stroke primer PKG grubunda istatistiksel olarak daha düşük saptanmıştır. Başka bir meta-analizde, toplam 7739 hasta, primer perkütan koroner girişim ile trombolitik tedavi karşılaştırılmıştır. Primer PKG grubunda mortalite, reinfarktüs ve stroke trombolitik grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Sonuç olarak perkütan koroner girişim MI'da trombolitik tedaviye göre daha üstündür¹⁰⁶.

Akut Mİ ile başvuran hastalarda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleriyle birlikte primer perkütan koroner girişim öncelikli olarak düşünülmelidir. PKG, koroner anatomiye değerlendirmesinin yanı sıra daha düşük stroke ve mekanik komplikasyon oranı ve daha iyi sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkilidir^{100, 101, 102}.

Girişimsel tedavideki gelişmelere karşılık primer PKG uygulamasının başarısı hastanın Mİ başlangıcından itibaren hemodinami laboratuvarına ulaştırılmasına kadar geçen süreye bağlıdır. Primer PKG uygulamasında, akut Mİ başlangıcını izleyen ilk balon şişirilmesine kadar geçen ideal süre 90 (± 30) dakika olmalıdır. PRAGUE-2 çalışmasında semptomların başlangıcını takiben ilk 3 saat içerisinde uygulandığında primer PKG ile streptokinaz uygulanan hastaların mortalite oranlarının benzer olduğu ancak 3 saatten sonra primer PKG ile mortalite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte primer PKG hastaneler için önemli bir alt yapı ve personel deneyimi gerektirmektedir⁹⁶

Düşük doz trombolitik $\pm$ Gp IIb/IIIa inhibitörü tedavisi sonrası PKG uygulaması çalışmaları o dönemde stentlerin yaygın kullanımda olmaması sebebi ile başarısız olmuştur. Son yapılan çalışmalarda ise olumlu sonuçlar alınmıştır. PACT çalışmasında 606 hasta yarı doz (50mg) bolus t-PA ve plaseboya ayrılmış ve hastalara başvuruyu takiben 120 dk. içinde perkutan koroner girişim uygulanmıştır. TIMI III akım t-PA grubunda plaseboya göre anlamlı

olarak yüksek bulunmuştur (%33-%15). Gruplar arasında reoklüzyon, mortalite ve hemoraji açısından fark bulunamamıştır

Primer perkütan koroner girişim uygulanan STEMI’de ADP reseptör antagonistlerinin (tiklopidin, clopidogrel) önemli bir yeri vardır. Özellikle klopidogrel tiklopidine göre daha az yan etki profiline sahip olduğu için tercih edilir. Reinfarktüs ve stent trombozu riskini dolayısıyla mortaliteyi azaltmaktadır. Özellikle PCI-CURE çalışmasından çıkan sonuçlar ışığında STEMI sonrası primer stentleme uygulanan hastalarda artan faydaları nedeniyle klopidogrel’in 1 yıl kullanılması önerilmektedir¹⁰⁸.

Kurtarıcı Perkütan Girişim:

Kurtarıcı perkütan girişim, fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda perkütan girişimle koroner akımın sağlanmasını amaçlar. Bu yöntemle ilgili yapılan iki randomize çalışmada klinik yararlılık gösterilmiştir^{109, 110}. Bu konuda karşılaşılan en önemli sorun, trombolitik tedavinin başarısının (koroner arter açıklığının) invaziv olmayan yöntemlerle güvenilir bir şekilde değerlendirilememesidir.

Balon veya Stent Uygulaması

Anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında stentleme sonrası koroner akımda yavaşlamanın daha fazla olduğu bildirilmektedir¹¹¹. Burada stent yerleştirilmesi ile koroner plağın daha fazla ezilmesi sonucunda plak içi materyalin distale embolize olması ve neticede kan akımında yavaşlamaya neden olduğu ileri sürülmektedir. Akut MI’de predilatasyon sonrası stentleme ile predilatasyon yapılmadan doğrudan stentlemenin karşılaştırıldığı bir çalışmada direkt stent ile no-reflow sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir¹¹².

Adjuvan tedaviler

Antitrombositer Tedavi

Fibrinolitik tedaviye ek olarak yardımcı yoğun antitrombositer tedavi uygulaması miyokardiyal doku düzeyinde perfüzyonun sağlanması, distal mikroembolilerin önlenmesi açısından önemlidir. ISIS 2 (The Second International Study of Infarct Survival) çalışmasında streptokinaz ile birlikte erken aspirin tedavisinin, inkar edilemez faydaları gösterilmiştir¹¹³. Bu çalışmada aspirin ile randomize edilen hasta grubunda 35 günlük mortalite kontrol grubuna göre %23 oranında azalmıştır. Aspirin alerjisi olmayan hastalara 300 mg çiğnenebilir aspirinin oral yüklemesi sonrasında 75-162 mg idame dozu verilmesi önerilmektedir. Tiklopidin ve klopidogrel’in de faydalı etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Klopidogrel’in

fibrinolitiklerle birlikte kullanıldığı CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction) ve COMMIT/CC-2 (the Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction/Chinese Cardiac Study-2) çalışmalarında STEMI de aspirine eklenen klopidoğrel in infarktan sorumlu arter (İSA) açıklığı, iskemik komplikasyonlar ve mortalite üzerine olumlu etkileri ortaya konmuştur.

Antitrombin Tedavi:

Koagülasyon basamaklarının aktivasyonu ile oluşan trombin, fibrin ağlarının oluşumunda ve trombosit aktivasyonunda önemli rol alır. STEMI de reperfüzyon tedavisinden bağımsız olarak koagülasyon sisteminin inhibisyonu önemlidir. STEMI hastalarında hemen başlanılan antitrombin tedavi derin ven trombozu, pulmoner emboli, ventrikülde trombüs oluşumunu ve serebral embolizasyonu önlemede etkindir.

Fibrin spesifik olmayan trombolitik ajanlar fibrin yıkım ürünlerini artırarak antikoagulan etki yaratırlar bu yüzden antikoagülasyon şart değildir (sınıf IIb endikasyon). Fibrin spesifik ajanlar ise sistemik koagülasyon üzerine belirgin etki göstermezler. ISIS-3 ve GISSI-2 çalışmalarında subkütan unfraksiyone heparin (UFH) ve plasebo karşılaştırılmış ve 30 günlük mortalitede azalma görülmüş, total inme riskinde anlamlı olmamakla birlikte hemorajik inme ve sistemik kanama riskinde bir miktar artış görülmüştür^{114, 115, 116}. 68000 hastanın meta-analizinde streptokinaz ve UFH kullanımının 1000 hastada 5 ölümü önlediği bulunmuştur. GUSTO-1 alt analizinde, IV UFH damar açıklığı üzerinde etkili olmakla birlikte, subkütan UFH reinfarktı önlemede daha etkili bulunmuştur¹¹⁷.

Fibrin spesifik ajanlarla UFH kullanımı önerilmektedir. Alteplaz ile birlikte IV UFH kullanımının İSA açıklığı üzerine faydalı etkisinin olduğu ortaya konmuştur¹¹⁸. UFH nin alteplaz ile 48 saat aPTT 1,5-2,0 kat olacak şekilde kullanımı önerilmektedir. PKG uygulandığında ise 70-100 U/kg heparin uygulaması önerilmektedir. GpIIb/IIIa inhibitörü ile kullanılacaksa doz azaltılması önerilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) 75 yaş altında, fibrinolitik tedavi alan hastalarda ciddi böbrek yetersizliği yoksa UFH ne alternatif olabilir. ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic) çalışmasında tenekteplaz alanlarda enoksaparin ile UFH karşılaştırılmış, 30 günlük mortalite, hastane içi reinfarkt ve tekrarlayan iskemide UFH'ne göre azalma görülmüştür¹¹⁹. Son olarak EXTRACT-TIMI-25 (The Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment, Thrombolysis in Myocardial Infarction-Study 25) çalışmasında fibrinolitik verilen 20.506

hastaya en az 48 saat UFH ve enoksaparin verilmiş ölüm veya nonfatal rekürren MI'de enoksaparin lehine üstünlük görülmüştür fakat majör kanamalarda da artış izlenmiştir¹²⁰.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri

Çalışmalar STEMI'de GpIIb/IIIa inhibitörlerinin tek başlarına TIMI-3 akım sağlayamadığını göstermektedir. TIMI-14, SPEED (Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department), IntroAMI (Integrilin and low-dose Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction) çalışmalarında fibrinolitiklerle kullanımları değerlendirilmiştir^{121, 122, 123}.

Bu çalışmalarda 60-90 dakika açıklık oranlarının arttığı görülmektedir. Kombinasyon tedavisinde fibrinolitik dozu %50 azaltılmalıdır. Düşük doz litik ajan ve GpII/IIIa inhibitörü birlikteliğinin ele alındığı GUSTO-V ve ASSENT-3 çalışmalarında erken iskemik olaylarda (reinfarkt) azalma görülse de tam doz litik tedaviye göre 30 günlük ve 1 yıllık mortalitede azalma görülmemiştir¹²⁴. PKG ile kullanımında TIMI 3 akım üzerine etkinliği ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış¹²⁵ ancak infarkt alanı ve klinik gidiş üzerine etkileri ortaya konamamıştır. Primer perkutan girişimde absiksimab'ın ek tedavi olarak kullanıldığı 8 randomize çalışmanın meta-analizinde 30 günlük mortalite ve uzun dönem (6-12 ay) mortalitede azalma görülmüştür, majör kanama riskinde artış olmamıştır¹²⁶. Absiksimab' a primer perkutan girişim öncesi mümkün olduğu kadar erken başlanması önerilir (sınıf IIa). Tirofiban veya eptifibatide ise PKG öncesi düşünülebilir (sınıf IIb).

Miyokardiyal Reperfüzyon

Koroner akımın yeniden sağlanarak miyokardiyal hücre ölümünü önlenmesinde en önemli parametreler iskeminin süresi ve şiddetidir. Klinik çalışmalarda koroner akımın erken sağlanması ile sistolik ve diyastolik fonksiyonların daha iyi korunduğu, mortalitede önemli azalma olduğu görülmüştür¹²⁷. Sol ventrikül fonksiyonunun korunmasında önemli olan diğer bir etken mevcut olan kollateral akımdır. Özellikle semptomların başlangıcından iki saati geçmiş hastalarda miyokard hücre ölümünü azaltarak önemli bir görev üstlenmektedir¹²⁸. Başarılı reperfüzyon sonrası, kalıcı hücre hasarı olmadığı durumlarda da miyokardiyal kasılma kusuru gözlenebilir. İskemi sonrası görülen bu fenomene 'miyokardiyal stunning'¹²⁹ denir. Miyokardiyal stunning hayvan deneylerinde iyi tanımlanmıştır. Ayrıca pozitron emisyon tomografisi ile doğrulanmıştır.

Reperfüzyon tedavileri risk altındaki miyokardın kurtarılması amacıyla uygulansa da bazen işlem sırasında canlı olan hücrelerin ölümüyle sonuçlanır. Bu duruma reperfüzyon hasarı

(miyokardiyal hasar) denir. Reperfüzyon hasarından korunmak için mikrovasküler bütünlüğü koruyacak tedaviler denenebilir. Antitrombositer ilaçlar ve antitrombin tedaviler^{130, 131} ateroembolik artıkların embolizasyonunu önlemek için kullanılırlar.

Yaşam süresinin uzaması ve ventrikül fonksiyonunun korunması, yalnız infarkt alanının başarılı erken reperfüzyonu ile kısıtlanmasına bağlı değildir¹³². Deneysel ve klinik çalışmalarda koroner arter açıklığının sağlanması ile ventrikülün yeniden şekillenmesi (remodeling), kollateral akımın artırılması, sistolik ve diyastolik fonksiyonun iyileşmesi, elektriksel aktivitenin stabilitesinin sağlanması ve uzun dönem mortalitede azalma gibi birçok yararı gösterilmiştir. Ayrıca geç reperfüzyon ile vasküler çatı oluşumu sağlanır ve böylelikle infarkt alanının artması ve ventriküler anevrizmaya gidiş engellenir¹³³.

İnfarktan sorumlu stenotik arterin düşük antegrad akımla beslediği kötü kasılan veya kasılamayan bölgelerde canlı miyokard hücreleri olabilir. Bu duruma ‘hibernating miyokardiyum’ denir. Perkütan girişim ile perfüzyonun yeniden sağlanması ve koroner akımın artması ile miyokardiyal fonksiyonda belirgin artış gözlenir. Geç reperfüzyon tedavisi ventriküler fonksiyonun iyileşmesinde, diğer tedavilerden bağımsız olarak yarar sağlamaktadır.

TIMI Akımının Değerlendirilmesi

Reperfüzyon rejimlerindeki gelişmeler ve normal epikardiyal akım sağlanmasına rağmen STEMI’ de esas amaç miyokardiyal perfüzyonun yeniden sağlanmasıdır. Miyokard perfüzyonu için oklüde arterde akımın yeniden restore edilmesi gereklidir. Bununla beraber TIMI III koroner akım sağlanan birçok hastada yeterli mikrovasküler perfüzyon sağlanamamaktadır. Anjiyografik olarak disseksiyon, trombüs, spazm veya yüksek dereceli rezidüel stenoz gibi faktörler olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 0-1) “no-reflow” olarak kabul edilirken akımda daha az bozulma (TIMI 2) genellikle yavaş akım olarak tanımlanır. Normal miyokardiyal perfüzyonun sağlanmasına iki önemli neden engel teşkil etmektedir. Bunlardan birincisi no-reflow fenomenidir. İkinci neden ise reperfüzyon hasarıdır¹³⁴. No-reflow fenomenine neden olan distal mikrovasküler yatağın obstrüksiyonu, trombosit mikroembolileri ve küçük trombüsler nedeni ile oluşmaktadır. Fibrinolitik tedavi ile pıhtı bağımlı trombinin açığa çıkması mikroembolilerde artış gözlenmektedir. Trombin güçlü bir trombosit agonistidir. Ayrıca mikrovasküler yatakta spazm oluşabilmektedir. Özellikle aktive olmuş trombositlerden salınan serotonin ve tromboksan A2 mikrovasküler spazmdan sorumlu tutulmaktadır. Reperfüzyon hasarı hücrelerde ödem, serbest oksijen radikallerinin oluşması ve hücre içi kalsiyum birikimi ile

sonuçlanmaktadır. Ayrıca sitokin aktivasyonu ile nötrofil birikimi ve inflamatuvar yanıtta artış gözlenir. Bu durum hücre hasarı oluşumunu kolaylaştırır. Miyokard perfüzyonunu değerlendirmek için pratikte kullanılabilecek basit bir yöntem yoktur. On iki derivasyonlu elektrokardiyografide ST elevasyonunun gerilemesi reperfüzyon cevabını değerlendirmede en sık kullanılan kriterdir. Trombolitik tedaviden 90-180 dakika sonra ST elevasyonu tamamen gerileyen olgularda İSA büyük olasılıkla (%90-95) açık ve TIMI 3 akım (%80) sağlanmıştır¹³⁵. Ayrıca ST elevasyonunun gerilememesi İSA'nın mutlaka oklüde olduğu anlamına gelmemektedir. Trombolitik tedavi sonrasında ST elevasyonu devam eden hastaların en az yarısında erken anjiyografi ile İSA açık bulunmuştur¹³⁵. Ancak İSA'nın açık olmasına rağmen ısrar eden ST elevasyonu olan olgularda ölüm ve kalp yetersizliği daha yüksektir¹³⁶.

Epikardiyal koroner oklüzyonun giderilmesine rağmen bazı hastalarda kan akımı yavaşlayabilir veya hiç olmayabilir. Koroner kan akımı paternini tanımlamak için kullanılan TIMI akım sınıflaması yöntemi ile miyokard perfüzyonundan ziyade epikardiyal kan akımı değerlendirilmektedir. Bu sınıflamaya göre:

TIMI 0: Distal akım, perfüzyon yoktur.

TIMI 1: Distal akım var ancak distal koroner yatak tam dolmuyor: penetrasyon var, perfüzyon yoktur.

TIMI 2: Kontrast madde distal koroner yatağı tam olarak dolduruyor, ancak opak maddenin doluş ve yıkanması normal koroner artere göre daha yavaştır.

TIMI 3: Kontrast maddenin distal koroner akımı doldurma ve yıkanma hızı normal koroner arter ile aynıdır.

TIMI akım sınıflamasının değerlendirilmesinde filmi okuyanlar arasında belirgin uyum sorunu olduğu için TIMI kare (frame) sayısı (TKS) yönteminin kullanılmasının daha doğru olacağı ileri sürülmektedir. Bu yöntemde opak maddenin koroner artere girişinden belirli distal alanlara ulaşmasına kadar geçen kare sayısı hesaplanmaktadır.

AKUT KORONER SENDROMLAR ve P2Y12 RESEPTÖR BLOKAJI

Miyokard infarktüsü, inme ve sıklıkla ani ölüm birçok vakada arteriyel trombozdan kaynaklanır. Vasküler hastalığı olan ve artmış arteriyel tromboz riski taşıyan hastalarda antitrombositer ilaçlar tromboz oluşumunu azaltabilirler. Aspirin, tienopridinler (tiklopidin, clopidogrel, prasugrel) ve cilostazol (selektif cAMP fosfodiesteraz inhibitörü) gibi oral

antitrombositer ilaçlar iskemik olayların önlenmesi amacıyla birçok klinik olayda sıkça kullanılmaktadır.

Bir tienopiridin türevi olan klopidoğrel ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden inaktif bir ön ilaçtır. Karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşmekte ve antitrombositer etkisini trombosit ADP reseptör alt tipi P2Y₁₂'yi yarışmasız olarak inhibe ederek göstermektedir¹³⁷. Adenozin difosfat, aktive trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanması için fibrinojeni indüklediği için¹³⁸ ADP'nin clopidogrel ile blokajı trombosit aktivasyonunda anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır¹³⁹.

Son yıllarda AKS patogenezi hakkındaki bilgilerin artması, tedavide yeni stratejilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bir tienopiridin türevi olan klopidoğrel semptomatik aterosklerotik hastalıkta, perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarda, kararsız angina ve NSTMI'li hastalarda ölüm ve iskemik komplikasyonları önlediği gösterilmiştir^{140, 142}. Günde 75 mg tek doz clopidogrel kullanımının aspirine göre olumsuz kardiyovasküler olaylarda daha fazla azalma sağladığını gösteren CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) çalışmasından sonra FDA (Food and Drug Administration) tarafından günlük tek doz 75 mg clopidogrel kullanımı onaylanmıştır¹⁴⁰. Takip eden CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) çalışması sonrasında ise AKS'de 300 mg yükleme dozunun kullanımı onaylanmıştır¹⁴². Clopidogrel'in NSTMI'de kullanımı yaygın olarak kabul gören bir tedavi şekli olsa da STEMI'de kullanımına ilişkin çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Son zamanlarda STEMI'de Clopidogrel'in yararlı etkilerini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır^{143, 144}.

ST-Elevasyonsuz Akut Miyokard İnfarktüsünde Klopidoğrel

Erken antitrombositer ve antitrombin tedavi günümüzde NSTEMI- AKS tedavisinin temelini oluşturmaktadır. CURE ve PCI-CURE çalışmaları^{142, 145}, NST-AKS'de klopidoğrel kullanımı konusunda yapılan ilk klinik çalışmalardır. CURE çalışmasında, kararsız anjina veya NSTEMI'nin ilk 24 saati içinde hastaneye başvuran 12.562 hasta 300 mg klopidoğrel veya plaseboya randomize edilmiştir. Clopidogrel grubu günde 75 mg Clopidogrel ve aspirine, plasebo grubu ise aspirine 3-12 ay (ortalama 9 ay) boyunca devam etmiştir.

Kombinasyon tedavisi alan grupta, kardiyovasküler nedenlerden ölüm, ölümle sonuçlanmayan MI ve inmeden oluşan primer sonlanım noktalarında %20'lik görece ($p<0.001$), %2.1'lik mutlak risk azalması saptanmıştır. CURE çalışmasında majör kanama clopidogrel grubunda daha fazla izlenmiş ($p=0.001$), fakat yaşamı tehdit edici kanama oranında artış olmamıştır. Clopidogrel'in olumlu etkisi, kardiyovasküler olaylar açısından yüksek, orta

veya düşük risk grubuna dahil hastalar yanı sıra aspirin, lipid düşürücü tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi olumlu etkileri kanıtlanmış ilaçları kullanan hastalarda da izlenmiştir. CURE çalışması, rutin olarak erken girişimsel prosedür uygulanmayan hastanelerde yapılmış bir çalışmadır ve hastaların sadece %23'üne revaskülarizasyon uygulanmıştır. Bu çalışma, kararsız anjina ve NSTEMI ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanmayan hastalarda aspirin ile birlikte clopidogrel kullanımını kuvvetli olarak desteklemektedir¹⁴⁶.

CURE çalışmasının bir alt grubu olan ve PKG uygulanan 2658 hastayı kapsayan PCI-CURE çalışması, PKG öncesi yükleme dozunun takip eden uzun süreli clopidogrel tedavi stratejisi, yükleme dozu olmadan yapılan klopidogrel tedavisi ve PKG sonrası sadece dört haftalık clopidogrel uygulaması ile karşılaştırılmıştır. Perkütan koroner girişim sonrası 30 gün içindeki kardiyovasküler ölüm, MI ve acil hedef damar revaskülarizasyonu birleşik sonlanım noktasında clopidogrel ile %30'luk görece risk ($p=0.003$), %1.9'luk mutlak risk azalması ve çalışmanın sonunda kardiyovasküler ölüm ve ölümle sonuçlanmayan Mİ'de %31'lik görece risk azalması saptanmıştır ($p=0.002$). PKG öncesinde clopidogrel, 30 günlük takip süresince ve sekizinci ayın sonunda plaseboya göre daha yararlı bulunmuştur⁵. PCI-CURE sonuçları, NSTEMI ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanan hastalarda PKG öncesi başlanan ve işlem sonrası devam edilen uzun süreli clopidogrel tedavisinin, erken ve geç dönemdeki majör kardiyovasküler olayları azalttığını göstermektedir.

ACC/AHA 2007 USAP/NSTEMI kılavuz güncellemesinde stent takılmadan medikal tedavi verilen NST-AKS hastalarına ömür boyu aspirin (75-162 mg) tedavisi başlanması, klopidogrel ile ise en az 1 ay olmak üzere mümkünse 1 yıl kullanılmasını önermektedir (kanıt düzeyi A)¹⁴⁶. Çıplak stent takılan NSTEMI-AKS hastalarına ise klopidogrel yine aspirin ile birlikte en az 1 ay olmak üzere mümkünse 1 yıl önerilmektedir (kanıt düzeyi A). İlaç kaplı stent takılan tüm hastalara da en az 12 ay klopidogrel aspirin ile beraber önerilmektedir (kanıt düzeyi: B).

ST-elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsünde Clopidogrel

STEMI tedavisindeki temel amaç infarkt ile ilişkili arterin reperfüzyonudur. Fibrinolitik ve PKG etkin tedavi yöntemleri olarak uygulanmakla birlikte PKG daha çok tercih edilen bir seçenektir. STEMI'de bir trombosit aktivatörü olan tromboksan A₂'yi inhibe etmek amacıyla, fibrinolitik veya PKG ile birlikte aspirin mutlaka verilmelidir¹⁴⁷. Adenozin difosfat antagonizmi ile trombosit inhibisyonu sağlayan clopidogrel'in fibrinolitiklerle kullanımının yararı konusunda çok az bilgi bulunmaktadır. Perkütan koroner girişim ve stent uygulanan hastalarda ise tıkalı stent trombozu da dahil olumsuz kardiyovasküler olayların azaltılmasında aspirin

ve klopidoğrel kullanımı standart bir tedavi halini almıştır. 2007 STEMI kılavuz güncellemesinde ilaç kaplı stent takılan hastalara eğer yüksek kanama riskleri yoksa en az 12 ay günde 75 mg Clopidogrel verilmesi, çıplak stent takılan hastalara da en az 1 ay olmak üzere mümkünse 12 ay aynı dozda klopidoğrel verilmesi önerilmiş olup artmış kanama riski olan çıplak stent hastalarına da en az 2 hafta 75 mg clopidogrel önerilmiştir. Fibrinolitik ile reperfüzyon tedavisi alan ve reperfüzyon tedavisi almayan hastalara en az 14 gün clopidogrel tedavisi önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi B)¹⁴⁸.

CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) çalışmasında STEMI ile başvuran ve trombolitik tedavi uygulanan 3491 hastada aspirin, heparin ve trombolitik tedaviye eklenen klopidoğrel birleşik sonlanım noktaları olan infarktla ilişkili arterin tıkanıklığı, bütün nedenlere bağlı ölüm ve tekrarlayan MI'ye olan etkisi araştırılmıştır⁷. STEMI 'nin ilk 12 saati içinde olan hastalar 300 mg yükleme dozu ardından günde 75 mg clopidogrel veya plaseboya randomize edilmiş ve tedavi başlangıcından sonraki 48-192. saatler içerisinde bütün hastalara koroner anjiyografi uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası plasebo grubunda %21.7, clopidogrel grubunda %15 bulunmuş (p<0.001) ve %6.7'lik mutlak risk azalması sağlanmıştır. Clopidogrel bütün anjiyografik sonuçları iyileştirmiştir. Clopidogrel ile daha iyi epikardiyal akım ve miyokard perfüzyonu sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında Clopidogrel ile daha az oranda ciddi darlık, infarktla ilişkili arterde daha geniş minimal lümen çapına ulaşılmış ve intrakoroner trombüse daha az rastlanmıştır. Clopidogrel tedavisi ile majör kanama ve intrakraniyal kanama oranlarında artış olmamıştır⁷.

CLARITY-TIMI 28 çalışmasına katılan ve PKG uygulanan hastalara ait bir alt grup analizi olan PCI-CLARITY çalışmasında, stent uygulanan hastalara tanısal anjiyogramdan sonra en az 300 mg klopidoğrel yükleme dozu verilmiş ve günde 75 mg dozunda devam edilmiştir. Perkütan koroner girişim öncesinde klopidoğrel alanlarda, PKG sonrası 30 gün içindeki kardiyovasküler ölüm, tekrarlayan MI ve inme için odds oranı %46 azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, STEMI'de klopidoğrel erken kullanımını ve PKG uygulananlarda işlem öncesi klopidoğrel kullanımını desteklemektedir. CLARITY-TIMI 28 çalışması bazı açılardan değerlendirildiğinde, çalışmaya görece olarak düşük risk grubuna giren hastaların alındığı izlenmektedir. Her iki gruba ait 30 günlük mortalite oranı %5'ten az olup, bu oran STEMI geçiren hastalarla yapılmış çalışmalar da bildirilmiş en düşük mortalite oranıdır. CLARITY çalışmasında clopidogrel ile sonlanım noktalarının daha az oranda gerçekleşmesi, daha fazla TIMI akım derecesinin elde edilmiş olması ile açıklanmaktadır.

Fakat, daha iyi TIMI akım derecesi elde edilmiş olsa da gruplar arasında ölüm ve tekrarlayan MI açısından fark bulunmamıştır. Bu durum, yüksek TIMI akım derecesi varlığının klinik ve mortalite açısından daha iyi sonuçların sağlanması için yeterli olmadığı düşüncesini doğurmaktadır. Trombolizle birlikte rutin clopidogrel kullanımının desteklenmesi için anjiyografik sonuçlardan ziyade daha iyi klinik sonuçların elde edilmesi gerektiği düşünülmektedir. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction) çalışmasında STEMI’de klopidogrel kullanımı araştırılmıştır. Akut Mİ’nin ilk 24 saati içinde başvuran 45.852 hasta günde 162 mg aspirine ek olarak yükleme dozu olmaksızın 75 mg klopidogrel veya plaseboya randomize edilmiş, bu tedaviye taburcu olana kadar veya hastanede yatış süresince dört hafta kadar devam edilmiştir. Primer birleşik sonlanım noktası olan ölüm, tekrarlayan infarktüs ve inmede klopidogrel ile %9 oranında görece risk azalması sağlanmıştır ($p<0.02$). Bu tedavi rejiminin yaşamı tehdit eden kanamaları artırmadığı ve güvenilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu randomize çalışmada aspirine eklenen klopidogrelin akut Mİ geçiren hastalarda fibrinolitik ve antikoagulan gibi diğer standart tedavilerden bağımsız olarak mortalite ve majör morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. COMMIT çalışmasının sonuçları CLARITY-TIMI 28 çalışmasının sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Clopidogrel’in akut Mİ’de fibrinolizisi iyileştirmekten çok damarın tekrar tıkanmasını önleyerek veya trombosit aktivasyonunun mikrovasküler etkilerini sınırlayarak olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir. COMMIT araştırmacıları, akut MI şüphesiyle hastaneye başvuran bütün hastalarda yaş, cinsiyet ve diğer tedaviler göz önünde bulundurulmaksızın, kontrendikasyonu yoksa, tercihen yükleme dozuyla clopidogrelle başlanmasını önermektedirler. COMMIT ve CLARITY çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, hastaneye başvuran bir milyon MI’li hastaya başlanan klopidogrel tedavisiyle, 5000 ölüm ve 5000 ölümle sonuçlanmayan infarktüs ve inmenin önlenebileceği düşünülmektedir^{7, 144}.

Uygun Yükleme Dozu

CLASSICS (Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study) ve sonrasında yapılan çalışmalarda isteğe bağlı olarak klopidogrel yükleme dozu 300 mg seçilmiştir. Fakat elde edilen bilgiler göstermektedir ki daha yüksek yükleme dozları ile clopidogrel daha hızlı etki etmekte, iyi tolere edilmekte ve acil PKG uygulamalarından hemen önce verildiğinde potansiyel kötü olayları azaltmaktadır. Bir çalışmada Peyrou ve arkadaşları kararlı anjinası olan hastalara 300 mg-525 mg yükleme yapıldığında etkinin daha çabuk başladığını, 675 mg ile çok az fark olduğunu belirlemişlerdir¹⁴⁹. Yine aynı çalışmada optik agregometri ile yapılan değerlendirmede 525 mg ve 675 mg yükleme dozları ile 2 saat içinde maksimal antitrombotik

etkinliğe ulaşılabileceği belirtilmiştir. Yükleme olmaksızın günde 75 mg clopidogrel ile ilacın kararlı bir seviyeye ulaşması 3-5 gün sürmektedir.

CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events during Observation) ve PCI CURE çalışmalarında 300 mg klopidogrel yükleme dozunun etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır⁵.⁶. ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) çalışmasında koroner stent uygulanan hastalarda 600 mg yükleme dozunun ADP ile indüklenen trombosit aktivasyonunu, önemli bir yan etki veya kanama olmadan 300 mg doza göre daha erken ve daha güçlü olarak inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁵⁰.

ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) çalışmasında 300, 600 ve 900 mg'dan oluşan üç farklı clopidogrel dozunun antitrombositler ve farmakokinetik etkileri karşılaştırılmış; 600 mg clopidogrel ile 300 mg'a göre daha yüksek plazma konsantrasyonu ve daha fazla trombosit inhibisyonu sağlanırken, dozun 600 mg'dan 900 mg'a çıkarılmasının bir fark yaratmadığı izlenmiştir¹⁵¹.

Münih'ten bir araştırmacı grubu clopidogrel'in 600mg yükleme dozu sonrası maksimum antitrombositler etkiye 2. saatte ulaşıldığını tespit etmiştir. Bu araştırmacılar daha sonra klinik pratiklerini değiştirerek 600 mg yükleme yapmaya başlamışlar (taburcu olana kadar günde iki kez 75 mg devam edilmiş) ve bu doz ile çok nadir yan etki olduğunu, herhangi bir ilaç etkileşiminin görülmediğini bildirmişlerdir^{152, 153}.

Bu gözlemsel çalışmadan sonra aynı grup araştırmacı tüm hastaların 600 mg clopidogrel, aspirin, heparin ve tirofiban aldığı randomize bir çalışma olan ISAR-COOL (Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen COOLing-Off) çalışmasını yapmışlardır.¹⁹² Hastaların yarısı 6 saat içinde koroner anjiyografiye alınarak randomize edilmiş, diğer yarısı da 72 saatlik antitrombositler tedaviye alınmış ve aktif koroner lezyonun soğuyarak perkütan koroner girişim anında trombotik olayların azalması umut edilmiş. Sonuçlar göstermiş ki 6 saat içinde anjioplastiye alınan ve revaskülarizasyon sağlanan hastalarda birkaç olay dışında komplikasyon gelişmemiştir¹⁵⁴.

Ardından ISAR-REACT (The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) çalışmasında, tüm hastalar ISARCOOL'da olduğu gibi PKG'den 2 saat önce yükleme dozu olarak 600 mg clopidogrel almışlar ve hastaların yarısı glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü absiksimab alarak randomize edilmiş, diğer yarısına placebo verilmiştir¹⁵⁵. Sonuçta bu hasta grubunda tedaviye absiksimab eklenmesinin ilk 30 günde herhangi bir klinik fayda sağlamadığı gösterilmiş, ayrıca 600 mg yükleme dozunun güvenli bir tercih olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada ilk defa PKG hastalarına uygulanan glikoprotein

IIa/IIIb inhibitörünün ek fayda getirilmediği gösterilmiş, CREDO çalışmasında olduğu gibi PKG öncesinde yüksek doz yükleme ile maksimal inhibisyonun sağlanmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür. 24 saatten daha önce clopidogrel başlanılacaksa 300 mg yeterli görülmüştür.

ESC 2005 PKG kılavuzunda, kararsız anjina ve NSTEMİ ile başvuran ve erken PKG uygulanan hastalarda 600 mg yükleme dozu önerilmiştir¹⁵⁶. ACC/AHA 2007 PKG kılavuz güncellemesinde ise 600 mg yükleme dozu daha hızlı ve fazla trombosit inhibisyonu sağlanabileceği belirtilerek sınıf I endikasyon almış fakat klinik etkinlik ve güvenilirliğinin henüz kanıtlanamadığı bildirilmiştir.

Tedavi Süresi

Koroner olaylarda ikili antitrombosit tedavi ile elde edilen klinik yarar görece olarak kısa süreli kullanımla sağlanmaktadır¹⁵⁶. Clopidogrel'in uzun süreli kullanımının kardiyovasküler sonuçlara etkisi tam olarak bilinmemektedir. CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) çalışması clopidogrel'in uzun süreli primer ve sekonder korumadaki etkisi üzerine yeni bilgiler sunmaktadır. Bu çalışma, yüksek riskli geniş bir hasta grubunda clopidogrel ve aspirin kombinasyonunun, sadece aspirine göre kardiyovasküler hastalıklara karşı daha fazla koruma sağlayacağı hipotezine dayanarak planlanmıştır¹⁵⁸. Bilinen koroner, serebral veya periferik arter hastalığı bulunan veya çoklu risk faktörü taşıyan hastalar, günde 75 mg clopidogrel ile birlikte 75-162 mg aspirin veya plasebo ile birlikte aspirin gruplarına randomize edilmiş ve 28 ay boyunca takip edilmiştir. Miyokard infarktüsü, inme veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm primer sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Primer sonlanım noktaları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Altgrup analizinde, semptomatik aterosklerozu olan grupta klopidogrel ile sonlanım noktaları daha az oranda görülmüştür. Ancak bu grupta orta ve ağır şiddetteki kanama oranlarında artış olmuştur.

CHARISMA araştırmacıları, bilinen vasküler hastalığı bulunmayan kişilerde birincil koruma amacıyla clopidogrel kullanımını önermemektedirler. Yakın zamanda güncellenen ikincil koruma kılavuzunda ise AKS ile başvuran veya PKG ile birlikte stent uygulanan hastalarda 12 aya kadar clopidogrel kullanımı önerilmektedir¹⁵⁹.

BASKET-LATE (Basel Stent Kosten Effektivitats Trial) çalışmasında paklitaksel, sirolimus kaplı ve düz metal stent takılan hastalar altı ay boyunca clopidogrel kullanmış ve bu sürenin sonunda klopidogrel kesilmiştir. Altı ay boyunca kardiyovasküler olay yaşamamış olan hastalar klopidogrel kesildikten sonra geç trombotik olaylar açısından bir yıl boyunca takip

edilmiştir. Hasta grubunun yaklaşık %60'ı AKS hastalarından oluşmuştur. İlaç kaplı stent takılan hastalarla düz metal stent takılan hastalar karşılaştırılmış ve clopidogrel kesildikten sonraki bir yıl içinde kardiyak ölüm veya MI'den oluşan primer sonlanım noktaları ilaç kaplı stent grubunda %4.9, düz metal stent grubunda %1.3 oranında görülmüştür (p=0.01). Ölümle sonuçlanmayan MI ve kardiyak ölüm oranları ilaç kaplı stent grubunda daha fazla izlenmiştir. Yeniden darlık oranları ise her iki stent grubunda benzer bulunmuştur. Geç stent trombozu (anjiyografik olarak gösterilen tromboz ve trombotik klinik olaylar) ilaç kaplı stent grubunda %2.6, düz metal stent grubunda ise %1.3 oranında görülmüş fakat aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.23). Geç trombotik olaylar, clopidogrel kesildikten ortalama 116 gün sonra görülmüş, fakat trombotik olay gelişimi bir yıl boyunca devam etmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının daha önceki clopidogrel çalışmaları sonuçları ile ciddi farklılık göstermesi çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunun kararsız anjina veya STEMI hastalarından oluşmuş olması ile açıklanmıştır¹⁶⁰.

CLOPIDOGREL REZİSTANSI

İskemik kalp hastalıklarının tedavisinde tienopiridinler (clopidogrel veya tiklopidin) ve aspirin ile yapılan ikili antitrombositer tedavinin önemi artmaktadır. Subakut stent trombozunun önlenmesinde, akut koroner sendromlar (AKS) ve STEMI gibi klinik olayları da içeren iskemik olaylardan korunmada aspirin ve klopidogrel kombinasyonu standart tedavi haline gelmiştir^{161, 166}. Bununla birlikte klinik uygulamalarda agresif tedaviye rağmen tekrarlayan iskemik olayların sıklıkla görülmesi aspirin ve klopidogrel tedavisi ile beklenen cevabın alınmadığını düşündürür. Son zamanlarda yayınlanan SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and GlycoproteinIIb/IIIa inhibitors) çalışmasında üçlü antitrombositer tedavi (aspirin, klopidogrel, glikoproteinIIb/IIIa inhibitörleri) ve yoğun antitrombin tedavi uygulanan yüksek riskli AKS hastalarının %10 dan fazlası ilk 30 günde tekrarlayan MI geçirmişlerdir¹⁶⁷. SYNERGY ve benzer çalışmalarda belirlenen yüksek tekrarlayan olay oranları aspirin ve clopidogrel direncikavramları ile açıklanılmıştır. Ne yazık ki antitrombositer direnç terimi hala net değildir. Direnç terimi, yaygın olarak ilacın beklenen biyokimyasal (farmakokinetik, farmakodinamik) etkilerine ulaşmada yetersizlik göstermesi yada önlemesini umut ettiğimiz klinik olayı önlemede yetersizlik olarak kullanılmaktadır. Büyük çoğunluğu ex vivo ölçümlerin yapıldığı çalışmalardan toplanan deliller, alınan cevapta hastalar arasında geçicifarklılıklar olduğunu düşündürür. Tromboz,

inflamasyon, vasküler biyoloji, hemodinami gibi etkenler iskemik kalp hastalığı patofizyolojisini kompleks hale getirir ve tek ajanla iskemik olayların önlenmesi beklenilemez. Hasta verilen tedaviye yeterli trombosit yanıtı verebilir ama trombosit dışı faktörler tedavide başarısızlığı getirebilir. Bu durum ilacın farmakolojik etkilerine ulaşamadığı anlamına gelen direnç kavramını sınırlar. Anahtar soru ilaca direncin tedavi başarısızlığındaki rolü olmalıdır.

Tienopridinler ADP nin trombosit yüzeyindeki P2Y₁₂ reseptörüne bağlanmasını irreversible olarak inhibe ederek trombosit aktivasyonu ve degranülasyonunu engellerler. Adenozin difosfat, aktive trombositlerin glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanması için fibrinojeni indüklediği için ADP'nin klopidoğrel ile blokajı trombosit aktivasyonunda anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır.

Günümüzde klinik kullanıma yaygın olarak girmiş iki tienopridin vardır: clopidogrel ve tiklopidin. Her ikisinde hızla emilebilen ön ilaçlardır¹⁶⁸. Clopidogrel kimyasal yapı ve fonksiyon açısından tiklopidine çok benzer¹⁶⁹. Fakat bu iki ilacın ortak metaboliti henüz bulunamamıştır. İki ilacında antitrombositler etkileri benzerdir ve klinik etkinlikleri gösterilmiştir. Clopidogrel vücutta aktifleşebilmek için karaciğerde diğer bileşenlerine metabolize olur. Clopidogrel'in belirlenebilen tüm metabolitleri tiklopidin metabolitlerinde olmayan karboksimetil yan dalı içermektedirler. Bununla birlikte clopidogrel kanıtlanmış güvenli profili ve daha az hematolojik komplikasyon insidansı (nötropeni, pansitopeni) ile tiklopidinin yerini almıştır.

Clopidogrel'in etkileri doz ve zaman bağımlıdır ve zirve etkinliğe ulaştığında trombosit agregasyonunda yaklaşık %50-%60 inhibisyon yapar. mg arası yükleme yapıldığında kararlı konsantrasyona 4-24 saat içinde ulaşırken, günlük 75 mg idame dozu ile 4-7 gün içinde kararlı konsantrasyona ulaşır^{168, 171,172}. Bununla birlikte bazı çalışmada 600 mg yükleme ile 2 saat içinde maksimum antitrombositler etkinlik sağlanabileceği düşünülmüştür. Clopidogrel direnci etyolojisinde birçok mekanizma rol alabilir (Tablo 8).

Bireysel bir çalışmada Lau ve arkadaşları atorvastatinin klopidoğrel ile sitokrom P450 3A4 izoenzimine bağlanmak için yarışmaya girdiği ve klopidoğrel'in etkisini azalttığı fikrini ileri sürmüşlerdir¹⁷³. Diğer taraftan INTERACTION (the Interaction of Atorvastatin and Clopidogrel) ve CHARISMA çalışmalarında ex vivo ölçümlerle klopidoğrel atorvastatin etkileşimi gösterilememiştir^{174, 175}. Yine güncel bir çalışmada omeprazolün klopidoğrel'in P2Y₁₂ reseptörü üzerine etkilerinde ciddi azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir¹⁷⁶.

Clopidogrel ile trombosit inhibisyonu değerlendirilirken birçok teknik kullanılmıştır¹⁷⁷. Küçük çalışmalarda belli düzeyde klopidoğrel direnci gösteren hastaların prevalansı kullanılan yöntem ve takip süresi ile dramatik farklılıklar göstermektedir (Tablo 9). Clopidogrel direnci prevalansı %5-%30 arasında değişmektedir.

Çalışmalarda klopidoğrelın optik agregometri ile ADP'ye cevabının doz ve zaman bağımlı değişkenlik gösterdiği bulunmuştur^{171, 178, 179} . Testlerde kullanılan agonist madde konsantrasyonları da önemli bir parametredir. Düşük konsantrasyonda ADP kullanıldığında alınan yanıt tromboksan üretimine fazlaca bağımlıdır ve aspirin ile inhibe edilebilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ADP ile aspirinden bağımsız geri dönüşümsüz trombosit agregasyon inhibisyonu sağlanabilmektedir¹⁸⁰.

Tablo 9 Olası Clopidogrel Rezistans mekanizmaları

Kötü hasta uyumu
Doz yetersizliği (özellikle AKS ve stent trombozunda)
Kötü absorbsiyon
İntestinal P-glikoprotein (MDR1 Gen ürünü) üzerinden ilaç etkileşimi
Karaciğer CYP3A4 enzim sistemi üzerinden ilaç etkileşimi (atorvastatin gibi)
Akut koroner sendrom
Diabetes mellitus/insulin direnci
Artmış vucut kitle indeksi
Hücresele faktörler
Artmış trombosit yıkımı
Artmış ADP salınımı
Trombosit yüzeyinde P2Y12 reseptör yoğunluğunun azalması
P2Y12 reseptör polimorfizmi
Genetik faktörler
CYP,GP1a,GPIIIa,MDR1 genlerinin polimorfizmi

Bir büyük çalışmada Gurbel ve arkadaşları 96 elektif koroner stent hastasını standart tedavi öncesi ve sonrasında izlemişler (300 mg yükleme dozunu sonrası 75 mg idame doz). Clopidogrel direnci deneysel olarak 5µmol/L ADP a cevap olarak tedavi öncesine göre agregasyonda <%10 azalma olarak alınmıştır. Sonuç olarak tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında klopidoğrel direncinin görülme yüzdeleri 2.satte %63, 24.satte %31, 5. günde %31 ve 30.günde %15 olarak bulunmuştur¹⁷¹.

Tablo 10 Clopidogrel ‘e yanıt değişkenliğini gösteren klinik çalışmaların zeti

Çalışma	klinik	Metod	Direnç prevelansı ve kötü sonuçlar
Lau ve ark. ²¹²	53 (elektif PKG)	Trombosit zengin	5 günde %22
		plazmada(TZP) platelet	
		agregometri (PA)	
Muller ve ark. ²¹⁰	105(elektif PKG)	TZP’da PA	5 saatte %4
Gurbel ve Bliden ²¹	63(elektif PKG)	TZP’da PA	24 satte %37
Gurbel ve ark. ²²¹	96(elektif PKG)	TZP’da PA	24 satte %31
Abeil ve ark. ²²²	114 (KAH ve sağlıklı	VASP *fosforilasyonu	>%30
	insanlar)		
Serebruany ve ark. ²²³	544 (KAH, kalp	TZP’da PA	%4.2
	yetersizliği, sağlıklılar		
Labearthe ve ark. ²²⁴	16 (stabil angina)	TZP’da PA	7 günde %35
Matetzky ve ark. ²²⁵	60 (NSTEMİ ve PKG)	TZP’da PA	%13 MACE**
Gurbel ve ark. ²²⁶	120 (elektif PKG)	TZP’da PA	%3,3 prosedür sonrası MI
*vasodilator-stimulated protein			
**major Adverse Cardiac Event			

Başka bir çalışmada Muller ve ark.¹⁷² 600 mg yükleme dozundan 4 saat sonra ADP ile trombosit agregasyonunda <%10 azalma gösterenleri cevapsızlar (nonresponders) ve %10-%29 azalma gösterenleri yarı-cevaplılar (semiresponders) olarak belirlemişler. 5 μ mol/L ADP ile cevapsızlar %5, yarı-cevaplılar %9 olarak, 20 μ mol/L ADP ile de cevapsızlar %11, yarı cevaplılar %26 olarak bulunmuştur. Klinik sonuçları değerlendirmek için dizayn edilmese de bu çalışmada 105 hastanın ikisinde subakut stent trombozu gelişmiştir ve bu iki hasta da clopidogrel’e cevapsızlık olduğu grlmştir. Ayrıca başka bir bildiride anjinal sınıf ile trombosit inhibisyonu korole edilmiş ve 450 mg yükleme dozu sonrası başvuru anında daha yüksek anjina sınıfına giren hastalarda klopidogrel agregasyonunda daha az inhibisyon olduğu bulunmuřtur¹⁸⁸.

Clopidogrel Rezistansının klinik kanıtları

Matetzky ve ark.¹⁴ clopidogrel direnci tablosunun anlaşılmasına önemli bir katkıda bulunmuşlar ve laboratuvar ölçümlerini klinik sonuçlar ile korole etmişler. STEMI ile başvuran 60 primer PKG ve stentleme hastası ve 10 primer anjioplasti hastasına başvuru anında 300 mg aspirin, PKG sırasında ise eptifibat ve heparin vermişler ayrıca PKG işleminden hemen sonra stent takılan hastalara 300 mg yükleme sonrası 3 ay 75 mg idame dozu clopidogrel vermişler. Trombosit fonksiyonları optik agregometri (5 µmol/L ADP ve 10µmol/L epinefrin) ile değerlendirilmiştir. Hastalar trombosit agregasyonu inhibisyonuna göre 4 çeyreğe bölünmüşler cevapsızlar 1. çeyreğe, %69, %58 ve %33 oranında cevap verenler ise 2. 3. ve 4. çeyreğe alınmışlardır. 6 aylık takip sonucunda 1. çeyrekteki 7 hastada (%40) stent trombozu, MI, tekrarlayan AKS ve periferel arter tıkanmasını içeren 8 klinik olay görülmüştür. Bu çalışma küçük bir hasta grubu ile yapılsada bu güçlü bilgiler ışığında STEMI ile PKG alınan hastalarda clopidogrel'e cevabın değişken olabildiği ve klopidogrel direncinin tekrarlayan kardiyak olaylar için belirteç olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışmada ilginç bir mekanizma ortaya konmuştur. Clopidogrel direnci olan hastalarda sigara içenlerin oranı daha düşüktür. Yazarlar sigarada bulunun nikotin ve aromatik hidrokarbanların sitokrom P450 izoenzimlerini aktiflediği düşünmektedir.

Buonamici ve arkadaşları¹⁸⁹ başarılı şekilde sirolimus veya paklitaksel kaplı stent takılan ve 600 mg klopidogrel yüklemesi yapılan 804 hastayı kapsayan bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada optik agregometre kullanılmış ve 10 mumol ADP ile >%70 agregasyon gösterenler clopidogrel'e dirençli kabul edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak ilk 6 aydaki erken, subakut ve geç stent trombozu kabul edilmiştir. Çalışma sonunda 6 ayda stent trombozu insidansı %3.1'dir ve tüm trombozlar subakut ve geç stent trombozudur. 804 hastanın 105'i (%13) klopidogrele dirençlidir. Stent trombozu insidansı dirençlilerde %8.6, cevaplılarda %2.3 bulunmuştur (p<0.001). Sonuç olarak stent trombozu açısından klopidogrel direncinin sirolimus ve paklitaksel kaplı stent takılan hastalarda güçlü bir prediktör olduğu bildirilmiştir (odds ratio [OR] 3.08, 95% confidence interval [CI] 1.32 to 7.16; p = 0.009).

Foussas ve arkadaşları¹⁹⁰ en az 12 saat önce aspirin (100-325 mg/d) ve clopidogrel (300-600 mg) yüklemesi yapılan, koroner stentlemeye alınacak 612 stabil veya kararsız angina hastasını çalışmaya almışlar ve oral antitrombositer tedaviye azalmış cevap veren hastalarda oluşabilecek kötü sonuçları değerlendirmişlerdir. PFA-100 ile yapılan testler sonucunda primer sonlanım noktası olarak belirlenen ilk 1 yıllık kardiyak ölüm ve nonfatal Mİ ile hastaneye yatış açısından cevapsız hastaların artmış riske sahip oldukları belirlenmiştir.

Ayrıca işlem sonrası tromboz ile ilişkili hastane içi komplikasyonların, yan dal kapanmasının ve majör miyosit nekrozunun cevapsız hastalarda cevaplı hastalara göre oldukça fazla olduğu gösterilmiştir.

Perkütan koroner girişim uygulanan 3688 hastayı içeren 25 çalışmanın metaanalizinin¹⁹¹ sonuçlarına göre ortalama clopidogrel direnci prevalansı %21'dir (%95Cl, %17- 25) ve clopidogrel direnci olanlar stent trombozu ve diğer kardiyak olaylar açısından artmış riske sahiptirler (odds ratio:8.0). Aynı çalışmada 600 mg yükleme dozu ile risklerin azaltılabileceği bildirilmiştir.

Tüm bu çalışmalar ile birlikte clopidogrel direnci tedavisi de tartışılmaya başlanmıştır. Neubauer ve arkadaşları¹⁹² klopidogrel direncinin insidancını azaltmak amacı ile güncel bir tedavi algoritması denemişler. 100 mg aspirin verilen 161 elektif koroner stentleme hastasına 600 mg yükleme dozu sonrası günlük 75 mg idame doz başlanılmıştır. 48 saat sonra impedans agregometri (chronolog 590) ile ADP (5-20microM) kullanılarak trombosit yanıtsızlığı test edilmiştir. 123 hasta clopidogrel'e yanıtı (%76.4), 38 hasta dirençli (%23.6) olarak belirlenmiştir. Dirençli 3 hastada (%7.9) P2Y12 reseptör defekti görülmüştür. Clopidogrel direncini yenmek amacı ile tekrarlayan yükleme dozu verilmesi, idame dozun iki katına çıkması veya alternatif olarak günlük 250 mg tiklopidin denenmiştir. Doz arttırarak 22 hastada (%57.9), tiklopidin ile 8 hastada (%21.1) direnç aşılmıştır. Sonuç olarak direnç insidansı %23.6'dan %5'e düşürülmüştür (klopidogrel direnci %78.9 azaltılmış).

ACC/AHA 2005 PKG kılavuzunda subakut stent trombozu olması halinde lethal seyredebilecek hastalarda trombosit agregasyon testlerinin yapılabileceği (sınıf IIb, kanıt düzeyi C), eğer <%50 trombosit agregasyon inhibisyonu varsa idame dozun 75 mg dan 150 mg'a çıkarılabileceği bildirilmektedir¹⁹³.

Daha yüksek yükleme ve idame dozları kullanmak bir yaklaşım olabilir fakat bu konuda yeterli bilgi yoktur. Prasugrel¹⁹⁴ gibi umut vaat eden başka tienopridin ajanlar, ARC69931MX(trombosit P2T reseptör antagonisti)^{168, 195} gibi nontienopridin P2Y12 inhibitörleri veya başka trombosit antagonistleri kullanımı clopidogrel rezistansının aşılmasında umut olabilirler.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz aralık 2007 ve mayıs 2008 tarihleri arasında acil servisine başvuran, daha önce Mİ hikayesi olmayan ve primer PKG uygulanan ardışık 122 akut STEMI hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) STEMI ile ilgili semptomları 6 saati geçmemiş olması,
- 2) ST-segment elevasyonunun ardışık olarak en az iki derivasyonda ≥ 1 mm olması,
- 3) Anjiyografik olarak total oklüzyonun gösterilmesi, TIMI-0 veya 1 akımın izlenmesi,
- 4) Anjiyoplastinin(Primer PCI) başarılı bir şekilde uygulanması (oklüzyon bölgesinde sabit TIMI III akımın sağlanması ve stent sonrası $<20\%$ residüel stenozun kalması)

Daha sonra yirmi iki hasta, aşağıda belirtilen nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakılmıştır:

- a. stent uygulaması sonrası kalıcı TIMI 0-1 akımın olması (n=5),
- b. başarısız primer perkütan girişim (n=4),
- c. anjiografi ile spontan rekanalizasyonun tespiti (n=1),
- d. kardiyojenik şok (n=2),
- e. %50' den fazla sol ana koroner lezyonu gözlenmesi (n=3),
- f. takipte hastaya ulaşılamaması veya yeterli bilgi elde edilememesi (n=7)

Bu nedenle son çalışma grubumuz 100 hastadan oluşmuştur. Çalışma protokolü hakkında hastalar bilgilendirilip rızaları alınmıştır.

Çalışma Protokolü

Göğüs ağrısı ile hastanemiz acil servisine başvuran hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Kısa anamnez ve fizik muayene ile birlikte 12-lead EKG'leri kayıt edildi. STEMI tanısı alan hastalara acil serviste aspirin (300 mg) çiğnetildi ve klopidoğrel yüklemesi yapıldı (600 mg). Hastalar primer PCI için katater laboratuvarına alındı. Ponksiyon sonrası heparin (10000 Ü, IV bolus) verildi. İnfaktan sorumlu arterdeki oklüzyon 0.0014 inch, klavuz telle geçildi. Bütün

hastalara sorumlu lezyona çıplak stent takıldı. Primary PCI' da TIMI III koroner akım amaçlandı. Primer PCI sonrası sorumlu arterin rekanalizasyonu anjiyografi ile teyid edilmiştir. İnfarkttan sorumlu arterde oluşan akım TIMI sınıflamasına göre derecelendirilmiştir. TIMI III akım elde edildikten 60 dakika sonra kontrol EKG çekilmiştir. İşlem sonrası femoral kanül çekildikten 2 saat sonra subkütan enoksoparin (1mg/kg/gün) uygulanmıştır. Glikoprotein inhibitörü bütün hastalara standart olarak uygulandı. Klodigropele yeterli yanıt veren hastalara 75 mg, clopidogrel'e yanıtı yeterli olmayan hastalara ise 150 mg clopidogrel idame dozu verildi.

Hasta Verileri Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların hikayesi bir doktor tarafından detaylı bir şekilde kaydedilmiştir. Hastada mevcut olan yaş, cinsiyet, tip 2 diyabet (TİP II DM), hipertansiyon, hiperlipidemi, aile hikayesi varlığı ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri hasta takip formuna kayıt edilmiştir. Venöz kan örneği ilk 24 saat içinde rutin biyokimyasal analiz için alınmıştır. Tedavi sonrası anjina başlangıcı-reperfüzyon süresi ve kapı-balon süresi kayıt edilmiştir. Hastaların hastaneden taburcu olmadan ekokardiografik incelemeleri yapılarak ejeksiyon fraksiyonları (EF) kaydedilmiştir.

Clopidogrel Rezistansının Tayini

STEMI tanısı konan ve primer PCI kararı verilen hastalara acil serviste 600 mg clopidogrel yüklemesi yapılmış ve hastalar kapı balon zamanı 90 dakikayı geçmeyecek şekilde işleme alınmıştır. Clopidogrel etkinliği tayini amacı ile hastalardan ilk 72 saat içinde hirudinli tüple kan alınmıştır. Tüm hastalar tirofiban aldığı için Tirofiban kesildikten en az sonra 24 saat sonra kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri 30 dakika içinde Multiplate analizör ile çalışılmıştır. 300 µl ml hirudinli kan 300 µl izotonik solüsyon ile dilue edilerek 3 dakika inkubasyona alınmıştır. İnkubasyon sonunda test hücrelerine agonist olarak 20 µl ADP (6,4 µmol) ve endojen inhibitör 20 µl prostoglandin E1 (PGE1) verilmiştir (ADP+PGtest) (Tablo10). Test hücrelerinde 2 çift elektrot ile tüm işlem boyunca agregasyon birimine (AU) çevrilerek agregasyon zaman grafiği çizilmiştir. Trombosit aktivitesini en iyi yansıtan parametre olan agregasyon çizgisi altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır. Ortama prostaglandin E1 eklenmesi adenosin difosfat testinin (ADPtest) klopidogrele duyarlılığını arttırmaktadır ve bu prosedürün siklooksijenaz inhibisyonuna duyarlılığı yoktur (Tablo11).

Tablo 11 Multiplate Analyzer test protokolleri

				DUYARLILIK			
ASA	Clopidogrel	GPIIb/IIIa antagonisti	TEST	Aktivatör	Agonist Hacmi	Referans aralık	Tedavi ile hedeflenen aralık
-	-	+	TRAPtest	Trombin reseptör aktivatör peptid	20µlTRAP	941-1563	Aspirine clopidogrele sensitif değil
++	-	+	ASPtest	Araşidonik Asit	20µlArA	745-1361	Aspirin 0-300 (0°-80°. persantildeki hastalar)
-	+	+	ADPtest	Adenozin difosfat (ADP)	20µlADP	534-1220	Clopidogrel 0-500 (0°-80°. persantildeki hastalar)
-	++	+	DP+PG	ADP prostoglandinE1	20µlADP 20µlPGE1	311-1071	Clopidogrel kullanan 0-200 (0°-80°. persantildeki hastalar)

Sağlıklı ilaç kullanmayan insanların ADP+PGtest sonuçlarından elde edilen referans aralığa giren sonuçlar klopidogrelin etkilerine dirençli kabul edilmiştir. ADP+PG test protokolü ile belirlenen referans aralık 311-1071 AUC dir. Aynı değerlendirme ile klopidogrel tedavisi alan hastaların %75'i 0-200 AUC aralığındadır ve 200 AUC cut-off değer kabul edilmiştir.

İstatiksel Yöntemler

Kantitatif değişkenler ortalama değer olarak, kalitatif değerler ise yüzde (%) değerler olarak verilmiştir. İkili gruplar arasında karşılaştırmalar için “*Mann-Whitney U testi*”, çoklu gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise “çoklu bağımsız değişkenler için *Kruskal-Wallis testi*” kullanıldı. Kategorik değerlerin gruplar arası karşılaştırmaları için “*Ki kare testi*” kullanıldı. Başlangıçta klopidogrel direnci ve devam eden klopidogrel direnci ile hastane içinde stent içi

trombus gelişimi arasındaki diğer parametrelerinde dahil edildiğinde ortaya çıkacak ilişkinin tespiti için binary lojistik regresyon analizine yapıldı. Başlangıçta klodigropel direnci ile devam eden klodigropel direnci için tek değişkenli sağkalım analizinde Kaplan-Meier testi uygulandı. P değerinin <0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bütün istatistiksel analizler “SPSS for Windows” programı kullanılarak yapılmıştır (versiyon 13.0, SPSS, Chicago, Illinois, USA).

BULGULAR

Çalışma grubumuz 100 hastadan oluşmuştur (ortalama yaş $53,61 \pm 11,51$ ve hastaların 80'i (%80.0) erkek). Bu hastaların 43'ü (%43.0) 'si sol ön inen koroner arter 16,'sı (%16.0) sol sirkumfleks koroner arter ve ' 41'i(% 41) sağ koroner arter lezyonuna sahiptir. Anjina başlangıcı ile koroner reperfüzyonun sağlanması arasında geçen süre ortalama 156.43 ± 115.67 dakikadır. Hastalar 29.20 ± 4.79 hafta takip edildi.

Primer PCI uygulanmasını takiben ilk ölçümde clopidogrel'e yeterli yanıt veren 75 hasta (%75.0) ile, clopidogrel rezistansı olan 25 hasta (%25.0) karşılaştırıldığında. İki grup arasında karakteristikler, kardiyak risk faktörleri klinik geçmiş ve özellikler açısından bakıldığında yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, aspirin kullanımı, MI'den sorumlu arter, hasta damar sayısı açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark izlenmemiştir. Ancak CR (clopidogrel rezistansı) olan grupta kadın oranı daha çoktur ve hastane çıkışı ejeksiyon fraksiyonu EF daha düşüktür. Bunların yanı sıra lezyon ve işlem özellikleri açısından işlem öncesi TIMI akımı ve darlık yüzdesi, stent çapı, stent sayısında iki grup arasında farklılık izlendi. (Tablo12). Hastane içinde stent içi trombus CR grubunda daha fazlaydı. Takip sonucunda PCI CR grubunda daha fazla iken ACBG diğer grupta daha fazla görüldü. Ancak total revaskülarizasyon açısından, ölüm, reküren MI, CVO ve Major kardiyak olay açısından fark yoktu. (Tablo12)

Tablo 12. Demographic ,clinic ,lesion, process and tracing features between patient without CR and with initial CR

	Without Clopidogrel resistance (n=75)	With initial Clopidogrel resistance (n=25)	p value
age (year)	52,59±11,27	56,68±11,92	0,076
woman-sex(%)	8(%10,7)	12(48,0)	<0,0001
Hyperlipidemia (%)	33(%44)	11(%44)	1,00
Hypertension(%)	27(%36)	10(%40)	0,720
smoking (%)	47(%62,7)	11(%44)	0,101
Diabetes mellitus (%)	11(%14,7)	7(%28,0)	0,133
Family history (%)	33(%44)	9(%36)	0,483
Aspirin history (%)	16(%21,3)	10(%40)	0,065
MI location anterior (%)	30(%40)	13(%52)	0,207
Stent diameter (mm)	19,05±7,30	15,88±8,03	0,074
Stent number	1,03±0,40	0,84±0,37	0,044
Prior TIMI	0,11±0,31	0,44±0,51	<0,0001
stenosis %	99,71±0,87	98,52±1,76	<0.0001
Thrombosis (%)	1(%13)	3(%12)	0,018
Bleeding (%)	5(%6,6)	2(%8)	0.821
Recurrent MI (%)	4(%5,3)	3(%16)	0.258
Congestive heart failure (%)	5(%6,7)	2(%8)	0,821
Death (%)	4(%5,3)	1(%4)	0.791
CVO (%)	2(%2,7)	1(%4)	0,735
PCI (%)	5(%6,7)	5(%20)	0,054
CABG (%)	3(%4)	0(%0)	0,310
Vein diameter (mm)	3,07±0,38	2,88±0,46	0,047
Ejection fraction %	50,19±9,43	46,20±7,94	0,018
Major adverse cardiac event (%)	13(%17,3)	6(%24)	0,462
Revascularization(%)	8(%10,7)	5(%20)	0,229

Tablo 13 Demographic , clinic .lesion process, tracing features between patients without initial CR and reduced CR and patients with going on CR

	Direnç devamı olmayanlar (n=93)	Direnç devam edenler (n=7)	p değeri
Age (year)	53,02±11,46	61,43±9,78	0,047
Woman-sex (%)	17(%18,3)	3(%42,9)	0,117
Ejection fraction%	49,45±9,40	45,71±5,35	0,128
Stent diameter (mm)	18,20±7,39	19,00±10,44	0,681
Stent number	0,99±0,40	0,86±0,38	0,402
Prior TIMI	0,19±0,40	0,14±0,38	0,743
stenosis %	99,41±1,24	99,42±1,51	0,851
Hyperlipidemia (%)	41(%44,1)	3(%42,9)	0,950
Hypertension (%)	32(%34,4)	5(%71,4)	0,50
Smoking (%)	57(%61,3)	1(%14,3)	0,015
Diabetes mellitus (%)	15(%16,1)	3(%42,9)	0,076
Family history(%)	40(%43)	2(%28,6)	0,455
Aspirin history (%)	22(%23,7)	4(%57,1)	0,051
MI location			
Anterior (%)	40(%43)	3(%42,9)	0,994
İnferior (%)	53(%57)	4(%57,1)	
Vein location			
LAD (%)	41(%44,1)	3(%42,9)	0,546
CX (%)	13(%14)	2(%28,6)	
RCA (%)	39(%41,9)	7(28,6)	
Thrombosus (%)	1(%1,1)	3(%42,9)	0,000
Bleeding (%)	6(%6,5)	0(%0)	0,488
Recurrent MI (%)	4(%4,3)	3(%42,9)	0,000
Congestive heart failure(%)	7(%7,5)	0(%0)	0,488
Death (%)	4(%4,3)	1(14,3)	0,242
CVO (%)	3(%3,2)	0(%0)	0,452
Again PCI (%)	7(%7,5)	3(%42,9)	0,003
CABG (%)	3(%3,2)	0(%0)	0,629
Major adverse cardiac event (%)	16(%17,2)	3(42,9)	0,095

Revascularization (%)	10(%10,8)	3(%42,9)	0,015
-----------------------	-----------	----------	-------



Tablo 3 Demographic, clinic, lesion ,process features among the patients withot initial CR, with reduced CR with going on CR

	Duyarlı (n=75)	Rezistans devam etmeyenler (n=18)	Rezistans devam edenler (n=7)	pdeğeri
Age (year)	52,59± 14,27	54,83±12,40	61,43±9,78	0,089
woman-sex(%)	8 (%10,7)	9(%50)	3(%42,9)	<0,0001
Hypertension (%)	27(%36)	5(%27,8)	5(71,4)	0,120
Hyperlipidemia (%)	33(%44)	8(%44,4)	3(%42,9)	0,997
Smoking (%)	47(%62,7)	10(%55,6)	1(%14,3)	0,997
Diabetes mellitus (%)	11(%14,7)	4(% 22,2)	3(%42,9)	0,156
Familiy history(%)	33(%44)	7(%38,9)	2(%28,6)	0,700
Aspirin history(%)	16(%21,3)	6(%33,3)	4(%57,1)	0,087
MI location				
-anterior (%)	30(%40)	10(%55,6)	3(%42,9)	0,488
Vein caliber	3,07±0,38	2,9±0,43	2,86±0,56	0,265
Stent diameter	19,05±7,30	14,67±6,87	19,00±10,44	0,073
Stent number	1,03±0,40	0,83±0,38	0,85±0,38	0,131
prior TIMI	0,11±0,31	0,56±0,51	0,14±0,38	<0,0001
stenosis%	99,71±0,87	98,17±1,76	99,43±1,51	<0,0001
Number of vein with stenosis	1,83±0,74	1,55±0,70	1,28±0,49	0,083
Thrombosus (%)	1(%1,3)	0(%0)	3(%42,9)	<0,0001
bleeding (%)	5(%67)	1(%5,6)	(%0,0)	0,774
Congestive heart failure (%)	5(%6,7)	2(%11,1)	(%0.0)	0,604
Ejection fraction%	50,19±9,43	46,39±0,88	45,71±5,35	0,054
Major adverse cardiac event (%)	13 (173)	3 (16,7)	3(42,9)	0,248

CR'si başlangıçta olan (n=25) hastaya ,300 mg tekrar clopidogrel yükleme yapıp idame dozu 2 katına (150 mg) çıkıldı . Ancak buna rağmen 6-8 ay sonrası ölçümlerde de CR'si devam eden (N=7)hasta(1. grup) ile başlangıçta CR'si olmayan (n=75) ve yüksek doz clopidogrel verilmesi ile takipte CR tespit edilmeyen (n=18) toplam 93 hasta (2. grup) karşılaştırılmasında ise yaş, sigara, hastane içi stent-içi tromboz gelişimi, takipte PCI, revaskülarizasyon, reküren MI açısından fark mevcuttu. CR devam eden grup daha yaşlı olduğu ve sigara kullanımının daha az olduğu görüldü. Hastane içi stent-içi tromboz gelişimi CR devam eden grupta daha çoktu. Ayrıca, ikinci gruba göre takipte rezistans devam eden grupta PCI, revaskülerizasyon ve reküren MI oranı daha fazlaydı. Diğer klinik, demografik, damar, lezyon, işlem ve takip parametreleri açısından istatistiksel fark yoktu. Sadece daha önce aspirin kullanımı istatistiksel anlam sınırında olmak üzere CR devam eden grupta daha fazla bulundu (tablo 13).

Başlangıçta CR'si olmayanlar (n=75), başlangıçta CR'si var iken yüksek doz clopidogrel kullanımı ile 6-8 ay kontrolünde CR'si ortadan kalkan (N=18) ve CR'si 6-8 ayda devam edenler üç grup halinde karşılaştırıldığında cinsiyet, sigara kullanımı, önceki darlık yüzdesi ve TIMI akımı, hastane içi stent-içi tromboz açısından üç grup farklıydı. (tablo 14).

Hastane içi stent-içi tromboz gelişimi ile başlangıçta CR olması arasında zayıf bir ilişki ($r=0.218$, $p=0.018$) bulunurken, CR'nin devam etmesi arasında ise orta derecede bir ilişki tespit edildi ($r=0.544$, $p<0.0001$).

Başlangıçta CR'si olmayanlar (n=75), başlangıçta CR'si var iken yüksek doz clopidogrel kullanımı ile 6-8 ay kontrolünde CR'si ortadan kalkan (N=18) ve CD'si 6-8 ayda devam eden üç grup için Kaplan Meier sağ kalım analizi uygulandığında, ölüm (χ^2 2.340, log-rank $p=0.310$), CVO (χ^2 0.629, log-rank $p=0.730$) ve MKO (χ^2 4.440, log-rank $p=0.109$) açısından fark izlenmezken reküren MI (χ^2 18.612, log-rank $p<0.0001$) ve revaskülarizasyon (χ^2 9.064, log-rank $p=0.730$) açısından anlamlı fark bulundu. Yapılan ikili karşılaştırmalarda ölüm ve CVO için gruplar arasında hiçbir anlamlı fark bulunmadı. Ancak clopidogrel'e başlangıçta yeterli yanıt verilenlerle yüksek doza rağmen CR devam edenler arasında reküren MI (log-rank $p<0.004$) ve revaskülarizasyon (χ^2 9.064, log-rank $p<0.0001$) açısından anlamlı fark vardı. MKO için gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark sadece bu iki grup arasında ortaya çıktı (log-rank $p=0.038$). Başlangıçta CR bulunup yüksek clopidogrel dozuyla 6-8 ayda yeterli yanıt alınanlar arasında fark sadece revaskülarizasyonda istatistiksel anlama yaklaştı (log-rank

p=0.054). Gruplar arası karşılaştırmada clopidogrel'e başlangıçta yeterli yanıt verilenlerle, başlangıçta CR bulunup yüksek clopidogrel dozuyla 6-8 ayda yeterli yanıt alınanlar arasında ölüm, Major kardiyak olay, revaskülarizasyon, CVO ve reküren MI için fark bulunmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmaya , daha önceden kardiyak öyküsü olmayan ve STEMI ile başvuran 600 mg clopidogel yükleme dozu uygulanan ve primer anjiyoplastiye alınıp , TIMI III akım elde edilen hastalar alındı. Çalışmadaki tüm hastaların clopidogrel rezistansına bakıldı. Başlangıçta clopidogrel rezistansı olan hastalarda, rezistansın artan clopidogrel yükleme ve idame dozları ile devam edip etmediğine ve de başlangıçta clopidogrel rezistansı olmayan hastalar ile artan yükleme ve idame dozları ile rezistansı aşıl原因 hastalar ile artan yükleme ve idame dozlarına rağmen clopidogrel rezistansı devam eden hastalar arasında rekürren MI, stent trombozu, revaskülarizasyon, cvo ve ölüm açısından anlamlı bir fark olup olmadığına bakıldı.

STEMI'lı primer anjiyoplastiye giden hastalarda yapılan PCI-CLARITY,⁷ PCI-CURE⁵ , PCI-CREDO⁶ çalışmalarında da clopidogrel'in konvensiyonel tedaviye eklenmesi ile rekürren mı'da ,stent trombozlarında , revaskülarizasyonlarda ,inmede ve ölümdede belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda ilk bakılan clopidogrel rezistansında 25 (%25) hastada clopidogrel rezistansı tespit edildi.Bu sonuç, Matetzky ve arkadaşları tarafından¹⁴ STEMI'lı hastalarda bakılan clopidogrel rezistansı oranı ile aynıdır.Matetzky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da clopidogrel rezistansı tüm hastaların %25'de saptanmıştır.

Başlangıçta CR'si olmayanlar, başlangıçta CR'si var iken yüksek doz clopidogrel kullanımı ile 6-8 ay kontrolünde CR'si kaybolan ve CR'si 6-8 ayda devam eden üç grup için ölüm (log-rank p=0.310), CVO (log-rank p=0.730) ve MKO (χ^2 4.440, log-rank p=0.109) açısından fark izlenmezken rekürren MI (log-rank p<0.0001) ve revaskülarizasyon (log-rank p=0.730) açısından anlamlı fark bulundu. Yapılan ikili karşılaştırmalarda ölüm ve CVO için gruplar arasında hiçbir anlamlı fark bulunmadı. Ancak clopidogrel'e başlangıçta yeterli yanıt verilenlerle yüksek doza rağmen CR devam edenler arasında rekürren MI (log-rank p<0.004) ve revaskülarizasyon (χ^2 9.064, log-rank p<0.0001) açısından anlamlı fark vardı. MKO için gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark sadece bu iki grup arasında ortaya çıktı (log-rank p=0.038). Başlangıçta CD bulunup yüksek clopidogrel dozuyla 6-8 ayda yeterli yanıt alınanlar arasında fark sadece revaskülarizasyonda istatistiksel anlama yaklaştı (log-rank p=0.054). Matetzky ve arkadaşları¹⁴ tarafından STEMI'lı ve primer PCI'a giden hastalarda yapılan

çalışmada , clopidogrel rezistansı tespit edilen hastaların ,clopidogrel direnci tespit edilmeyenlere göre tekrarlayan kardiyovasküler olaylar açısından artan risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada klopidogrel rezistansı saptanan hastalarda , saptanmayanlara göre 6 aylık takipte artmış tekrarlayan kardiyovasküler olayların arttığı bulunmuştur ($p=0.007$). Ancak bu çalışmada clopidogrel rezistansı saptanan hastalara clopidogrel doz artışı yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda klodigropel direnci devam edenlerde direnç olmayanlar arasında major kardiyak olayların artmış olması ($p=0.038$) Matetzky ve arkadaşlarının klodigropel direnci olanlarda artmış kardiyovasküler olay bulgusu ile uyumludur. Çalışmamızda klodidropel direnci olmayanlar ile doz arttırımı ile direnç kaybolanların major kardiyak olay açısından prognozu benzerdir ($p=0.994$). Çalışmamızda doz arttırımı ile direnç kaybolanlar ile devam edenler arasında kardiyak olay gelişimi açısından oluşan farkın istatistiksel anlama ulaşmaması ($p=0.140$) muhtemelen hasta sayısının azlığına bağlıdır.

Wang ve arkadaşlarının¹⁹⁶ PCI sonrası klodigropel direncinin bir yıllık bileşik trombotik olaylara etkisini inceledikleri çalışmalarında, klodigropel direncinin trombotik olaylarda artış ile bağımsız ilişkisini ortaya koymuşlardır (Hazard oranı=2.44, güvenlik aralığı 1.09-5.45, $p=0.031$). Çalışmamızda da hastane için de stent içi trombotik olaylar klodigropel direnci ile orta derecede ilişki göstermiştir. Ayrıca trombotik olay olarak rekürren MI görülmesi clopidogrel resistansı devam eden grupta daha fazla idi.

Bornelli ve arkadaşlarının¹⁹⁷ yaptığı çalışmada başlangıçta clopidogrel resistansı olan ve PCI'a maruz kalan hastalar , clopidogrel yükleme dozu yapıldıktan sonra takibe alınmıştır. Takip sonrasında yükleme clopidogrel dozu ile clopidogrel rezistansı aşılın hastalar ile clopidogrel rezistansı hala daha devam eden hastalar 2 grup olarak major kardiyovasküler olaylar (MACE) ($P=0.007$) olaylar açısından değerlendirildiğinde doz artışı ile clopidogrel rezistansı aşılın grupta belirgin olarak MACE daha az saptandı. Bornelli ve arkadaşlarının¹⁹⁷ çalışmasında başlangıçta clopidogrel rezistansı olmayan hiçbir hasta çalışmaya alınmamıştır ve idame dozu değil sadece yükleme dozu değerlendirilmiştir. Ayrıca Bornelli ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastalar akut koroner sendromlu yani STEMI'lı değildi .Çalışmamızda ise hastaların hepsi STEMI'lı primer PCI'a giden ve bunların içinde başlangıçta clopidogrel rezistansı olmayanlar ile doz artışı ile rezistans aşılınlar ile doz artışına rağmen hala rezistans devam eden hastalar arasındaki farklara bakıldı. Yine de bu çalışmada doz arttırımı ile MACE'in azalması doz arttırımı ile prognozdeki düzelme görülen bizim çalışmamızı desteklemektedir. Muhtemelen bu çalışmada MACE açısından anlamlı fark görülürken bizim çalışmamızda doz arttırımı ile direnç kaybolanlar ile devam edenler arasında kardiyak olay

gelişimi açısından oluşan farkın istatistiksel anlama ulaşmaması ($p=0.140$) diğer farklar yanısıra hasta sayısının azlığına bağlıdır

Çalışmamızda klotidogrel direncinin doz arttırımına rağmen devam etmesi ile hastane içinde stent içi tromboz görülmesi arasında orta derecede ilişki olması ($p<0.0001, r=0.544$), takiplerde de daha fazla oranda rekürren MI oluşmasında etkili olduğunu olduğunu düşündürmektedir.

Kanama yönünden Bornelli ve arkadaşların¹⁹⁷ clopidogrel rezistanslı kişilerde yaptığı çalışmada doz artışı ile direnç devam eden ve etmeyen grup .çalışmamızda olduğu gibi arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1$).

Clopidogrel reziztansı olan kişilerde ateroromboz olaylarının artığının gösterilmesi üzerine bu reziztansı ortadan kaldırmak için çeşitli çalışmalar da yapılmıştır. TRITON TIMI 38 adlı akut koroner sendromlu hastalarda yapılan başka bir çalışmada; tiyepiridinlerden yeni oral ajan prasugrel ile clopidogrel karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada Prasugrel ile iskemik olaylar, rekürren MI ve trombozlu epizodlarda clopidogrel'e göre belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık major kanamalarda artış gösterilmiştir. Total mortalitede ise iki grup arasında anlamlı değişiklik olmamıştır. Bunun sebebi olarak prasugrel'in, clopidogrel'e göre farmakokinetik özelliğinin daha üstün olması ile ilişkili olabileceği belirtildi¹⁹⁸. Ayrıca, bu çalışmada prasugrel kullanan akut koroner sendromlu hastalarda CYP'deki polimorfizmin ilacın katif metabolit seviyesini ,platelet aktivasyonunu ve kardiyovasküler olayların riskini etkilemediği gösterildi. Belki, ileride clopidogrel rezistansı olanlarda yüksek doz clopidogrel ile prasugrel'i karşılaştıracak çalışmalar yapılabilir¹⁹⁹.

Jeong ve arkadaşları²⁰⁰ tarafından yapılan başka bir çalışmada ise clopidogrel rezistanslı(yüksek PRI) kişilerde yüksek doz clopidogrel (150 mg/gün) ile konvansiyonel clopidogrel dozu (75 mg/gün)+yardımcı cilostozal tedavisi karşılaştırılmıştır. Konvansiyonel clopidogrel dozu+ASA+yardımcı cilostozal tedavisi ile yüksek PRI sadece ASA+yüksek doz clopidogrel tedavisi alanlara göre daha fazla azalmış yani platelet inhibisyonun cilostozal eklenmesi ile daha belirgin artışı gösterilmiştir. Fakat azalan PRI klinik yansımaları araştırılmamıştır. Böylece bu yeni çalışmaların ışığı altında ileride clopidogrel reziztansı olanlarda yüksek doz clopidogrel yerine prasugrel ve cilostozel umut vadeden iki ilaç olarak daha fazla araştırılabilir²⁰⁰.

ÇALIŞMANIN KISITLAMARI

Hasta sayısının yetersiz olması , başka merkezlerde clopidogrel resistans ölçümü için değişik yöntemlerin kullanılması sonuçlarda uyumsuzlukla karşılaşılmasına yol açmış olabilir.

Ayrıca, tüm hasta grubunda platelet agregasyonundaki düşüş klodigropel tedavisi başladıktan sonra bakılmış ve hastaların klodigropel öncesi bazal değerleri ile karşılaştırılmamıştır. Başlangıçta tek ölçümle klodigropel direncine karar verilmesi direncin prevalansını yüksek göstermiş olabilir.

SONUÇ

Gruplar arası karşılaştırmada clopidogrel'e başlangıçta yeterli yanıt verilenlerle, başlangıçta CR bulunup yüksek clodigropel dozuyla 6-8 ayda yeterli yanıt alınanlar arasında ölüm, MACE, revaskülarizasyon, CVO ve reküren MI için fark bulunamadı. CR'si başlangıçta olmayan hastalarda ve CR'si doz artışı ile azalan hastalarda hastane içi stent-trombozu doz artışına rağmen CR'si hala devam edenlerden belirgin olarak daha az saptandı Ayrıca takipte rezistans devam eden hastalarda PCI, revaskülerizasyon(CABG+ PCI) ve reküren MI oranı daha fazlaydı.

Primer PCI'a giden tüm hastalarda artan clopidogrel dozları ile rezistansın ortadan kaldırılması ile MACE'de anlamlı bir değişiklik olmamakla birlikte aterotromboz ve rekurren MI'larda belirgin bir azalma ve başlangıçta direnci olmayanlara benzer sonuçlar saptanmıştır. Mortalite açısından farkın varlığının gösterilmesi. için daha geniş çalışmalar gerekmektedir.

Sonuçta primer PCI'a giden tüm hastalarda clopidogrel rezistansına bakılarak CR olan tüm olgularda artan idame dozları uygulanmasının recurrent MI'ların ve aterotrombozların azaltılması açısından fayda sağlayacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shlomi Matetzky, Boris Shenkman ,Victor Guetta Clopidorel Rezistansı Is Associated WITH Increased Risk of Reccrrent Atherothrombotic Events in Patients With Acute Miycardial Infarction Circulation 2004 ;109;333171;originally published online Jun 7, 2004.
2. Bonello L, Camin-Jau L Argues S Adjusted clopidogrel loading does according to vasodilator stimulated phospoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance : a multicenter randomized prospective study. acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008 Apr 8;51(14):1404-11.
3. Mega JL et al TRITON TIMI 38 Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel. Relationship to Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Outcomes Circulation 2009 ;May 4
4. Mega JL et al . TRITON TIMI 38 Prasugrel versus clopidogrel in Patients With Acute Coronary Sendrome The New Engl J. Med.
5. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects ofpretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patientsundergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Clopidogrel inUnstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Lancet 2001;358:527-33.
6. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. JAMA 2002;288:2411-20.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon 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. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. JAMA 2005;294:1224-32.
8. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000;101:570–578.
9. Thorsten Reffelmann and Robert A Kloner The “no-reflow” phenomenon: basic science and clinical correlates. Heart 2002; 87:162-168. 57
10. Muller JE, Maroko PR, Braunwald E. Precordial electrocardiographic mapping: a technique to assess the efficacy of interventions designed to limit infarct size. Circulation 1978; 57: 1-18.
11. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, et al. Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. Am J Cardiol 1995; 76: 861-868.
12. Santoro M, Valenti R, Buonamici P, et al. Relation between ST-segment changes and

- myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 932-937.
13. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable implantation with angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
 14. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;332:496-501
 15. Shechter M, Sharir M, Forrester J, Bairey-Merz CN. Is There a Benefit to Lowering Low-Density Lipoprotein Below 100 Mg/Dl in Patients with Coronary Artery Disease. *JACC* 1999;33:271A.
 16. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U, Moll D, Betker S, Weise R, Notohamiprodjo G. Improvement of Coronary Vasodilatation Capacity Through Single LDL Apheresis. *Atherosclerosis* 1998 Jul;139(1):173-178.
 17. Vogel, RA. Cholesterol Lowering and Endothelial Function. *Am J Med* 1999;107(5):479-487.
 18. Topper JN, Cai J, Falb D, et al. Identification of Vascular Endothelial Genes Differentially Responsive to Fluid Mechanical Stimuli: Cyclooxygenase-2, Manganese Superoxide Dismutase, and Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase are Selectively Up-Regulated by Steady Laminar Shear Stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10417-10422.
 19. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric Oxide Decreases Cytokine-Induced Endothelial Activation: Nitric Oxide Selectively Reduces Endothelial Expression of Adhesion Molecules and Proinflammatory Cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-68.
 20. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, et al. Shear Stress Selectively Upregulates Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Cultured Human Vascular Endothelial Cells. *J Clin Invest* 1994;94:885-891.
 21. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Atherosclerosis: Studies of Osteopetrotic Mice. *Am J Pathol* 1997;150:1687-1699.
 22. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The Combined Role of P and E-Selectins in Atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102(1):145-152.
 23. Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ. Adhesion Molecules on the Endothelium and Mononuclear Cells in Human Atherosclerotic Lesions. *Am J Pathol* 1992;141:1427-1433.
 24. Rohde L, Lee RT, Rivero J, Jamacochian M, Arroyo L, Briggs W, Rifai N, Libby P, Creager M, Ridker P. Circulating Cell Adhesion Molecules Are Correlated with Ultrasound-Based Assessment of Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(11):1765-1770.
 25. Avogaro P, Bigito BG, Cassolato G. Presence of a Modified Low Density Lipoprotein in Humans. *Arteriosclerosis* 1998;8:79-87.
 26. Hasegawa A, Toshima S, Nakano A, Nagai R. Oxidized LDL in patients with coronary heart disease and normal subjects. *Nippon Rinsho* 1999;57(12):2754-2758.

27. Steinberg D. Low Density Lipoprotein Oxidation and its Pathobiological Significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963–20966.
28. de la Llera Moya M, Atger V, Paul JL, Fournier N, Moatti N, Giral P, Friday KE, Rothblat G. A Cell Culture System of Screening Human Serum for Ability to Promote Cellular Cholesterol Efflux. *Arteriosclerosis, Thrombosis* 1994;14:1056–1065.
29. Woollett LA, Kearney DM, Spady DK. Diet Modification Alters Plasma HDL Cholesterol Concentrations but not the Transport of HDL Esters to the Liver in the Hamster. *J Lipid Res* 1997;38:2289–2302.
30. Barter PJ. Inhibition of Endothelial Cell Adhesion Molecular Expression by High Density Lipoproteins. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24(3/4):286–287.
31. Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Beaudeau JL, Peynet J, Legrand A, Delattre J. High density lipoproteins (HDL) and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(10):939–948.
32. Forrester JS, Shah PK. Lipid lowering vs. revascularization: An idea whose time (for testing) has come. *Circulation* 1997;96(4):1360–1362.
33. Galis Z, Sukhova G, Kranzhofer R, Clark S, Libby P. Macrophage Foam Cells from Experimental Atheroma Constitutively Produce Matrix-Degrading Proteinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:402–406.
34. Barath P, Jakubowski A, Fishbein M, Grundfest W, Litvack F, Forrester J. Are Mast Cells the Culprit in Coronary Plaque Destabilization? *J Am Coll Cardiol* 1988;9:II–52.
35. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen P. Mast Cells in Rupture-Prone Areas of Human Coronary Atheromas Produce and Store TNF- α . *Circulation* 1996;94:2787–2792.
36. Chen Y-H, Chen Y-L, Lin S-J, Chou C-Y, Mar G-Y, Chang M-S, Wang S-P. Electron Microscopic Studies of Phenotypic Modulation of Smooth Muscle Cells in Coronary Arteries of Patients With Unstable Angina Pectoris and Post-angioplasty Restenosis. *Circulation* 1997;95:1169–1175.
37. Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 1995;91(11):2844–2850.
38. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Unstable Plaques, Endothelial Function, and Coronary Artery Thrombosis: Site of Intimal Rupture or Erosion of Thrombosed Coronary Atherosclerotic Plaques is Characterized by an Inflammatory Process Irrespective of the Dominant Plaque Morphology. *Circulation* 1994;89:36–44.
39. Malik IS, Haskard DO. Soluble Adhesion Molecules in Ischaemic Heart Disease. *Eur Heart J* 1999;20:990–991.
40. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W, Willeit J. Chronic Infections and the Risk of Carotid Atherosclerosis: Prospective Results from a Large Population Study. *Circulation* 2001 Feb 27;103(8):1064–1070.
41. Danesh J. Smoldering Arteries?: Low-grade Inflammation and Coronary Heart Disease. *JAMA* 1999;282(22):2169–2171.

42. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kd Gelatinase in Human Coronary Atherosclerotic Lesions: Association of Active Enzyme Synthesis with Unstable Angina. *Circulation* 1995;95:2125–2131.
43. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, Richardson PD. Atherosclerotic Plaque Caps are Locally Weakened When Macrophage Density is Increased. *Atherosclerosis* 1991;87:87–90.
44. Xu XP, Meisel SR, Ong HM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, Sharifi B, Shah PK. Oxidized Low-Density Lipoprotein Regulates Matrix Metalloproteinase-9 and is Tissue Inhibitor in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation* 1999;99:993–998.
45. Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF-alpha and IL-beta Selectively Induce Expression of 92-kDa Gelatinase by Human Macrophages. *J Immunol* 1996;157:4159–4165.
46. Rajavashisth TB, Xu X-P, Jovinge S, Meisel S, Xu X-O, Chai N-N, Fishbein MC, Kaul S, Cercek B, Sharifi B, Shah PK. Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase Expression in Human Atherosclerotic Plaques: Evidence for Activation by Proinflammatory Mediators. *Circulation* 1999;99(24):3103–3109.
47. Henderson EL, Geng Y-J, Sukhova GK, Whitemore AD, Knox J, Libby P. Death of Smooth Muscle Cells and Expression of Mediators of Apoptosis by T Lymphocytes in Human Abdominal Aneurysms. *Circulation* 1999;99:96–104.
48. Wallner K, Li C, Shah PK, Fishbein MC, Forrester JS, Kaul S, Sharifi B. Tenascin-C is Expressed in Macrophage-Rich Human Coronary Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 1999;99(10):1284–1289.
49. LaFleur DW, Chiang J, Fagin JA, Forrester JS, Shah PK, Sharifi BG. Smooth Muscle Cells Interact with Tenascin Through its Fibrinogen-Like Domain. *FASEB* 1998;12(4):A479.
50. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation* 1995;92:657–671.
51. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V, Badimon JJ. Tissue Factor Modulates the Thrombogenicity of Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation* 1997;95:594–599.
52. Forrester JS, Kaul S, Bairey-Merz N. The Aggressive Lipid Lowering Controversy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1419–1425.
53. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York:McGraw-Hill, pp.1123-1139.
54. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-1275.
55. Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 420-426.
56. Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O, Lieb M, Nemerson Y. Alternatively

- spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med* 2003; 9: 458-462.
57. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998; 135 (5 Pt 2 Su): S170-8.
58. Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff M, Coleman JC, Lee TT, Hillman RS, et al. Rapid platelet function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999; 99: 620-5.
59. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost.* 2008 Jan;99(1):121-6.
60. Dyszkiewicz-Korpanty A, Olteanu H, Frenkel EP, Sarode R. Clopidogrel anti-platelet effect: an evaluation by optical aggregometry, impedance aggregometry, and the platelet function analyzer (PFA-100). *Platelets.* 2007 Nov;18(7):491-6.
61. White HD. Unmet therapeutic needs in the management of acute ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:2B-10B.
62. Fuster V, Chesebro JH. Mechanisms of unstable angina. *N Engl J Med* 1986;315:1023–1024.
63. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410–414.
64. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513.
65. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KA. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart* 2002;88:343–347.
66. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003;40:156–160.
67. Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV et al. The new definition of myocardial infarction: diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2002;162:1585–1589.
68. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. 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). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970–1062.
69. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2003 Update. Dallas. Texas: American Heart Association, 2002.

70. 97. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. *Eur Heart J*. 2002 Aug;23(15):1177-89.
71. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:775–782.
72. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*.1992 Jan30;326(5):310-8.
73. WHO Monica Project. MONICA Manual. Geneva: WHO, Cardiovascular Diseases Unit, 1990.
74. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001 Nov-Dec;10(6):345-7.
75. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993 Aug;88(2):750-63.
76. Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger CR, Henry TD. Cardiac troponin, CKMB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta*. 1995 Jun 15;237(1-2):59-66.
77. Apple FS. Biochemical markers of thrombolytic success. IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*.1999;230:60-6.
78. Jaffe AS. Biochemical detection of acute myocardial infarction. In: Gersh & pesifitelerininRahimtoola, eds. *Acute myocardial infarction*, 2nd ed. New York:Chapman & Hall; 1996:136-62
79. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001;23:52-65.
80. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med*. 2001 Jun;27(6):959-61.
81. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem*. 2001 Sep;38(Pt 5):423-49.
82. Bhayana V, Gougoulas T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem*. 1995 Feb;41(2):312-7.
83. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):163-8.
84. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism.*Circulation*.2000 Jul 11;102(2):211-7.
85. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins

- I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*. 2000 May;46(5):650-7.
86. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med*. 1999 Nov-Dec;37(11-12):1077-84.
87. Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL, Esakova TV, Kolosova OV, Pettersson K, Lovgren T, Bulargina TV, Trifonov IR, Gratsiansky NA, Pulkki K, Voipio-Pulkki LM, Gusev NB. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clin Chem*. 1998 Dec;44(12):2433-40.
88. Panteghini M. Present issues in the determination of troponins and other markers of cardiac damage. *Clin Biochem*. 2000 Apr;33(3):161-6.
89. Van Domburg RT, Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ et al. Unstable angina: good longterm outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.
90. Cohen M, Antman EM, Murphy SA et al. Mode and timing of treatment failure (recurrent ischemic events) after hospital admission for non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002;143:63–69.
91. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
92. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM et al. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002;23:223–229.
93. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA* 2000;284:835–842.
94. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW et al. for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
95. FRagmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with noninvasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708–715.
96. de Lemos JA, Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1283-94.
97. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Ornato JP, Page RL, Riegel B; ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients

- With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):e1-e157. No abstract available. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 4;51(9):974.
98. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56:786–794.
99. De Luca G et al. Time-delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute counts. *Circulation* 109: 1223, 2004.
100. J. Lau, E.M. Antman and J. Jimenez-Silva et al., Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction, *N Engl J Med* 327 (1992);248–254.
101. F. Ribichini and W. Wijns, Acute myocardial infarction: reperfusion treatment, *Heart* 88 (2002);298–305.
102. E.C. Keeley, J.A. Boura and C.L. Grines, Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials, *Lancet* 361 (2003);13–20.
103. E.J. Topol, Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial, *Lancet* 357 (2001);1905–1914.
104. Sade E, Oto A. Akut miyokard infarktüsünde fibrinolitik tedavi, *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004;4:446-460
105. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328:673.
106. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al: Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review. *JAMA* 1997; 278:2093.
107. Ferrari, E, Benhamou, M, Cerboni, P, Marcel, B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456. 135. TAMI Study Group. *Circulation* 1991; 83: 1543-1556.
108. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, et al. Shifting the openartery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:9-18.
109. TAMI Study Group. *Circulation* 1991; 83: 1543-1556.
110. Ellis SG et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280-2284.

111. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, Overlie PA, et al, on behalf of the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Improved short-term outcomes of primary coronary stenting compared to primary balloon angioplasty in acute myocardial infarction at experienced centers: the PAMI study group experience. *J Intervent Cardiol* 1999; 12: 101-8.
112. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Bolognese L, Cerisano G, et al. Direct artery stenting without predilatation and noreflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 142: 684-90.
113. AIMS(APSAC Intervention Mortality Study) Trial Study Group. *Lancet* 1988; i:545-549.
114. ISIS-3(Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 753-770.
115. GISSI-2. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
116. The International Study Group. *Lancet* 1990; 336: 71-75.
117. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997 Mar 20;336(12):847-60.
118. Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR, Cooke DH, Tate DA, Teichman SL. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990 Dec 15;66(20):1412-7.
119. The ASSENT-3 Investigators. *LANCET* 2001; 358: 605-613.
120. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, López-Sendón JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006 Apr 6;354(14):1477-88. Epub 2006 Mar 14.
121. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators. *Circulation*. 1999 Jun 1;99(21):2720-32.
122. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. *Circulation*. 2000 Jun 20;101(24):2788-94.
123. Brener SJ, Zeymer U, Adgey AA, Vrobel TR, Ellis SG, Neuhaus KL, Juran N, Ivanc TB, Ohman EM, Strony J, Kitt M, Topol EJ. Eptifibatide and low-dose tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: the integrilin and low-dose thrombolysis in acute myocardial infarction (INTRO AMI) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 6;39(3):377-86.
124. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of

- patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110:e82.
125. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG, Lousberg AH, Dassen WR, Bär FW. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart*. 1999 Oct;82(4):426-31.
 126. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al: Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:1759.
 127. Fibrinolytic Therapy Trialists(FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 343:311, 2003.
 128. Fujita M, Nakae I et al: Determinants of collateral development in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 22: 595, 1999.
 129. Bolli R, Marban E: Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 79: 609, 1999.
 130. de Lemos JA, Gibson GM et al: Abciximab and early adjunctive percutaneous coronary intervention are associated with improved ST-segment resolution after thrombolysis: Observations from the TIMI 14 Trial. *Am Heart J* 141: 592, 2001.
 131. Antman EM, Cooper HA et al: Insights from TIMI 14 and In TIME-II. *Eur Heart J* 141: 592, 2001.
 132. Sadanandan S, Hochman JS: Early reperfusion, late reperfusion, and the open artery hypothesis: An overview. *Prog Cardiovasc Dis* 42: 397, 2000.
 133. Sadanandan S, Buller CE et al: The late open artery hypothesis-A decade later. *Am Heart J* 142: 411, 2001
 134. Gibson CM: Has my patient achieved adequate myocardial reperfusion? *Circulation* 108: 504, 2003.
 145. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F et al. STsegment resolution and infarct related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 299-304.
 136. van't Hof A, Liem A, de Boer M, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 615-9.
 137. 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.

138. Schror K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets* 1993;4:252-61.

139. Pollack CV Jr. Utility of platelet ADP receptor antagonism in the emergency department: a review. *J Emerg Med* 2003;24:45-54.

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

141. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. *JAMA* 2002;288:2411-20.

142. 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 with-out ST-segment elevation. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

143. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with STsegment elevation. CLARITY-TIMI 28 Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.

144. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005;366:1607-21.

145. 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. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. *Lancet* 2001;358:527-33.

146. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Ornato JP, Page RL, Riegel B; ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):e1-e157. No abstract available. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2008 Mar 4;51(9):974.

147. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of

Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.

148. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008 Jan 15;117(2):296-329. Epub 2007 Dec 10. Erratum in: *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):e162.
149. Peyrou V, Leimback ME, Marzec UM, Chronos NRA, King SB, Harker LA, Spencer BKing. Single-dose clopidogrel inhibition of platelet adenosine diphosphate receptor function in patients with atherosclerotic coronary artery disease.
150. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-106.
151. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISARCHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005; 112:2946-50.
152. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Gawaz M, Neumann FJ, Seyfarth M, Hall D, Braun S, Dirschinger J, Schomig A. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting: Value of a high-loading-dose regimen. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:43641.
153. Müller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schomig A, Gawaz M. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85(9):2–93.
154. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn H-P, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;298:1593–1599.
155. Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg J, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB, Schomig A. for the intracoronary stenting and antithrombotic regimen-rapid early action for coronary treatment study investigators. A double-blind, placebocontrolled, randomized trial evaluating the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor Abciximab in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after

- pretreatment with a high loading dose of clopidogrel. *New Engl J Med* 2004;350:232–238.
156. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
 157. Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006; 354:1744-6.
 158. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. CHARISMA Investigators. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
 159. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130-9.
 160. Pfisterer ME, Kaiser CA, Bader F, Brunner-La Rocca HP, Bonetti PO, Buser PT. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drugeluting versus bare-metal stenting. In: Program and abstracts from the American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session; March 11-14, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 422-11.
 161. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc J-M, Morice M-C, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P, for the ADMIRAL Investigators, "Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction", *N. Eng. J. Med.* (2001);344: pp. 1,895–1,903.
 162. Steinhubl S R, Berger P B, Mann J T, 3rd, Fry E T, DeLago A, Wilmer C, Topol E J, "Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial", *JAMA* (2002);288: pp. 2,411–2,420.
 163. CAPRIE Steering Committee, "A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE)", *Lancet* (1996);348: pp. 1,329–1,339.
 164. Cure Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme, "Rationale, design and baseline characteristics including a metaanalysis of the effects of thienopyridines in vascular disease", *Eur. Heart J.* (2000);21: pp. 2,033–2,041.
 165. Mehta S, Yusuf S, Peters R, Bertrand M, Lewis B, Natarajan M, Malmberg K, Rupprecht H-J, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox K, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators, "Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCICURE study", *Lancet* (2001);358: pp. 527–533.
 166. Sabatine M S, Cannon C P, Gibson C M, Lopez-Sendon J L, Montalescot G, Theroux P,

- Claeys M J, Cools F, Hill K A, Skene A M, McCabe C H, Braunwald E, “Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with STsegment elevation’, N. Engl. J. Med. (2005);352: pp. 1,179–1,189.
167. Ferguson J J, Califf R M, Antman E M, Cohen M, Grines C L, Goodman S, Kereiakes D J, Langer A, Mahaffey K W, Nessel C C, Armstrong P W, Avezum A, Aylward P, Becker R C, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey M J, Fry E, Gulba D C, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman J S, Kleiman N S, Leon M B, Lopez-Sendon J L, Pepine C J, Ruzyllo W, Steinhubl S R, Teirstein P S, Toro-Figueroa L, White H, “Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial”, JAMA (2004);292: pp. 45–54.
168. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:166–181.
169. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. Drugs 1997;54(5):745–750.
170. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H, “Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction”, Circulation (2004);109: pp. 3,171–3,175.
171. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment reactivity. Circulation, 2003; 107: 2908-2913.
172. Müller I, Besta F, Schulz C. et. Al. Prevalance of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. Thromp Haemost. 2003; 89: 783-787.

173. Lau W C, Waskell L A, Watkins P B, Neer C J, Horowitz K, Hopp A S, Tait A R, Carville D G, Guyer K E, Bates E R, "Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction", *Circulation* (2003);107: pp. 32–37.
174. Serebruany V L, Midei M G, Malinin A I, Oshrine B R, Lowry D R, Sane D C, Tanguay J F, Steinhubl S R, Berger P B, O'Connor C M, Hennekens C H, "Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study", *Arch. Intern. Med.* (2004);164: pp. 2,051–2,057.
175. Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:291-295.
176. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 22;51(3):256-60.
177. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apheresis Sci.* 2003;28:307–317.
178. Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, et al. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *J Intern Med.* 2002;252:
179. Gurbel PA, Bliden KP. Durability of platelet inhibition by clopidogrel. *Am J Cardiol.* 2003;91:1123–1125.
180. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation.* 2007;115:2196-2207.
181. Jaremo P, Lindahl T L, Fransson S G, Richter A, "Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel", *J. Intern. Med.* (2002);252: pp. 233–238.
182. Gurbel P A, Bliden K P, Hiatt B L, O'Connor C M, "Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity", *Circulation* (2003);107: pp. 2,908–2,913.
183. Aleil B, Ravanat C, Cazenave J P, Rochoux G, Heitz A, Gachet C, "Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases", *J. Thromb. Haemost.* (2005);3: pp. 85–92.
184. Serebruany V L, Steinhubl S R, Berger P B, Malinin A I, Bhatt D L, Topol E J, "Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals", *J. Am. Coll. Cardiol.* (2005);45: pp. 246–251.
185. Labarthe B, Theroux P, Angioi M, Ghitescu M, "Matching the evaluation of the clinical

- efficacy of clopidogrel to platelet function tests relevant to the biological properties of the drug”, *J. Am. Coll. Cardiol.* (2005);46: pp. 638–645.
186. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H, “Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction”, *Circulation* (2004);109: pp. 3,171–3,175.
187. Gurbel P A, Bliden K P, Zaman K A, Yoho J A, Hayes K M, Tantry U S, “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: pp. 1,153–1,159.
188. Soffer D, Moussa I, Harjai KJ, et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary intervention: do we need more aggressive dosing regimens in unstable angina? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;59:21–25.
189. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccia R, Moschi G, Gori AM, Abbate R, Antoniucci D. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jun 19;49(24):2312-7. Epub 2007 Jun 4.
190. Foussas SG, Zairis MN, Patsourakos NG, Makrygiannis SS, Adamopoulou EN, Handanis SM, Prekates AA, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Olympios CD, Argyrakis SK. The impact of oral antiplatelet responsiveness on the long-term prognosis after coronary stenting. *Am Heart J.* 2007 Oct;154(4):676-81.
191. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2007 Aug;154(2):221-31
192. Neubauer H, Lask S, Engelhardt A, Mügge A. How to optimise clopidogrel therapy? Reducing the low-response incidence by aggregometry-guided therapy modification. *Thromb Haemost.* 2008 Feb;99(2):357-62.
193. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006 21;113:e166-286.
194. Sugidachi A, Asai F, Ogawa T, et al. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Br J Pharmacol.*

2000;129:1439–1446.

195. Storey F. The P2Y₁₂ receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets*. 2001;12:197–209.

196. Wang ZJ, Zhou YJ, Liu YY et al .Impact of clopidogrel resistance on thrombotic events after percutaneous coronary intervention with drug eluting stent. *Thromb Res*. 2009 May;124(1):46-51.

197. Bonello L, Camin-Jau L, Argues S et al. Adjusted clopidogrel loading dose according to vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 8;51(14):1404-11.

198. Wiviott DS, Braunwald E, McCabe HC, et al. TRITON TIMI 38 Prasugrel versus clopidogrel in patients with Acute Coronary Syndrome *The New Engl J. Med*. 2007;357:2001-15.

199. Mega JL, Close LS, Wiviott SD et al. TRITON TIMI 38 Cytochrome P 450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel. Relationship to Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical outcomes *Circulation* 2009; May 19;119(19):2553-60.

200. Jeong YH, Lee SW, Choi BR, et al. Randomized comparison of Adjunctive Closozal versus High maintenance Dose Clopidogrel in Patients with High Post-Treatment Platelet Reactivity. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1101-9 .