

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

**KLİNİK ŞEFİ: Doç. Dr. Şule KORKMAZ**

**ANTIPLATELET DİRENCİNİN**  
**MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI**  
**SOL VENTRİKÜL TROMBÜSÜ GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**  
**Dr. M. Vedat ÇALDIR**

**Ankara 2007**

## **TEŞEKKÜR**

Eğitimimde büyük emeği geçen klinik şefim Doç. Dr. Şule Korkmaz ve diğer hocalarıma;

Tezimin hazırlanmasında ve asistanlık eğitimimdeki tüm destek ve katkılarından dolayı başta Doç. Dr. Ümit Güray, Doç. Dr. M. Birhan Yılmaz ve Uz. Dr. Yeşim Güray olmak üzere diğer tüm uzman ve kıdemlilerime;

Tez çalışmamın yapılması sırasında özverili ve titiz çalışmalarından dolayı, hematoloji laboratuvarı sorumlusu Dr. Selime Ayaz, laborant Gültekin Gürlek'e;

Bilgi ve becerilerimi geliştirmemi sağlayan ama hiçbir zaman bunun farkına varmayan tüm hastalarıma;

Teşekkürü bir borç bilir, saygılarımı sunarım.

**Dr. M. Vedat ÇALDIR**

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	1
İÇİNDEKİLER.....	2
KISALTMALAR.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
i: ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ.....	5
ii: ANTIPLATELET DİRENCİ.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
4. BULGULAR.....	59
5. TARTIŞMA.....	63
6. ÖZET.....	67
7. KAYNAKLAR.....	69

## KISALTMALAR

STYMİ	: ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
LAD	: Sol Ön İnen Koroner Arter
CX	: Sirkumfleks Arter
RCA	: Sağ Koroner Arter
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
ATP	: Adenozin Trifosfat
ADP	: Adenozin Difosfat
t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
CK	: Kreatin Kinaz
DM	: Diyabetes Mellitus
TnC	: Troponin C
TnI	: Troponin I
TnT	: Troponin T
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
HFABP	: Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
MLC	: Miyozin Hafif Zincir
MHC	: Miyozin Ağır Zincir
GİEBB	: Glikojen Fosforilaz İzoenzim BB
İV	: İntravenöz
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
UFH	: Unfraksiyone Heparin
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
İABP	: İntraaortik Balon Pompası
İSA	: İnfarktüstten Sorumlu Arter
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
ASA	: Asetil Salisilik Asit
COX	: Siklooksijenaz
HOX	: Hidroperoksidaz
PGI2	: Prostaglandin
KOLL/EPİ	: Kollajen ve Epinefrin
KOLL/ADP	: Kollajen ve ADP
TK-A2	: Tromboksan A2
TK-B2	: Tromboksan B2
NSAİD	: Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI) hem ülkemiz hem de dünya için halen önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Komplikasyonları nedeniyle toplam ölüm oranı %45'leri bulan bu hastalığın erken tanısı, komplikasyonlarının tanınması ve tedavisindeki gelişmeler sayesinde ölüm oranlarında gerileme kaydedilmiştir (2). Miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası ortaya çıkan, major komplikasyonlardan biri olan, sol ventrikül içinde mural trombus oluşumu; nispeten sık görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda, Mİ sonrası mural trombus insidansı; %20-40 arasında bildirilmektedir. Nekrotik endokardda oluşan inflamasyon, kontraktıl fonksiyonun kaybı ve bu bölgede kan akımının yavaşlaması trombus oluşumu için temel faktörlerdir. Bunula birlikte yaygın infarktüsü olan her hastalarda trombus oluşmamakta, bunun da sebebi net olarak ortaya konulamamaktadır (69). Ayrıca trombusün erken geliştiği (48-72 saat) yaygın infarktüslü hastalarda erken dönem prognozunu, klinik bulgu veren sistemik embolizasyon nedeniyle, çok kötü olduğu göz önüne alınınca; bu komplikasyonun oluşum mekanizmalarının ve önlenmesinin ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır (70). Ayrıca erken dönemde mural trombusler trombosit zengin olduğu halde, antiplatelet tedavinin, mural trombus gelişimi ve onun komplikasyonlarını önlemedeki etkinliği net değildir.

Antiplatelet ajanlar (özl. aspirin ve klopidogrel); akut koroner sendrom, inme veya periferik arter hastalığı olan yüksek riskli hastalarda sekonder korumada etkiliyken, herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan, ancak uzun dönemde orta-yüksek riske sahip bireylerde primer korumada etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır (85,86). Bu ilaçlara karşı oluşan direnç durumunda ise; kardiyovasküler olaylarda artış olduğu gözlenmektedir (134,135,136).

Çalışmamızda, STYMI sonrası mural trombus gelişiminde antiplatelet tedaviye direncin etkisini araştırmayı ve dolaylı olarak bu ciddi komplikasyonun tedavisinde antiplatelet ajanların etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

Son 30 yıl içinde tanı ve tedavi yöntemlerinde büyük gelişmeler olmasına rağmen, STYMİ hem ülkemiz hem de dünya için halen önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Kuzey Amerika ve Avrupa'da her yıl 1 milyondan fazla insan STYMİ tanısı almaktadır. Ayrıca yaklaşık her yıl 250000 kişi STYMİ nedeniyle hastaneye yetişmeden hayatını kaybetmektedir. Diğer bir bakış açısıyla, her 29 sn.'de bir STYMİ tanısı konulmakta ve her 1 dakikada bir, STYMİ'ne bağlı, ölüm gerçekleşmektedir. Toplam ölüm oranı %45'leri bulan bu hastalığın, tanı ve tedavisinde son yıllarda ortaya çıkan gelişmeler (gelişmiş koroner bakım üniteleri, fibrinolitik tedavi, perkütan girişimler ve yeni kullanıma giren ilaçlar) sayesinde mortalite ve morbidite oranlarında gerilemeler kaydedilmiştir (2).

Türkiye'de de kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 2 milyon koroner arter hastası bulunduğu, 2010 yılında bu sayının 3,4 milyon kadar olacağı tahmin edilmektedir (3).

#### 2.1.a. Aterosklerotik Plak Yapısı

STYMİ, %10 oranında ateroskleroz dışı durumlar sebebiyle oluşurken (4) %90'nına neden olan aterosklerotik plağın patolojik incelemesinde, değişen yoğunlukta fibröz doku, lipitten zengin köpük hücreleri, kalsiyum ve taze trombüsün oturduğu bir yapı izlenir. Bu plakların oldukça kompleks bir yapıda ve genellikle bir noktasından yırtılmış oldukları gözlenir (5). Bu yırtık bölgesine oturan trombüs; trombosit, fibrin, eritrosit ve lökositten oluşmaktadır. Trombositten zengin olduğunda, ki; daha çok ST yükselmesiz akut koroner sendromlarda rastlanır, "beyaz trombüs", eritrosit ve fibrinden zengin olduğunda, ki; ST yükselmeli Mİ'da rastlanır, "kırmızı trombüs"

olarak adlandırılır. Trombüs içeriklerindeki fark, bu iki hastalığın tedavi yöntemlerindeki farklılıkları da açıklamaktadır (6).

Aterosklerotik plağın çatlaması ya da yırtılması multifaktöriyel bir olaydır ve inflamatuvar bir sürecin sonucudur. Dislipidemi, hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus (DM), obezite ve ileri yaş gibi klasik risk faktörleri; inflamatuvar hücrelerin arter duvarına girişine ve aktive olmalarına neden olmaktadır. Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller, lenfositler ve mast hücreleri; interferonlar, kollejenaz, jeletinaz ve stromelizin gibi metalloproteinazlar salgılayarak plağın fibröz kapsülünün zayıflamasına yol açarlar. Bunların sonucunda fibröz başlığı ince, lipid çekirdeği fazla, inflamatuvar hücreden zengin bir plak oluşmakta ki; bu da “hassas plak- kararsız plak” olarak adlandırılmakta ve Mİ’in temel substratını oluşturmaktadır. Sistolik kan basıncı, kalp hızı, kan viskozitesi, endojen doku plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivitesi, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) düzeyleri, plazma kortizol ve epinefrin düzeyleri stres sırasında artış gösterir. Bu faktörlerin varlığında plağın yırtılmaya meyilli artmakta ve bazılarının sirkadiyen ritm göstermesi, STYMİ’lerin sabahın erken saatlerinde ve özellikle kışın olmasını açıklamaktadır (7).

### **2.1.b. Patoloji**

STYMİ, patolojik anlamda “uzamış miyokard iskemisi sonucu oluşan miyosit kaybı” olarak tanımlanabilir. Oluşumu için yukarıda anlatılan mekanizmalar ile üç ana epikardiyal koroner arter veya dallarının tam tıkanması gereklidir. Segmenter bir hastalıktır. Tutulan segmentte saniyeler içerisinde kontraksiyon bozukluğu meydana gelir. Bu tıkanıklık 30 dakikayı geçerse nekroz başlamakta, 6 saatten uzun sürerse tehdit altındaki bölge tüm kalınlığı boyunca nekroze olmaktadır. Mikroskopik karakteristiği; koagülasyon nekrozu ve kontraksiyon band nekrozu alanlarıdır (8).

Sol ön inen koroner arterin (LAD) tıkanmasıyla, sol ventrikülün apikal ve anterior bölgeleri, interventriküler septumun anterior kısmı ve anterolateral papiller kasta infarktüs gelişir. Sirkumfleks (Cx) arterin tıkanmasıyla, sol ventrikülün lateral ve inferoposterior duvarlarında infarktüs gelişirken, sağ koroner arterin (RCA)

tıkanmasıyla sol ventrikülün inferoposterior duvarı, interventriküler septumun inferior kısmı, posteromedial papiller kas ve sağ ventrikülde infarktüs gelişir.

Makroskopik incelemede Mİ; ventriküler duvarın tümünü ya da tüme yakınına içerdiğinde *transmural* veya subendokardiyumda sınırlı olduğunda *transmural olmayan Mİ* olmak üzere iki gruba bölünebilir.

Nekrozu takiben 6-12 saat geçmeden, miyokartta makroskopik değişiklikleri saptamak güçtür. Geçen bu süre içerisinde etkilenen miyokard dokusu şişer ve soluk bir renk alır. İnfarktüs başlangıcından 18-36 saat sonra miyokard, serofibrinöz eksuda içinde toplanan eritrositlere bağlı kırmızı-mor bir renk alır. Kırksekiz saat sonra, nötrofilik infiltrasyona bağlı miyokard gri ve yeşil bir renk alır ve 8-10. günlerde artık, infarktüs bölgesinde nekrotik kasın mononükleer hücreler tarafından uzaklaştırılmasına bağlı olarak kardiyak duvarda incelme olur. Bu süre sonunda infarktüsün sınırları iyice belirginleşmiştir. Yaklaşık 3 hafta geçince nekroze uğrayan miyokard dokusu fibröz vasküler skar dokusu ile yer değiştirir. Altı hafta içinde bu süreç tamamlanır.

Özetle Mİ patolojik olarak üç farklı dönemde ele alınabilir:

1. *Akut Mİ*: 6. saat ile 7. gün arasındaki dönemdir. Polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) hakim olduğu nekrozun oluştuğu dönem
2. *İyileşmekte olan Mİ*: 7 – 28. günler arası dönemdir. Bu dönemde PMNL'ler yoktur. Yerlerine makrofajlar ve fibroblastlar geçmiştir.
3. *İyileşmiş Mİ*: 29. günden sonraki, hücre infiltrasyonunun tamamen ortadan kalktığı dönemdir. Bunun yerini skar dokusu almıştır.

İskemi altındaki miyokartta 30 dk içerisinde reperfüzyon sağlanırsa, nekroz oluşumu önlenir. Yukarıda belirtilen değişikliklerin hiçbiri gözlenmez. Ancak miyokardiyal kan akımının tekrar sağlanmasının zamanına göre bu dönemler birbirinin içine girebilir ve net ayrımlar ortadan kalkabilir. Trombolitik tedavi sonucu oluşan reperfüzyonda ise ortama ekstravaze olan eritrositler durumu daha da karmaşıktırabilirler (9).

### 2.1.c. Patofizyoloji

STYMI sonucu gelişen patofizyolojik değişiklikler dört ana başlık altında değerlendirilebilir.

1. Sol ventrikül fonksiyonundaki değişiklikler
2. Ventrikülün yeniden şekillenmesi
3. Elektrofizyolojik değişiklikler
4. Metabolik değişiklikler

#### 2.1.c.1. Sol ventrikül fonksiyonundaki değişiklikler

Epikardiyal koroner arterde ileri akımın engellenmesini takiben, bu arter tarafından beslenen miyokard kısalma ve kasılma fonksiyonlarını kaybeder. Sırası ile dört anormal kontraksiyon paterni gelişir:

- i) Dissenkroni (komşu segmentlerin kontraksiyonunda uyumsuzluk)
- ii) Hipokinezi (kısalmada azalma)
- iii) Akinezi (kısılmanın olmaması)
- iv) Diskinezi (sistolik paradoks genişleme) (10).

Erken dönemde, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artmaya ve Frank-Starling mekanizmasına bağlı olarak akut kompanzasyon sonucu infarktüs olmayan alanlarda hiperkinezi görülür. Bu kompanzatuvar hiperkinezinin bir kısmı etkisizdir çünkü infarktüs olmayan segmentlerdeki kasılma infarktüs zonunda diskineziye neden olur. İnfarktüs olmayan alanlardaki bu hiperkinezi, 2 hafta içinde infarktüs bölgesinde bir miktar iyileşmenin sağlanmasıyla geri döner.

Eğer yeterli miktarda miyokard hasar görürse, sol ventrikül pompa fonksiyonu bozulur, kardiyak output, atım volümü, kan basıncı ve zirve  $dp/dt$  azalır ve sistol sonu volüm artar (11). STYMI'ı takiben mortalitenin en güçlü prediktörü sol ventrikül sistol sonu volümündeki artmanın derecesidir (12). Yeni miyosit nekrozu olmadan, infarktüs zonunda incelme ve uzama görülür. Sonuç olarak özellikle büyük anterior MI'larda

görülen bu duruma *infarktüs ekspansiyonu* adı verilir. Paradoks sistolik ekspansiyon, sol ventrikül atım volümünde daha fazla azalmaya neden olur. İnfarktüsten saatler ve günler sonra, ventrikülde dilatasyon geliştikçe, Laplace yasasına göre bölgesel ve global duvar stresi artar ve kısır döngüyü başlatır (13). Ventriküler dilatasyonun derecesi infarktüs boyutuna, infarktüs ile ilişkili damarın açıklığına, infarktüs olmayan bölgelerdeki lokal renin-anjiotensin aktivasyonuna bağlıdır (14). Zaman içerisinde; ödem, hücrel infiltrasyon ve fibrozis infarktüs gelişen miyokardın sertleşmesine (stiffness) sebep olur ve artmış sertliğe bağlı paradoks sistolik duvar hareketi (diskinezi) engellenebilir. Dolayısıyla sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme görülür.

İskemik ve infarktüs gelişen miyokartta diyastolik özelliklerde de değişim gözlenir. Akut ve subakut fazda gelişen hücrel ve interstisyel ödem ile sonraları gelişen fibrozis miyokardın viskoelastik özelliklerinin kaybına sebep olur. Bu değişiklikler zirve  $dP/dt'$ 'de azalmaya ve sol ventrikül diyastol sonu basıncında artışa neden olur. Haftalar sonra, diyastol sonu volüm artarken (kalp dilate olurken), diyastol sonu basınçta normale doğru düşüş izlenir. Sistolik fonksiyon bozukluğu gibi, diyastolik fonksiyon bozukluğunun derecesi de infarktüs boyutu ile ilişkilidir.

İnfarktüs yeterli büyüklükte ise sol ventrikül fonksiyonları deprese olur ve iki temel hemodinamik sonuç ortaya çıkar; atım volümü düşer, doluş basıncı artar. Yani optimal atım hacmi ve debi için normalden yüksek bir diastolik basınç gerekir. Atım volümündeki bu azalma aortik basıncı ve koroner perfüzyon basıncını azaltır. Diyastol sonu basıncın artışı ve koroner perfüzyon basıncının azalması, miyokardiyal iskemiye daha fazla artırır ve sonuç olarak bir kısır döngü gelişir.

Spesifik sol ventrikül fonksiyonlarıyla dispne, şok gibi semptomlar arasında doğrusal bir ilişki vardır. İnfarktüs sol ventrikülün %8'ini etkilerse diyastolik disfonksiyon, %15'ini etkilerse ejeksiyon farksiyonunda azalma, sol ventrikül diyastol sonu volüm ve basıncında artma, %25'ini etkilerse klinik kalp yetmezliği ve %40'ını etkilerse kardiyojenik şok gelişir (15).

### 2.1.c.2. Ventrikülün yeniden şekillenmesi

STYMİ'da, sol ventrikülün hem infarktüs hem de infarktüs olmayan bölgelerinde boyut, şekil ve kalınlıkta meydana gelen değişiklikler ventriküler yeniden şekillenme olarak adlandırılır. İnfarktüs olmayan miyokartta meydana gelen dilatasyon ve hipertrofinin kombinasyonu yeniden şekillenmenin temelini oluşturur. İnfarktüs boyutundan sonra, yeniden şekillenmeyi etkileyen en önemli iki faktör; ventriküler yüklenme durumları ve infarktüsle ilgili arterin açıklığıdır (16). Artmış ventriküler basınç, duvar stresini arttırarak infarktüs ekspansiyonuna katkıda bulunurken, infarktüsle ilişkili arterin açık olması, miyokardiyal skar oluşumunu hızlandırarak ve infarktüs alanının doku turgorunu arttırarak, infarktüs ekspansiyonunu ve ventrikül dilatasyonunu azaltır.

İnfarktüs ekspansiyonu, infarktüs bölgesinde miyositlerin azalması, normal miyokard hücrelerinin birbirinden ayrılması ve nekrotik bölgede doku kaybı sonucu gelişir (17). Fibrotik doku gelişmeden önce, infarktüs bölgesinde uygunsuz incelmeye ve dilatasyon ile ilgilidir. İnfarktüs ekspansiyonunun derecesi, preinfarktüs duvar kalınlığı ile ilgilidir. Apeks kalbin en ince bölümüdür ve infarktüs ekspansiyonu gelişimine en duyarlı bölgedir. Ekspansiyon, bu bölgede çap artışına ve dolayısı ile duvar stresinde artmaya neden olur. Bu durum daha yüksek mortalite, kalp yetmezliği ve ventriküler anevrizma gibi komplikasyonlar ile ilişkilidir. STYMİ geçiren tüm hasta grubunun %30'u ile anterior Mİ'lı hastaların %75'inde infarktüs ekspansiyonu görülür (18). Ventrikülografi veya ekokardiyografide, ventrikülde kontraksiyon olmayan bölgenin uzaması şeklinde görülür.

Mİ'in erken dönemlerinde gelişen infarktüs ekspansiyonu ventriküler yeniden şekillenmede önemli bir rol oynasa da Mİ'dan hemen sonra gelişen ve aylar-yıllar içerisinde devam edebilen ventrikülün canlı bölgesindeki dilatasyonda yeniden şekillenmeye önemli ölçüde katkıda bulunur. Dilatasyon durumunda sol ventrikül basınç-hacim eğrisi sağa kayar ve herhangi bir diyastolik basınçta, artmış sol ventrikül volümüne neden olur. İnfarktüs olmayan alanda görülen bu dilatasyon, atım volümü

artırmak için gelişmiş bir kompanzasyon mekanizmasıdır. Bunun yanında ventriküler dilatasyon, miyokartta düzensiz repolarizasyona neden olarak, hayatı tehdit eden miyokardiyal aritmileri tetikleyebilir.

Akut reperfüzyon tedavisi, miyokardiyal nekrozu sınırlayarak, Mİ sonrası ventriküler volümde görülen artışı engelleyebilir. Koroner oklüzyonun geç döneminde bile sağlanan damar açıklığı, ventriküldeki genişlemeyi sınırlayabilir (16).

### *2.1.c.3. Elektrofizyolojik değişiklikler*

Miyokard iskemisi, hücre içi potasyumunu, adenosin trifosfat (ATP) bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek azaltır. Bu da istirahat membran potansiyeli ve sodyum kanallarının aktivasyon düzeyinde değişikliklere neden olur. Miyokarttaki bu heterojen depolarizasyon durumu, iletim anormalliklerine ve re-entri bölgelerinin oluşmasına neden olur. Ayrıca normal ve depolarize miyokard arasında gelişen elektrik akımı da otomatik odak olarak davranır. Bunların dışında hücre içine doğru siklik kalsiyum akımları erken ardepolizasyonların ortaya çıkmasına neden olur. Tüm bu mekanizmalar ventriküler aritmilere zemin hazırlar.

Miyokardiyal magnezyum düzeyinin azalması, katekolaminlerin artışı ve hücre yıkımına bağlı ortaya çıkan serbest yağ asitleriyle fosfolipitler, iskemik ventrikülde aritmi gelişimine katkıda bulunurlar (19).

### *2.1.c.4. Metabolik değişiklikler*

Kalp aerobik bir organdır ve enerji ihtiyacını serbest yağ asitlerinin oksidatif fosforilasyonundan sağlar. Glukoz, enerji kaynağı olarak genellikle iskemi gibi anaerobik koşullar ortaya çıktığında kullanılır. Kalp aynı zamanda glikojen, laktat, pürivat ve çok ağır şartlarda aminoasitleri dahi enerji sağlamak için kullanabilir.

Koroner oklüzyonu takiben metabolizma hemen anaerobik glikolize doğru kayar ve hücre içi ATP ve kreatin fosfat dakikalar içinde tükenir. Glikoliz ile biriken laktat hücre içi pH'ı düşürür ve kritik seviyeden sonra glikoliz enzimleri de yavaşlar ve kısır döngüye girilir. Koroner oklüzyonu sonucunda iskemik bölgedeki ventrikül fonksiyonları dakikalar içerisinde bozulur. Bu ani kontraktıl disfonksiyon, yüksek enerjili fosfat bağlarının tükenmesinden önce meydana gelir. Mekanizması tam bilinmemekle beraber miyositlerdeki kalsiyum homeostazisinde oluşan değişikliklerle açıklanmaktadır. İskeminin erken dakikalarında kreatin fosfat düzeyi ATP'ye göre daha hızlı azalır. Eğer iskemi 10-15 dakika içerisinde geri döndürülürse bütün bu patolojik biyokimyasal ve kontraktıl değişiklikler geri döndürülebilir. İskemi süresi uzayacak olursa hücrelerde yapısal değişikliklerle karakterize geri dönüşsüz olaylar gözlemlenir. Olayı geri dönüşsüz yapan aşırı laktat birikimi, mitokondrilere kalsiyum birikmesi, ATP'nin tamamen tükenmesi ve nükleotid hasarı gibi görünmektedir (20).

#### **2.1.d. Klinik Özellikler**

Miyokard infarktüsünün patolojisi ve patofizyolojisi çok iyi bilinmesine rağmen presipite eden faktörler tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Geniş kapsamlı geriye dönük değerlendirmelerin sonunda vakaların ancak %50'sinde presipite edici faktörlere rastlanmıştır. Tanımlanan presipite edici faktörler arasında ağır egzersiz, öfke ve gerginlik gibi mental stresler başta yer almaktadır. Kanama, derin hipoksi, ateş, taşikardi gibi istem-sunum dengesizliği yaratan durumlar ile kokain, ergot alkaloidleri kullanımı ve pulmoner emboli gibi hastalıklar Mİ'ı tetikleyebilmektedir (21).

Mİ'lı hastaların incelenmesinde, vakaların çoğunun sabah altı ile öğlen oniki arasında hastanelere başvurduğu görülmüştür (21). Bunun nedeni olarak sabahın erken saatlerinde plazma katekolamin ve kortizol seviyelerinin yüksekliği ve trombosit agregasyonunun yüksek olması gösterilmiştir. Ayrıca kan basıncı, kalp hızı, t-PA ve PAI-1 seviyelerinin gösterdiği sirkadiyen özelliğinin Mİ'nin sirkadiyen özelliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22). Ancak Mİ öncesi aspirin veya beta bloker tedavisi alanlarda bu sirkadiyen ritmin kaybolduğu gözlemlenmiştir.

Mİ tanısı koyarken, gelişen birçok laboratuvar tekniğine rağmen, öykünün önemi halen büyüktür. Prodromal olarak, klasik anjina pektoris benzeyen istirahat ya da minimal egzersizle olan göğüste rahatsızlık hissi olur. STYMİ'li çoğu hastada ağrı çok şiddetlidir, 30 dakikadan uzun sürer. Ağrı sıkıştırıcı, baskı ve ezici karakterde tanımlanır. Ağrı genellikle retrosternal bölgededir ve solda daha belirgin olmak üzere göğüs ön duvarına, sol kolun ulnar bölgesine yayılır ve dirsekte, elde ve parmaklarda karıncalanma hissine neden olabilir. Bazı hastalarda şikayet sadece prekordiyal, substernal ve abdominal rahatsızlık şeklinde olabilir. Ağrı sol tarafta belirgin olmak üzere omuzlara, üst ekstremitelere, boyuna interskapular bölgeye ve çeneye yayılabilir. Anjina pektoris olan hastalarda Mİ sırasında ağrı aynı karakterdedir fakat daha uzun sürer, daha şiddetlidir ve istirahat ya da nitrogliserine cevap vermez. Ancak opiyatlar ağrıyı azaltır. Hem anjina pektoris hem de Mİ'da ağrı, iskemik fakat nekroz olmayan miyokarttaki sinir uçlarının uyarılması sonucu gelişir. İnfarktüsle ilgili bölgeye kan akımı sağlandığında, ağrı genellikle kaybolur. Tromboliz sonrası reoklüzyon olan hastalarda, önceki reperfüzyonda canlı doku kalmışsa ağrı tekrar hissedilir. Devam eden ağrı nekrozu değil de, iskemiye işaret ettiğinden ağrının fark edilmesi önemlidir. Genellikle yaşlı hastalarda, ilk belirti güçsüzlük, senkop ya da akut kalp yetmezliği şeklinde olabilir. Semptomlara bulantı-kusma eşlik edebilir. Bulantı ve kusma genellikle, vagal refleks ya da Bezold-Jarisch refleksine bağlı görülür. Bu belirtiler sıklıkla inferior Mİ 'a eşlik eder ve opiyatların yan etkisi olarak ta karşımıza çıkabilir. Bulgulara halsizlik, çarpıntı, baş dönmesi ve soğuk terleme eşlik edebilir. Nadirde olsa serebral emboli ya da sistemik arteriyel emboliye bağlı bulgular Mİ'nin ilk prezentasyon şekli olabilir.

### **2.1.e. Ayırıcı Tanı**

STYMİ ağrısı akut perikardit ağrısı ile karışabilir. Perikardit ağrısı plöretik özellik gösterir, respiratuar hareketler ve öksürmeyle şiddeti artar. Sıklıkla omuzlar, boyun ve trapezius kası kenarlarında hissedilir. Perikardiyal ağrının en karakteristik özelliği trapezius kenarlarına yayılım göstermesidir (27). İskemik tipte ağrı hemen hiçbir zaman trapeziusa yayılım göstermez. Plöretik ağrı keskin ve bıçak saplanır tarzındadır.

Pulmoner embolide de ağrı plöretik karakterdedir, göğsün lateral duvarında hissedilir ve hemoptizi eşlik edebilir. Aort diseksiyonunda ağrı göğsün ortasında ve sırtta hissedilir, çok şiddetli ve yırtılma hissi şeklindedir. Başladıktan kısa bir süre sonra maksimal düzeye ulaşır, alt ekstremitelere yayılabilir ve saatlerce devam eder. Sıklıkla bir ya da daha fazla arteriyel nabız alınamaz. Özellikle bulantı ve kusmanın eşlik ettiği ve ağrının epigastrik rahatsızlık şeklinde olduğu hastalar, kolesistit, gastrit ve peptik ülser hastaları ile karışabilir.

Kostokondral ve kondrosternal eklemlerden kaynaklanan ağrılara sıklıkla bu bölgelerdeki şişme ve kızarıklık eşlik eder. Genellikle o bölgede hassasiyet şeklinde hissedilir ve ağrı keskin karakterdedir. Artmış özofagus peristaltizmi ya da özofagus kontraksiyonu sonucu gelişen retrosternal rahatsızlıkta STYMİ ağrısını taklit edebilir.

#### **2.1.f. Fizik Muayene**

STYMİ sırasında hastanın endişeli bir ifadesi vardır. Hastalar sıklıkla sternum üzerinde ellerini yumruk şeklinde tutarlar ( Levine işareti). Sol kalp yetmezliği ve sempatik stimülasyon olan hastalarda, soğuk terleme ve soluk cilt görülebilir. Bu durumda hastalar sıklıkla nefes açlığı içerisinde.

Altta yatan ritm ve kalp yetmezliğinin derecesine bağlı olarak, kalp hızı bradikardiden düzenli ya da düzensiz taşikardiye kadar değişebilir. Sinüs taşikardisi sıktır (100-110 /dk). Anksiyete ve ağrı azaldıkça kalp hızı azalır. İ inferior Mİ'ların çoğunda başlangıçta aşırı parasempatik aktiviteye bağlı olarak (Bezold-Jarisch refleksi) bradikardi gözlenebilir. Buna karşın anterior Mİ'larda artmış sempatik aktiviteye bağlı hipertansiyon ve taşikardi görülebilir.

Komplike olmayan STYMİ'ların çoğu normotansiftir. Taşikardinin eşlik ettiği atım volümde azalma, diyastolik basınçta artışa, sistolik basınç ve nabız basıncında azalmaya neden olur. Daha önce normotansif olan hastalarda özellikle ilk saatlerde

artmış adrenerjik aktiviteye bağlı kan basıncı 160/90mmHg'ı geçebilir. STYMI sonrasında, önceden hipertansiyon öyküsü olan hastalar normotansif olabilir. Bu hastaların kan basınçları 3-6 ay sonra tekrar yükselmeye başlar. Büyük infarktüsü olan hastalarda, sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı arteriyel kan basıncında düşme görülebilir. Kardiyojenik şokta sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altındadır ve son organ hipoperfüzyon bulguları vardır. Bazı inferior MI'lı hastalarda da, Bezold-Jarisch refleksine bağlı spontan düzelen hipotansif atak olabilir. Ancak bu hastalarda şoktaki hastalardan farklı olarak perfüzyon bozukluğu bulguları gözlenmez.

Yaygın STYMI olan hastalarda, ilk 24-48 saatte doku nekrozuna nonspesifik bir cevap olarak yüksek ateş görülür. İnfarktüs başlangıcından 4-8 saat sonra vücut ısısı yükselmeye başlar ve rektal ısı 38.3- 38.9°C'ye kadar yükselebilir. Bir hafta içinde normal seviyesine geriler.

Juguler venöz basınçlar genelde normaldir. Azalmış kompliyans ya da sol ventrikül yetmezliğine bağlı gelişen pulmoner hipertansiyonda a dalgası belirgin olabilir. Bunun yanında sağ ventrikül infarktüsünde, belirgin juguler venöz distansiyon olur ve eğer sağ ventrikül papiller kaslarında iskemi ya da nekroz var ise triküspit yetmezliğine bağlı belirgin C-V dalgaları görülür. Kardiyojenik şok durumunda, juguler venöz basınçlar yükselir, hipotansiyon ve hipoperfüzyon bulguları vardır. Eğer bu bulgular varken boyun venöz dolgunluğu yoksa bu hastalarda sol ventrikül depresyonunun kısmen hipovolemiye bağlı olabileceği düşünölmelidir. Kesin tanı sol ventrikül doluş basıncının ölçölmesiyle mümkündür.

Karotis basınçlar sol ventrikül atım volümü hakkında bilgi verir. Zayıf nabız, azalmış atım volümü gösterir. Mitral yetmezlik ve sol-sağ santın eşlik ettiği ventriküler septal defektte karotis nabızı belirgindir. Sol ventrikül disfonksiyonunda, pulsus alternans görülür.

Mİ'in erken dönemlerinde ağrı ve anksiyeteye bağlı olarak artan solunum sayısı bu semptomların giderilmesiyle normale döner. Sol ventrikül yetersizliği gelişenlerde ise solunum sayısı artar ve akciğer ödemi tablosunda 40/dk.'ya kadar yükselir. Özellikle yaşlılarda, serebral hastalığı bulunanlarda kalp yetmezliği gelişmesi durumunda Cheyne-Stokes solunumu görülebilir.

### **2.1.g. Kardiyak Muayene**

Kalp seslerinin, özellikle S1'in şiddeti azalmış duyulabilir. Hafif S1 ayrıca uzamış P-R intervali sonucu da olabilir. Belirgin sol ventrikül disfonksiyonu ve/veya sol dal bloğu olan hastalarda S2'de paradoks çiftleşme duyulabilir. Sinüs ritmindeki STYMI'lı hastalarda, S4 sıktır. En iyi sol sternal kenar ve apeks arasında duyulur. STYMI sırasında azalmış sol ventrikül kompliyansı ve artmış sol ventrikül diyastol sonu basınca karşı (sol ventrikül yetmezliği olmasa bile) ventrikülü doldurmaya çalışan atriyum kontraksiyonunu gösterir. Hemen her zaman duyulsa bile tanısal değeri düşüktür çünkü Mİ olmaksızın kronik iskemi varlığında, hipertansiyonda ve 45 yaş üzeri normal kişilerde de duyulabilmektedir.

S3 sıklıkla ventrikül doluş basıncının artmış olduğu, sol ventrikül disfonksiyonunda görülür. Sıklıkla büyük infarktüslerde duyulur ve sol ventrikülün doluşu sırasında duyulur. S3, mitral yetmezlik ya da ventriküler septal defekt durumunda, artmış sol ventrikül kan akımına bağlı da duyulabilir. En iyi apekte ve hasta sol yan yatarken duyulur, varlığı mortalitenin daha yüksek olacağını gösterir.

Geçici ya da persistan sistolik üfürümler sıktır. Genellikle mitral kapak apparatusundaki disfonksiyona (papiller kas disfonksiyonu, sol ventrikül dilatasyonu) bağlı gelişir. İnterventriküler septum rüptürüne bağlı üfürüm, sol sternal kenara daha yakın duyulur, hatta sağ sternal kenarda da duyulabilir. Pulmoner hipertansiyon ve/veya sağ ventrikül yetmezliğine ya da sağ ventrikül papiller kas infarktüsüne sekonder gelişen triküspit yetmezlik üfürümünün de özellikleri benzerdir. Ancak üfürümün

şiddeti inspirasyonla artar, juguler venöz basınçta belirgin C-V dalgaları görülür ve eş zamanlı sağ ventriküler S3 duyulabilir.

Büyük transmural infarktüsü olan hastaların %6-30'unda perikardiyal sürtünme sesi duyulabilir. Sıklıkla 2- 3. günlerde belirgindir. Perikardiyal sürtünme sesi olan hastalarda, genellikle klasik elektrokardiyografik değişikliklerin eşlik etmediği perikardiyal efüzyon olabilir. Dressler sendromunda, perikardiyal sürtünme sesi 3 ay kadar geç bir dönemde duyulabilir. Perikardiyal sürtünme sesi sıklıkla, sol sternal kenarda ya da maksimum kalp atımın alındığı yerde duyulur. Üç komponenti vardır (ventriküler sistol, ventriküler diastol, atrial sistol). Sadece ventriküler sistolik komponentin duyulması durumunda sistolik üfürümlerle karışabilir (29).

#### **2.1.h. Laboratuvar Bulgular**

Miyosit nekroza uğradığında, sarkolemma membranının bütünlüğü bozulur ve intraselüler makromoleküller (serum kardiyak enzimleri) kardiyak intersitiuma, oradan da infarktüs bölgesindeki mikro dolaşıma ve lenfatiklere geçer. Makromoleküllerin interselüler lokalizasyonu, moleküler ağırlığı, lokal kan ve lenfatik akım ve kanda eliminasyon hızları periferik dolaşımdaki tespit edilme zamanlarını etkiler.

Serum kreatin kinaz (CK) aktivitesi, Mİ başlangıcından sonraki 4-8 saat içerisinde yükselmeye başlar, 2-3 günde normal düzeye ulaşır. Zirve değere ulaşması sıklıkla 24. saatte olmasına rağmen, reperfüze miyokartta zirve daha erken görülür. Serum CK'nın zaman-aktivite eğrisi reperfüzyondan etkilenir, reperfüzyon infarktüs boyutunu etkilediğinden, enzim analizi ile infarktüs boyutu ve reperfüzyon değerlendirilebilir (30). CK konsantrasyonunun ölçülmesi, Mİ tanısında sensitif bir yöntem olmasına rağmen; kas hastalıkları, hipotiroidi, alkol intoksikasyonu, DM, iskelet kası travmaları, aşırı egzersiz ve konvülsiyon, intramusküler enjeksiyon, pulmoner emboli ve torasik outlet sendromu gibi durumlar yalancı pozitifliğe neden olabilir.

CK-MB izoenzimi, hem kardiyak hem de %1-3 oranında iskelet kasında bulunur. Küçük miktarlarda, ince barsaklar, dil, diyafram, uterus ve prostatta da bulunur. CK-MB, STYMI'nin 3- 12. saatlerinde yükselir, 24. Saatte zirve yapar ve 48-72. saatlerde normale döner. CK-MB / CK aktivitesi > 2.5 olması, yükselmenin iskelet kaslarından çok kardiyak kökenli olduğunu düşündürür. CK-MB artışı olmayan, Mİ şüphesi olan hastalarda, normal CK ve artmış CK-MB düzeyleri olan hastalara kıyasla prognoz daha iyidir. Perkütan koroner girişim sonrası artmış CK-MB düzeyleri artmış 1- 3 yıllık mortalite ile ilgilidir.

CK-MB'nin de izoformları bulunmuştur ve infarktüs başlangıcından 1 saat sonra kanda tespit edilebilme avantajına sahiptirler (31). Ancak hala rutin kullanıma girmemişlerdir. CK-MB1 izoformunun 1 U/L'den büyük ya da CK-MB2/CK-MB1 oranının 2.5'tan büyük olması Mİ tanısı için ilk 4 saat içerisinde %46.4, ilk 6 saatte ise %91.5 sensitiviteye sahiptir. STYMI'da koroner obstrüksiyon dışında, miyokardit, travma, kardiyak kateterizasyon, şok ve kardiyak cerrahi gibi miyokard hasarının olduğu diğer durumlarda da, serum CK-MB düzeylerinde yükselme saptanır (32).

Miyogloblin, düşük molekül ağırlıklı, miyokard hücre hasarından kısa bir süre sonra periferik dolaşımında tespit edilebilen bir proteindir. İnfarktüsün 1- 4. saatinde yükselir, 6- 7. saatlerde zirve yapar ve 24. saatte normale döner. Kardiyak spesifitesinin olmaması nedeni ile tanısız olmayan EKG varlığında saptanan yüksek değerler, troponin I veya troponin T gibi daha spesifik belirteçlerle desteklenmelidir (33).

Troponin kompleksi, kalsiyum bağlayan troponin C (TnC), aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşmesini engelleyen troponin I (TnI) ve tropomiyozine bağlanan troponin T (TnT)'den oluşur. Gerek TnT, gerekse TnI hem iskelet kası hem de kalp kasında bulunmasına karşın bu iki farklı dokuda farklı genlerle kodlanırlar. Bu sebeple spesifik ölçüm yöntemleri geliştirilmiş ve kalbe spesifik troponin değerleri ölçülmeye başlanmıştır. STYMI sırasında kana salınan TnI'nın büyük kısmı TnC ile kompleks halinde bulunur. STYMI tanısı için kullanılan TnI değerleri için laboratuvardaki sınır değerler baz alınmalıdır. Hem TnI hem de TnT için referans, kontrol grubun 99.

persentilinin üzerindeki değerlerdir. Mİ'lı hastalarda, göğüs ağrısından yaklaşık 3 saat sonra TnI ve TnT değerlerinde yükselme görülür. TnI, 24. saatte zirve yapar ve 5-10 gün serumda ölçülebilir. Buna karşılık TnT 12 saat-2 gün arasında zirve yapar ve 5-14 gün serumda ölçülebilir. Troponinlerin prognostik önemi yaş, EKG değişiklikleri ve CK-MB düzeylerinden bağımsızdır. Mİ tanısı için ilk 12 saatte CK-MB, TnT ve TnI düzeyleri ölçülebilir ve her 8-12 saatte ölçümler tekrarlanabilir. Göğüs ağrısı olan bazı vakalarda CK-MB seviyeleri artmazken troponinlerin yükselmesi mikroinfarktüs göstergesi olduğu ve bu hastaların prognozlarının kötü olduğu ortaya konmuştur (34).

Laktat dehidrogenaz (LDH), Mİ sonrası 24- 48 saat sonra yükselmeye başlar, 3-4. günlerde zirve yapar, 8-14 gün sonra normale döner. Total LDH Mİ tanısı için sensitif ancak spesifik olmayan bir göstergedir. Ancak bulunan beş izoenziminden kalpte bulunanı başlıca LDH1'dir ve LDH1 / LDH2 oranının >1 olması Mİ tanısında daha değerlidir. Aspartat aminotransferazın (AST) spesifitesinin çok düşük olması sebebiyle Mİ tanısında tarihi değeri dışında önemi kalmamıştır.

Sayılan Mİ göstergeler dışında daha yeni ve üzerinde daha az çalışılmış göstergelerde mevcuttur. Bunlar kalp yağ asidi bağlayıcı protein (hFABP), miyozin hafif zincir (MLC), miyozin ağır zincir (MHC), glikojen fosforilaz izoenzim BB (GİEBB) sayılabilir. hFABP ve GİEBB'nin erken tanıda avantajları var gibi görünürken, MLC ve MHC'nin ise uzun tanı penceresine sahip olma avantajları vardır. Ancak bu göstergelerin rutin kullanıma girmeleri için CK-MB ile troponinlere üstünlüklerinin gösterilmiş olduğu daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (20).

Serum lipid düzeyleri, ilk 24- 48. saatlerde ölçülmelidir. Bu saatlerden sonra, HDL-K ve total kolesterol düzeylerinde düşme saptanır. HDL-K düzeyindeki düşme daha belirgin olduğundan Mİ erken dönemine risk belirlemesi için total kolesterol/HDL-K oranının kullanılması doğru olmaz. İkinci günden sonra başvuran hastalarda, serum lipid düzeyleri en erken 8 hafta sonra ölçülmelidir (35).

Göğüs ağrısının başlangıcından sonraki 2 saat içerisinde, beyaz kürelerde yükselme saptanır, 2- 4. günlerde zirve değerlere ulaşır ve 1. haftada normale döner. Beyaz küreler  $12-15 \times 10^3/\text{ml}$  arasında seyredebilir ve maksimum  $20 \times 10^3/\text{ml}$ 'ye kadar yükselebilir. Sıklıkla PMNL hücrelerde artış saptanır. Beyaz kürelerde saptanan artış akut koroner sendromlu hastalarda, prognostik değere sahiptir (36). Eritrosit sedimentasyon hızı ilk 2 günde normal sınırlarda seyredebilir. Daha sonra yükselir, 4- 5. günlerde zirve yapar ve haftalarca yüksek kalabilir. Sedimentasyon yüksekliği, plazma alfa 2 globulin ve fibrinojen düzeyindeki artışa sekonderdir. Ancak infarktüs boyutu ve prognozla ilgisi yoktur. STYMİ hastalarda saptanan yüksek CRP düzeyleri, infarktüs ile ilişkili arterde kötü anjiyografik görünüm ve artmış kalp yetmezliği riski ile ilgilidir (37).

### **2.1.i. Elektrokardiyografi**

ST segment ve T dalga değişiklikleri nonspesifik bulgulardır ve kararlı, kararsız anjina pektoris, ventrikül hipertrofisi, akut ve kronik perikardit, miyokardit, erken repolarizasyon, elektrolit bozuklukları, şok ve dijital kullanımında görülebilir. Bunun yanında seri alınan 12 derivasyonlu EKG kayıtları, Mİ'nin tanısı ve yerinin tespiti için gereklidir. EKG'de saptanan ST elevasyonunun yaygınlığı, lokalizasyonu ve QRS süresi kötü klinik olaylar ile korelasyon gösterir (38). Mİ tanısı ve prognoz hakkında bilgi vermesi dışında, reperfüzyonun başarısı hakkında da bilgi sağlar. V1'de anormal R dalgası (preeksitasyon ve sağ ventrikül hipertrofisi dışlandığında  $0.04$  sn süreli ve/veya  $R/S \geq 1$ ) ile inferior ve lateral derivasyonlarda Q dalgaları saptanan hastalarda, kollateral dolaşımın olmadığı izole dominant sirkumfleks arter oklüzyonu insidansı yüksektir.

Sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1, V4R-V6R) saptanan ST segment elevasyonu, sağ ventrikül Mİ için sensitif ve spesifik bir bulgudur. Sağ ventrikül Mİ sırasında V2-3'de saptanan ST segment elevasyonu eşlik eden inferior Mİ bulguları ile maskelenebilir. V3R ve V4R da saptanan QS ve QR paterni de daha az prediktif değere sahip olmasına rağmen, sağ ventrikül miyokardiyal nekrozu düşündürür (39).

STYMI'da görülen EKG değişiklikleri, derivasyonuna göre hem koroner oklüzyonun lokalizasyonu, hem de kısa ve uzun dönem mortalite hakkında bilgiler sağlar (Tablo 1) (40).

**Tablo 1:** EKG Değişiklikleri ile Tıkalı Damar Lokalizasyonu ve Mortalite İlişkisi

EKG (ST Yüksekliği Olan Derivasyonlar)	Oklüzyonun Yeri	Mortalite(%)	
		30 Günlük	1 Yıllık
	<i>VI-6, DI, aVL, fasikül ya da dal bloğu</i> Proksimal LAD (birinci septal proksimali)	19,6	25,6
	<i>VI-6, DI, aVL</i> 9,2      12,4 öncesi)		
	Orta LAD (birinci septal sonrası, geniş diagonal)		
<i>VI-4 ya da DI, aVL, V5-6</i>	Distal LAD ya da büyük diagonal	6,8	10,2
<i>D2-3-aVF ve aşağıdakilerden en az biri</i>			
# <i>VI-V3R-V4R</i>			
# <i>V5-V6</i>			
8,4	Proksimal sağ koroner ya da		6,4
# <i>VI, V2'de R&gt;S</i>	sirkumfleks		
	<i>D2-3-aVF</i> Distal sağ koroner ya da		
	6,7      sirkumfleks		4,5

## 2.1.j. Akut Miyokard İnfarktüsünde Tedavi

### **Oksijen**

STYMI'da tüm hastalara miyokardiyal hipokseminin düzelmesine yardımcı olmak amacıyla ilk 6 saat düşük akım oksijen verilebilir. Buna karşın oksijen saturasyonu <% 90 ve akciğer konjesyonu olan hastalara 2-4 lt/dk'dan oksijenizasyon düzelene kadar sürekli oksijen verilmesi de diğer bir yaklaşımdır (41).

### ***Analjezikler***

STYMI'da ağrı ve anksiyete, miyokardın oksijen ihtiyacını artırır ve ventriküler aritmilere eğilimi artırır. Bu nedenle mutlaka kontrol altına alınması gereken semptomlardır. Bunun için morfin en çok tercih edilen ajandır ve 4-8 mg intravenöz (İV) olarak başlanıp, 5-15 dakika aralıklarla 2-4 mg'lık dozlarda İV olarak tekrarlanabilir. Morfin dozu tolere edilebildiği oranda maksimum 2-3 mg/kg'a kadar arttırılabilir. Morfin uygulamasından önce inferior Mİ, hipotansiyon veya bradikardi mevcut ise yerine meperidin 25-100 mg İV dozunda kullanılabilir (41).

### ***Aspirin***

Mİ patogenezinde plateletler kilit role sahiptir ve infraktüsün erken döneminde trombüs trombosit zengindir. Bu nedenle Mİ'li her hastanın başlangıç tedavisi aspirin olmalıdır. Aspirin tedavisinin amacı, hızlı bir şekilde plateletlerde siklooksijenaz inhibisyonu ile tromboksan A2 oluşumunu inhibe etmektir. ISIS-2 çalışmasında aspirin alan hasta grubunda, streptokinazla sağlanan %25'lik mortalite azalmasına ek olarak % 23'lük mortalite azalması saptanmıştır. Düşük dozlarla (40-80 mg) etkinin başlaması uzun zaman gerektirdiğinden, erken ve tam antiplatelet etkinin sağlanması için 162-325 mg dozunda başlanmalı ve terapötik düzeylere hızlı ulaşılması için tabletler çiğnenmelidir (41).

### ***Antitrombin (Antikoagülan) Tedavi***

STYMI'lü hastalarda yapılan randomize çalışmalarda heparinin, pulmoner emboli, reinfarktüs ve inmeyi azalttığı gösterilmiştir. ISIS-3 çalışmasında, trombolitik alan hastalarda, aspirine eklenen heparinle, her 1000 hastanın 5'inde daha az ölüm ve 3'ünde daha az reinfarktüs görülmüştür (42). Trombolitiklerle oluşan fibrin yıkımı ve serbestleşen önemli miktarda trombin intravasküler trombozise ciddi bir meyil yaratır.

Bu nedenle, mortalite yararı ve Mİ sonrası oluşabilecek olası trombüs üzerine olan olumlu etkilerinden dolayı, özellikle fibrin spesifik ajanlarla aynı anda, aPTT normalin 1.5- 2 katı olacak şekilde 2-7 gün süreyle İV veya cilt altı heparin verilmelidir. Heparine bağlı immünolojik mekanizmalar ile %2- 3 oranında trombositopeni görülebilir ve tedavinin kesilmesini gerektirir. En önemli yan etkisi, intrakranial kanamadır. Düşük vücut ağırlığı olan, ileri yaşlı, öncesinde intrakranial kanama öyküsü olan, hipertansif, kadın hastalar ve kanama zamanı uzun hastalar yüksek risk grubunu oluştururlar (43).

Direkt trombin inhibitörlerinin, unfraksiyone heparine (UFH) bazı üstünlükleri olmasına karşın TIMI-9 ve GUSTO IIB çalışmalarında test edilen hirudin ve HERO-2 çalışmasında test edilen bivaluridinin fibrinolitik tedavi ile birlikte kullanıldığında heparine üstünlüğü gösterilememiş, bunun yanında heparine kıyasla daha yüksek oranda kanamaya neden oldukları saptanmıştır. Bu nedenle şu an STEMI'da tek kullanım endikasyonları, heparine bağlı trombositopeni varlığıdır (44,45,46).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), UFH'ye göre farmakolojik ve klinik kullanımda bazı avantajlara sahip olmalarının yanında, infarktüs ile ilgili arterde reoklüzyonu, reinfarktüsü ve tekrarlayan iskemik olayları azalttıklarına ait kanıtlar artmaktadır. ASSENT-3 ve ASSENT-3 PLUS çalışmalarında, heparin ile enoksaparin karşılaştırılmış ve 30 günlük mortalite, hastane içi reinfarktüs ve refrakter iskemi enoksaparin grubunda daha az oranda görülmüştür. Benzer şekilde EXTRACT-TIMI 25 ve ENTIRE-TIMI 23 çalışmalarında da fibrinolitikle birlikte UFH ile enoksaparin karşılaştırılmış ve ölüm, ölümcül olmayan Mİ, acil revaskülarizasyonda enoksaparin daha üstün çıkmıştır. Ancak enoksaparin, bu çalışmalarda özellikle 75 yaş üstü hasta grubunda kanama sıklığını artırmıştır. Tüm bunların sonucunda, revaskülarizasyon uygulanacak hastalara heparin muhakkak verilmeli ve düşük molekül ağırlıklı heparinler (Enoksaparin 2x1mg/kg cilt altı), 75 yaşın altında, ciddi renal yetmezliği olmayan (kadınlarda serum kreatinin < 2 mg/dl, erkeklerde serum kreatinin < 2.5 mg/dl) hastalarda unfraksiyone heparin yerine kullanılabilirler (47,48,49).

### ***Glikoprotein IIb/ IIIa inhibitörleri***

GUSTO V çalışmasında, yarı doz reteplaz ve tam doz abciximab alan hastalar ile tam doz reteplaz alan, STYMİ hastaları karşılaştırılmış ve 30 günlük mortalite her iki grupta benzer bulunmuştu. Kombinasyon tedavisi alan grupta, Mİ komplikasyonları ve ölümcül olmayan reinfarktüs daha az oranda görülürken, intrakraniyal hemoraji her iki grupta benzer oranda, orta-ciddi düzeyde saptanan kanama kombinasyon grubunda daha fazla saptanmıştı. Kanama daha çok 75 yaş üstü hastalarda görülmüşken, en büyük mortalite yararı anterior Mİ'lı hastalarda görülmüştü (50).

ASSENT 3 çalışmasında, tam doz tenecteplaz ve UFH, tam doz tenecteplaz ve enoksaparin ile yarı doz tenecteplaz , abciximab ve kiloya göre azaltılmış dozda UFH alan hastalar karşılaştırıldı. GUSTO V çalışmasına benzer şekilde kombinasyon grubunda mortalitede azalma gözlenmezken, hastane içi reinfarktüs ve refrakter iskemide azalma saptandı. Yaşlılarda kanama daha fazla görülürken, intrakraniyal kanama açısından her iki grup arasında fark yoktu (47).

Sonuç olarak seçilmiş hasta grubunda (anterior Mİ, 75 yaş altı ve kanama için yüksek risk taşımayan hastalarda ) glikoprotein IIb/ IIIa inhibitörleri, azaltılmış doz trombolitik ile birlikte reinfarktüs ve STYMİ'in diğer komplikasyonlarını azaltmak amacı ile verilebilir.

### ***Nitratlar***

Nitratlar, koroner vazodilatasyon yaparak ve venöz kapasitansı artırmak yolu ile ventrikül ön yükünü azaltarak koroner kan akımını artırurlar. Sublingual nitrogliserin inferior Mİ, sağ ventrikül Mİ ve özellikle bradikardinin eşlik ettiği belirgin hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ) varlığında verilmemelidir (58). Uzun süreli ağrının

varlığında yakın kan basıncı monitörizasyonu ile intravenöz nitrogliserin başlanabilir. STYMI'lı hastalarda nitrat kullanılması, pulmoner kapiller tıkama basıncını, sistemik arteriyel basıncı, sol ventrikül volümünü, infarktüs boyutunu ve mekanik komplikasyonları azaltır. Transmural anterior MI gibi yüksek riskli hastalarda, nitratların yeniden şekillenme üzerine olan etkileri daha belirgin olduğundan bu hastalarda 24-48 saat IV nitrogliserin tedavisi verilmelidir.

### ***Beta reseptör blokerleri***

Beta reseptör blokörleri ağrıyı, analjezik ihtiyacını ve infarktüs boyutunu azaltır. Hemen verilen beta bloker tedavisi kardiyak indeksi, kalp hızını ve kan basıncını düşürür. Oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengeyi kurarak, ağrıyı azaltır ve ventriküler aritmiye karşı korur. Yetmezlik bulguları olan, sistolik kan basıncı 100 mmHg, nabızı 60/dk altında ve PR>0.24 sn veya 2.- 3. derece blok olan ve ciddi semptomatik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Metoprolol 3 kez 5 mg IV bolus şeklinde verilebilir. Eğer hemodinamik stabilite bozulmazsa son IV bolus dozundan 15 dk. sonra 50 mg metoprolol oral yoldan verilebilir. Kısa sürede tolere edilebilen en üst doza çıkılmalıdır. Otuz büyük beta bloker çalışması, IV tedaviyi takiben başlanan oral beta bloker tedavisinin, mortalitede %13'lük bir azalmaya neden olacağını göstermiştir (51). Farklı olarak, TIMI II çalışmasında, fibrinolitik tedaviye ek olarak verilen metoprololün etkisi araştırılmış ve rekürren iskemi ve reinfarktüsün azalması saptanırken, mortalite ve sol ventrikül fonksiyonunda belirgin iyileşme saptanmamıştır (52). Buna göre beta blokerler, özellikle STYMI'da rekürren anjina şikayeti olan, infarktüs ekstansiyonu düşündüren progresif ya da tekrarlayıcı tarzda enzim yükselmesi olan ve infarktüsün erken döneminde taşiaritmileri olan hastalarda faydalıdır. Bunun yanında kanıtlar tüm STYMI hastalarına, beta blokerlerin verilmesini önermektedir.

### ***Renin Anjiotensin Aldosteron sisteminin inhibisyonu***

Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, STYMI'lı hastalarda başlanan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ) mortalite üzerine olumlu

etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Mİ sonrası sol ventrikül disfonksiyonu bulunmayan hastalarda yapılan çalışmalarda (ISIS 4, GISSI 3, CONSENSUS II, CCS) ilk 24-36 saatte başlanan ACEİ tedavisinin 1/3 oranında hayat kurtardığı, özellikle anterior Mİ'lı hastalarda daha fazla fayda sağlandığı gösterilmiştir (53,54,55,56). Mİ sonrası LV disfonksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda (SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD) ACEİ tedavisi ölüm riskinde %20 azalmaya sebep olmuştur. Mortalitedeki azalmaya konjestif kalp yetmezliğindeki azalma eşlik etmiştir (56). ACE inhibitörleri, beta bloker ve aspirin ile elde edilen mortalite yararına ek olarak mortalitede azalma sağlarlar.

Renin anjiotensin aldosteron sistemini bloke etmenin en son basamağı aldosteron blokajıdır. EPHESUS çalışmasında, Mİ sonrası sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği olan hastalara mevcut tedaviye ek olarak selektif aldosteron blokleri olan eplerenon ve plasebo verilmiş ve 16 aylık takip sonrasında, eplerenon grubunda mortalite oranı %15 daha az saptanmıştı (57).

Sonuç olarak, tüm STYMI hastalarda aspirin, beta bloker ve reperfüzyon tedavisi başladıktan sonra renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu düşünülmelidir. Yaşlı, anterior Mİ geçiren, daha önce Mİ öyküsü olan, asemptomatik ancak sol ventrikül disfonksiyonu olan yüksek riskli hastalara ömür boyu ACE inhibisyonu ve aldosteron blokajı önerilirken, sol ventrikül disfonksiyonu olmayan hastalara kısa dönem (4- 6 hafta) tedavi verilebilir.

### ***Kalsiyum kanal blokerleri***

Antiiskemik etkilerinin olduğu gösterilse de, STYMI'ın akut fazında gerek nifedipin gerekse diltiazem ve verapamilin yararı gösterilememiştir. Bunun yanında birçok metaanalizde, erken dönemde mortaliteyi arttırabilecekleri belirtilmiştir. Verapamil ve diltiazem STYMI'ın erken döneminde kullanıldıklarında, infarktüs boyutu ve diğer önemli son noktalar üzerine olumlu etki göstermezler. INTERCEPT çalışmasında fibrinolitik tedavi almış 300 hastada, plasebo ve diltiazem karşılaştırılmış. 6 aylık izlemde diltiazemin, kardiyak ölüm, ölümcül olmayan reinfarktüs ve refrakter

iskemi üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (59). Bu bilgiler ışığında, STYMI'da ilk tercih olarak rutin verapamil ya da diltiazem kullanılmamalıdır. Ancak beta bloker ve nitratlar ile kontrol edilemeyen anjina, yüksek ventrikül hızlı AF ya da beta blokerlere kontrendikasyon var ise verapamil ya da diltiazem verilmesi önerilmektedir.

### ***Reperfüzyon Tedavisi***

STYMI'da reperfüzyon ya farmakolojik trombolizis ile ya da mekanik revaskülarizasyon ile (perkütan koroner girişim veya acil by-pass cerrahisi) sağlanır. Erken reperfüzyon, miyokardiyal enerji ihtiyacının azaltılması, miyokardın enerji kaynaklarının değerlendirilmesi ile infarktüs boyutu sınırlandırılabilir ki infarktüs boyutu prognozun en önemli belirleyicisidir. Erken reperfüzyon, koroner oklüzyonun süresini kısaltır, sol ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonunu minimale indirir, kalp yetersizliği ve malign ventriküler taşiaritmi olasılığını azaltır.

ST yükselmeli MI'da tanı sırasında EKG'de en az iki ardışık derivasyonda 1mm ya da daha fazla ST segment elevasyonunun olması ya da yeni geliştiği düşünülen sol dal bloğunun olması acil reperfüzyon açısından hastanın değerlendirilmesini gerektirir. Reperfüzyon stratejisini belirlemede, semptomların başlangıcından geçen süre, STYMI ile ilgili risk, fibrinolitik tedavinin riskleri ve invaziv tedavi için geçen sürenin belirlenmesi önemlidir. Fibrinolitik tedavi için kapı-iğne zamanının  $\leq 30$  dk ve perkütan koroner girişim (PKG) için kapı balon zamanının  $\leq 90$  dk olması gerekir. Hastane öncesi fibrinolitik tedaviyi hastane içi fibrinolitik tedavi ile karşılaştıran randomize çalışmalarda hastane öncesi tedaviyi destekleyen bulgular elde edilmiştir. Çalışmalar tek tek incelendiğinde belirgin mortalite yararı gözlenmezken, tüm çalışmaların metaanalizlerinin incelenmesinde, %17 oranında mortalitede azalma izlenmiştir. CAPTIM çalışmasında, semptomların başlangıcından sonraki ilk 2 saat içerisinde hastane öncesi fibrinolitik tedavi alan hasta grubunda primer PKG uygulanan hastalara kıyasla daha düşük oranda mortalite izlenmiştir (60). En büyük mortalite yararı reperfüzyon tedavisi semptomların başlangıcından ilk 60-90 dk.'da uygulandığında

görülür. Buna göre iyi organize edilmiş ekip ve ambulans şartlarında hastane öncesi fibrinolitik tedavi iyi bir seçim olabilir.

Reperfüzyon PKG ile sağlandığında, miyokardiyal hasarın yaygınlığı fibrinolitik tedaviye göre daha az zaman bağımlıdır. Bunun nedeni olarak PKG ile tam antegrad akımın sağlanması ve zaman geçtikçe olgunlaşan koroner trombüse fibrinolitik ajanların etkisinin azalması düşünülebilir (61). Semptom başlangıcından itibaren PKG için geçen her 30 dakikalık gecikme, 1 yıllık mortalitede %8'lik artış ile ilişkilidir.

Klinik kanıtlar, erken koroner kan akımı sağlanmasının sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını iyileştirmede, diyastolik fonksiyonun korunmasında ve toplam mortalitenin azalmasında önemli olduğunu göstermiştir (62).

STYMI'lı hastalarda, erken intravenöz fibrinolitik tedavi sağkalımı artırır. En büyük yarar semptom başlangıcından sonraki 1-2 saat içerisinde uygulanan tedaviyle sağlanır. Fibrinolitik tedavinin mortalite üzerine olan etkisini etkileyen diğer faktörler, hastanın başvuru sırasındaki vital bulguları ile DM varlığıdır. Erken tedavi, yaşam üzerine olan olumlu etkilerinin yanında, global olarak sol ventrikül fonksiyonlarını da olumlu etkiler. Sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme inferior MI'ya kıyasla anterior MI'da daha yüksektir.

Streptokinaz ve ürokinaz sistemik litik bir durum oluştururlar ve fibrinolitik sistemde sistemik aktivasyona neden olurlar. Buna karşın t-PA, fibrin yüzeyindeki plazminojeni aktive eder ve fibrin spesifik olarak adlandırılır. Reteplaz ve tenecteplaz, t-PA'nın mutant formlarıdır. ASSENT- 2 çalışmasında, tenecteplazın, GUSTO 3 çalışmasında da reteplazın, t-PA'ya karşı üstünlükleri gösterilememiştir. Sadece belki tenecteplazın daha fibrin spesifik olmasına bağlı olarak tenecteplaz grubunda nonserebral major kanama oranı daha düşük bulunmuştu.

Temelde mortalite açısından daha yüksek risk grubuna sahip hastalarda, fibrinolitik tedavi ile sağlanan yarar daha fazladır. Semptom başlangıcından sonraki ilk

3 saatte başvuran hastalarda, infarktüs ile ilgili arterin hızlı reperfüzyonu önemli olduğundan, küçük inferior Mİ gibi yüksek risk grubunda olmayan ve akut hipertansiyon gibi intrakranial hemoraji açısından yüksek riskte olan hastalar dışında, akselere t-PA tercih edilen tedavi olmalıdır. Üçüncü saatten sonra başvuran hastalarda, infarktüsle ilgili arterin reperfüzyon hızı önemini yitirdiğinden t-PA ya da streptokinaz seçimi arasında maliyet dışında fark yoktur. Eğer bu hastalar intrakranial hemoraji açısından yüksek risk grubunda ise streptokinaz verilmelidir. Semptom başlangıcından itibaren 12 saati geçen ancak halen semptomları ve EKG’de ST segment elevasyonu devam eden hastalarda fibrinolitik tedavi düşünülebilir. Özellikle semptom başlangıcı 12 saati geçen yaşlı hastalarda geç fibrinolitik tedavi ile artmış ventrikül rüptür riski olduğundan, iskemik semptomları 12 saati geçen yaşlı hasta grubunda, PKG ilk tercih olmalıdır.

Reperfüzyon, fibrinolitik tedavi yanında invaziv yollarla da sağlanabilir. Eğer fibrinolitik tedavi yerine ilk seçenek invaziv ise primer PKG olarak adlandırılır. Fibrinolitik tedavi ile yeterli reperfüzyon sağlanamazsa ve PKG uygulanırsa, kurtarıcı PKG olarak adlandırılır. 23 randomize çalışmanın metaanalizinde, STYMI’lı hastalarda uzun ve kısa dönem sonuçlar karşılaştırıldığında, PKG’in fibrinolitik tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir. Reperfüzyon stratejisini belirlerken semptom başlangıcından tedaviye kadar geçen süre, STYMI’nin riski ve kanama riski gibi faktörler göz önünde tutulmalıdır. Semptom başlangıcından sonra geçen süre, infarktüs boyutu ve mortalite için önemli bir prediktördür. Kardiyojenik şok ile başvuran hastalar acil cerrahi ya da PKG ile tedavi edildiği takdirde 1 yıllık yaşam beklentisinde belirgin iyileşme görülür. Ayrıca Killip  $\geq 2$  hastalarda da fibrinolitik tedaviye kıyasla PKG’in daha üstün olduğu gösterilmiştir (64). Mortalite için yüksek risk grubunda olan hasta grubu PKG’dan en fazla yarar gören gruptur. Özellikle intrakraniyal hemoraji için yüksek risk grubunda olan hastalarda da tercih edilen yöntem primer PKG olmalıdır. PKG şansı yoksa hayatı tehdit eden kanama oranı %4’ü geçmiyorsa fibrinolitik tedavi verilmelidir. PKG uygulanamayan ve fibrinolitik tedavi için yüksek risk grubunda olan hastalara, aspirin, heparin ya da enoksaparin gibi antiplatelet ve antitrombin tedavi verilmelidir. Eğer PKG için geçecek süre 90 dakikadan fazla ise, fibrin spesifik bir ajanla fibrinolitik tedavi tercih edilmelidir. Semptom başlangıcından ilk 3 saat içerisinde başvuran hastalarda,

her iki reperfüzyon stratejisi arasında fark olmadığı gösterilmiştir. PKG için transport zamanı uzunsa, tecrübeli ekip ve uygun laboratuvar şartları yoksa, kapı balon zamanı ve fibrinolitik tedavi başlama zamanı arasında geçen süre 1 saatten uzunsa, fibrin spesifik ajanla fibrinolitik tedavi tercih edilmelidir. Semptomların başlangıcından sonra geçen süre 3 saatten uzunsa primer PKG tercih edilmelidir.

STYMI'da reperfüzyon tedavisinin yanına GpIIb/IIIa inhibitörlerinin eklenmesiyle olumlu sonuçlar elde edilmiştir. RAPPORT çalışmasında PKG uygulanan 483 hasta plasebo ve abciximab'a randomize edilmiş ve abciximab tedavisi ile 30 gün ve 6 aydaki ölüm, reinfarktüs ve acil hedef damar revaskülarizasyonunda anlamlı azalma saptanmıştı (65). ADMİRAL çalışmasında 300 hasta primer stent öncesinde abciximab ve plaseboya randomize edilmişti (66). Abciximab grubunda hemen ve 6 aylık izlemde TIMI 3 akımın daha iyi olduğu, otuz günlük ve 6 aylık izlemde, ölüm, reinfarktüs ve acil hedef damar revaskülarizasyonu ilaç grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu ve altı aylık takipte abciximab grubunda reoklüzyon daha az iken, sol ventrikül fonksiyonları daha iyi olduğu saptanmıştı. CADILLAC çalışmasında da 30 günde subakut tromboz riski abciximab grubunda daha düşük saptanırken, 6 aylık takip sonunda sonlanım noktaları açısından ilaç ve plasebo grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştı (67).

AMİ da primer anjiyoplasti uygulamasındaki artmaya rağmen, çoğu ülkede hastalara trombolitik tedavi verilmektedir. Kurtarıcı anjiyoplasti ile ilgili 4 küçük çalışmanın metaanalizinde, kurtarıcı anjiyoplasti ile erken ciddi kalp yetmezliği ve mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır. Bu çalışmaların 1 yıllık takibinde yaşam beklentisinde de belirgin yarar saptanmıştır (68). Kolaylaştırılmış PKG, kurtarılmış miyokard alanını ve prosedürün stabilitesini artırmasına rağmen, özellikle yaşlı hastalarda kombine tedavi ile hemorajik komplikasyonlarda artma riskinden dolayı rutin kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **2.1.k. Akut Miyokard İnfarktüsünün Komplikasyonları**

Mİ sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar, infarktüsün genişliği, lokalizasyonu ve koroner arter hastalığının derecesiyle yakından ilişkilidir. Major komplikasyonlar şunlardır:

1. Kalp yetmezliği (sol veya sağ ventrikül yetmezliği, kardiyojenik şok)
2. Miyokard rüptürü (serbest duvar, interventriküler septum, papiller kas)
3. Papiller kas disfonksiyonu ve mitral yetmezliği
4. Sol ventrikül anevrizması
5. Reinfarktüs, infarktüs ekstansiyonu ve rekürren iskemi
6. Aritmiler
7. Perikardit
8. İntraventriküler trombus ve arteriel veya venöz tromboemboliler (20)

#### ***2.1.k.1) Sol Ventrikül Yetmezliği ve Kardiyojenik Şok***

Mİ seyrinde kötü prognozun başlıca belirleyicisidir. Çoğunlukla hem sistolik hem de diyastolik yetmezlik birlikte dir. Klinik bulgular miyokard hasarının boyutuyla ilişkilidir. İnfarktüs sol ventrikülün %8'ini etkilerse diyastolik disfonksiyon, %15'ini etkilerse ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sol ventrikül diyastol sonu volüm ve basıncında artma, %25'ini etkilerse klinik kalp yetmezliği ve %40'ını etkilerse kardiyojenik şok gelişir (69).

Genel klinik tabloya, hipoperfüzyon ve pulmoner konjesyon hakimdir. Killip sınıflamasıyla Mİ sonrası klinik parametrelerle prognoz arasındaki ilişki değerlendirilebilmektedir (Tablo 2) (70).

**Tablo 2:** Killip Sınıflaması

<b>Killip Sınıfı</b>	<b>Klinik</b>	<b>Sıklık (%)</b>	<b>Mortalite (%)</b>
I	Kalp yetersizliği yok	85	5,1
II	Akciğerin yarısından az raller, S3 veya juguler venöz dolgunluk	13	13,6
III	Pulmoner ödem	1	32,2
IV	Kardiyojenik şok	1	57,8

Sol ventrikül yetmezliği tedavisinde, ACEİ, diüretik, nitratlar olmalıyken, beta blokerlere hastanın fonksiyonel kapasitesine göre başlanmalıdır. Dijitaller erken dönemde aritmik potansiyelleri nedeniyle sadece atrial fibrilasyonun eşlik ettiği kalp yetmezliklerine başlanmalıdır. Gerekirse inotroplar ve hatta yetersizse intraaortik balon pompası (İABP) yerleştirilmelidir (71).

Kardiyojenik şok, periferik hipoperfüzyon belirtileri, oligüri (< 20ml/saat), hipotansiyon (sistolik basınç < 90mmHg), pulmoner kapiller kama basıncı > 18 mmHg ve kardiyak indeks < 1.8 L/dk/m<sup>2</sup> olması durumunda düşünülür. Şok, Mİ sonrası en sık ilk 48 saat içerisinde gelişir ve acil tedavi gerektirir. Tedavi inotrop infüzyonu, İABP ve acil revaskülarizasyondur. PKG şoklu hastaların mortalitelerinde %50-60'lık iyileşmeye sebep olduğu için en kısa sürede hasta İABP altında PKG'e alınmalıdır. Ancak PKG şansı yoksa trombolitiklerle de yüzgüldürücü sonuçlar alınmıştır (71).

### **2.1.k.2) Sağ Ventrikül Yetmezliği**

Hafif sağ yetmezlik inferior veya inferoposterior Mİ'lara sıklıkla eşlik ederken, ciddi yetmezlik ancak %10'una eşlik eder. Klinikte, hipotansiyon, boyun venöz dolgunluğu, temiz akciğerler ve dispne olmamasıyla tanınır. Sıklıkla hipoperfüzyon bulguları eşlik eder. Kussmaul işareti (solunumla boyun venöz dolgunluğunun artması) ciddi sağ yetmezlik için oldukça sensitif ve spesifik bir bulgudur (72).

Tedavide sıvı verilmesi anahtar rol oynar. Santral venöz basınç 15 mmHg olacak şekilde hızlı mayi verilmesi gerekir. Eğer buna rağmen tansiyon yükselmiyor ise inotrop tedavi başlanır. Tüm tedavilere rağmen semptomlar devam edebiliyorsa İABP takılabilir. Ayrıca revaskülarizasyon da öncelikli olarak düşünülmelidir (73,74).

### **2.1.k.3) Miyokard Rüptürü**

Mİ'nin en dramatik komplikasyonudur. Tam insidansı belli olmasa da Mİ'a bağlı tüm ölümlerin %15'inden sorumlu olduğu söylenebilir.

#### **2.1.k.3.a- Serbest Duvar Rüptürü**

Mİ tanısıyla izlenen hastaların %3'ünde ortaya çıkar ve Mİ'a bağlı hastane içi ölümlerin %10'unun sebebidir. Yaşlılarda, hipertansiflerde, ilk kez Mİ geçirenlerde, kadınlarda, transmural Mİ'da ve zayıf kollateral ağı olanlarda daha sık görülür. Genellikle infarktüsli bölge ile normal dokunun birleşme yerinde ve sıklıkla anterior ve lateral bölgelerden olur. Rüptür sıklıkla Mİ'nin ilk haftasında gözlenir. Rüptür akut olarak hemoperikardiyum, tamponad ve dakikalar içinde ölümlerle sonuçlanır. Resusitasyona yanıt alınmaz ve elektromekanik disosiasyon gelişir. Ekokardiyografi ile tanı konulabilip acil perikardiyosentez ile biraz olsun rahatlatılabilmişse, hastalar nadir de olsa operasyona yetiştirilebilirler. Hastaların %25'inde rüptüre duvardan perikarda sızıntı daha yavaş olur (subakut rüptür). Tabloya hipotansiyon, senkop, yeni ST elevasyonu ve göğüs ağrısı hakimdir. Genellikle cerrahi tamir için vakit vardır (74).

#### **2.1.k.3.b- Ventriküler Septum Rüptürü**

Mİ sonrası %1-2 oranında görülür. Mİ'a bağlı ölümlerin %5'ini oluşturur. Çoğunluğu ilk bir hafta (2-5 gün) içerisinde oluşur. Yaşlılarda, hipertansiflerde, kadınlarda, kollateral ağı zayıf olanlarda, anterior Mİ'da, kötü Killip sınıfa sahiplerde daha sık görülür. Anterior Mİ'da apikal septumda oluşurken, inferior Mİ'da bazal posterior septumda rüptür oluşur (75).

Yeni başlayan yetmezlik bulguları, şok kliniği veya anjina ile fark edilebileceği gibi rastlantısal olarak üfürüm duyulmasıyla da fark edilebilir. Tanı ekokardiyografi ve/veya kalp kateterizasyonu ile kesinleştirilir. Prognozu, hastanın kliniği, defektin büyüklüğü, geçişin miktarı ve sol ventrikül disfonksiyonunun derecesi belirler. Medikal tedavi ile ilk 72 saatte %24, 3 haftada %75 mortaliteye sahiptir. Bu nedenle hastanın genel durumu düzeldiği anda ilk hafta içerisinde operasyona verilmesi gereklidir. Inferior Mİ sonrası gelişen rüptürlerin onarımı lokalizasyon nedeniyle daha zor ve mortalitesi daha yüksektir (76).

### *2.1.k.3.c- Papiller Kas Rüptürü*

Mİ'ların %1'inde görülür. Serbest duvar ve septum rüptürüne oranla daha az görülür. Sıklıkla 2-7. günlerde gelişir. Posteromedial kasta, anterolateral kasa göre 6-12 kat daha fazla görülür. Bunun nedeni posteromedial kas sadece dominant koronerden beslenirken, anterolateral kasın hem LAD hem de Cx'den beslenmesidir. Bu nedenle anterior Mİ'larda papiller kas rüptürü daha az görülür. Sıklıkla birkaç kordayı içine alan distal rüptür olur ve akut akciğer ödemi kliniği ile ortaya çıkar. Ancak daha nadir olarak kasın proksimalini tutan komplet rüptürde olabilir ve kardiyojenik şok veya ani ölüm gelişir.

Ventriküler septal rüptürde duyulan üfürümden daha hafif karakterde, sıklıkla trilin eşlik etmediği, apekte duyulan pansistolik bir üfürüm oluşur. Tanı ekokardiyografi ve/veya ventrikülografiyle konulur. Tedavi ventriküler septal rüptür ile aynıdır. Operasyonun mortalitesi elektif vakalara göre daha yüksektir (%20-25) (77).

#### **2.1.k.4) Papiller Kas Disfonksiyonu ve Mitral Yetmezliği**

Mİ sonrası ani gelişen apikal sistolik üfürüm sıklıkla rüptürden çok papiller kas disfonksiyonuna ikincildir. Değişik şiddetlerde, Mİ sonrası %13-45 sıklıkla görüldüğü rapor edilmiştir. Rüptürdeki gibi posteromedial kas daha fazla etkilenir ve bitişik ventrikül duvarının iskemi veya nekrozuyla birliktedir. Asıl mitral yetmezliğinden sorumlu durum da budur. Mitral yetmezliğin şiddetine göre, asemptomatikten, akciğer ödeme kadar değişen klinik tablo ile ortaya çıkar. Sıklıkla sol ventrikül yetmezliği de eşlik eder ve hastalar medikal tedavi ile takip edilirler ve uzun dönem yaşam mümkündür (77).

#### **2.1.k.5) Sol Ventrikül Anevrizması**

Tüm Mİ'lı hastaların %5-10'unda görülür. Genellikle transmural ve anterior Mİ'dan sonra gözlenir. Duvarı daha incedir ve nekrotik kastan ibarettir. Anevrizma, infarktüsün ekspansiyonu sonrasında ve yeniden şekillenme sonucunda gelişir. Sıklıkla anterior Mİ'da, infarktüstten sorumlu arteri tıkalı olanlarda ve kollateral akımın iyi gelişmediği hastalarda gözlenir. En sık apeks ve anteriorda oluşur. EKG'de 2 haftadan sonra ST elevasyonunun devam etmesi anevrizma gelişimi için yol göstericidir. Tanı ekokardiyografi veya ventrikülografiyle konulur. Büyük anevrizmalarda, anevrizma kesesi kasılmaya katılmaz, atım hacmi düşer ve sonunda yetmezlik bulguları gelişir.

Erken revaskülarizasyon ile ventrikülün yeniden şekillenmesi ve Mİ ekspansiyonu azalacağı için anevrizma gelişimi de az görülür. Gerçek anevrizmada rüptür ihtimali çok düşük olduğu için, tedaviye dirençli kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen anjina, yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan embolileri ve tekrarlayan ventriküler aritmilerin odağı olmadan ameliyat endikasyonu yoktur.

Gerçek anevrizmaların boynu geniştir ve duvarı miyokard dokusudur. Oysa psödoanevrizma, subakut rüptürün perikard tarafından zamanla sınırlanmış halidir. Dar boyunlu, duvarı trombüs ve perikard tarafından oluşturulan bir yapıdır. Rüptür ve embolizasyon riski gerçek anevrizmaya göre çok fazla olduğundan, saptandığı zaman operasyona verilmesi gereklidir (79).

#### **2.1.k.6) Reinfarktüs, İnfarktüs Ekstansiyonu ve Rekürren İskemi**

Sıklıkla infarktüsten sorumlu arterin (İSA) beslediği sahada gözlenen bir durumdur. Subendokardiyal Mİ'nin transmural olması veya transmural Mİ'nin komşu miyokarda yayılmasına *infarktüs ekstansiyonu* adı verilir. İnfarktüsten sorumlu arterin tekrar tıkanması, distal embolizasyonu, kollateral akımı azalması veya İSA'da rezidüel darlık varlığında kanama, hipoksi gibi sebeplerle miyokarda oksijen sunumunun azaldığı durumlar, infarktüs ekstansiyonundan sorumlu tutulmaktadır.

Tekrarlayan veya geçmeyen göğüs ağrısı, yeni EKG değişiklikleri ve normale dönmüş CK-MB seviyelerinde yeniden artış, reinfarktüs ve ekstansiyonu düşündürür. Reinfarktüsü olan hastalarda ani ölüm ve kalp yetmezliği riski yüksektir ve hızla PKG'e yönlendirilmelidirler. Trombolitik tedavi, ST yükselmesiz Mİ, kadın cinsiyet, obezite ve diyabet rekürren iskemi ve reinfarktüs için risk faktörleridir (80).

#### **2.1.k.7) Aritmiler**

Koroner bakım ünitelerinde takip edilen hastaların %72-96'sında çeşitli aritmi ve iletim bozuklukları gözlenir. Hem bradiaritmiler hem de taşiaritmiler akut Mİ döneminde miyokardın oksijen ihtiyacında artışa sebep olarak prognozu olumsuz etkileyebilirler. Mİ sırasında tüm aritmiler ve ileti bozuklukları gözlenebilir.

Mİ seyriinde bazı aritmilerin takip ve tedavileri özelliğindedir. Örneğin iyi huylu olmasına karşın semptomatik olması durumunda sinüs bradikardisi tehlikeli olabilir ve

acil geçici pil ihtiyacı olabilir. Bunun dışında 2. derece tip I AV blok iyi huylu bir blok iken, tip II sıklıkla tam bloğa ilerler ve önce geçici sonra da kalıcı pil ihtiyacı doğar. Ayrıca Mİ seyirinde %10-15 sıklıkla gözlenen atrial fibrilasyon, atrial katkının kalkması, diyastol süresinin kısalması, dolayısıyla yetmezlik ve iskeminin ağırlaşmasına sebep olması ve sistemik embolizasyona neden olması açısından önemlidir. Bu nedenle bir an önce müdahale edilmesi gerekir. Önce hız kontrolü ve yeterli antikoagülasyon sonra da eğer hemodinamiyi bozuyorsa kardiyoversiyon düşünülmelidir. Akselere idoventriküler ritim yavaş ventriküler taşikardi olarak adlandırılır ve reperfüzyon aritmisi olarak değerlendirilir. İyi huyludur ve tedavi gerektirmez. Ventriküler taşikardiler ise özellikle ilk 12 saatte, süresiz olduklarında tedavi gerektirmezler. İlk 48 saatte ortaya çıkan, sürekli ve polimorfik karakterdekiler yüksek hastane içi mortaliteye (%20), düşük uzun dönem mortaliteye sahiptirler. Bu nedenle hastanede ortaya çıkar ve hemodinamiyi bozarsa acil kardiyoversiyon gereklidir. Ventriküler fibrilasyon (VF), hastanede takip edilen Mİ'lı hastaların %4-18'inde görülür. İlk 48 saatte gelişirse primer VF olarak adlandırılır ve defibrilasyon dışında ek tedaviye gerek yoktur. İkinci günden sonra gelişenler sekonder VF olarak adlandırılır ve yüksek riskli bir aritmidir. Defibrilasyon sonrası sıklıkla profilaktik antiaritmik veya implante edilen defibrilatör gerekir (78).

### **2.1.k.8) Perikardit**

İki şekilde kendini gösterir. En sık transmural Mİ'nin nekrotik segmentine komşu perikard bölgesinin inflamasyonu şeklinde olan erken postinfarktüs perikardittir. İnsidansı %6-11'dir. Mİ sonrası 1-4. günlerde ortaya çıkar. Tipik perikardiyal ve trapezius kenarına vuran ağrı, perikard sürtünme sesi ve bazı EKG değişiklikleri ile tanı konulur. EKG değişikliklerine göre 4 faza ayrılır (Tablo 3);

**Tablo 3:** Perikarditin EKG değişikliklerine Göre Fazları

Faz I	Konkav ST elevasyonu, pozitif T dalgaları
Faz II	ST elevasyonu düzelmeye başlar, T dalgaları düzleşir
Faz III	ST izoelektrik olur. T dalgaları negatifleşir.
Faz IV	ST izoelektrik, T dalgaları pozitif.

EKG değişikliklerinin tüm derivasyonlarda olması, ST elevasyonun konkav yapısı ve ağrının karakteriyle reinfarktüstten ayrılır. Tanıda efüzyon olmadığı sürece ekokardiyografinin yeri sınırlıdır. Klinik bulgular ile tanı konulur ve tedavi başlanır. Tedavide günde 4 kez 650 mg aspirin başlanır. Nonsteroid antiinflamatuvar ya da steroidlerden Mİ'nin erken dönemi olduğu için kaçınılmalıdır (81).

Geç perikardit veya postmiyokardiyal infarktüs sendromu (Dressler Sendromu) olarak isimlendirilen diğer perikardit formu ise Mİ'dan sonraki 1-8 hafta içinde ortaya çıkar. Otoimmün kökenli bir mekanizma ile olduğu düşünölmektedir. Ateş, göğüs ağrısı, eklem ağrısı perikardiyal ve plevral efüzyon, lökositoz ve sedimantasyon yüksekliği ile seyreder. Akciğerlerde infiltrasyon olabilir. Fibrinöz perikardittir ve tedavide aynen erken perikardit gibi yüksek doz aspirin verilir. Eğer semptomlar şiddetli ve Mİ'dan sonra 4 hafta geğmişse steroidler veya nonsteroid antiinflamatuvarlar kullanılabilir (82).

#### **2.1.k.9) Venöz Tromboembolizm**

Mİ seyrinde venöz tromboembolizm insidansı %12-38'dir. Düşük kardiyak debiyle ilişkilidir. Pulmoner emboli nedenidir ve ölümlerin <%1'inin sebebidir (20).

#### **2.1.k.10) Miyokard İnfarktüsü Sonrası Sol Ventrikül Trombüsü:**

Akut miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül içinde mural trombüs oluşumu Mİ'nin nispeten sık bir komplikasyonudur. Çeşitli çalışmalarda, Mİ sonrası %20-40 arasında mural trombüs insidansı bildirilmektedir. Mural trombüsler, geniş infarktüslerde ve anterior infarktüslerde daha sık oluşurlar (%40-60). Fakat inferior, posterior ve küçük infarktüslerde nadir de olsa trombüs görölebilmektedir (%5). Sıklıkla anteroapikal bölgede görölmelerine karşın, inferiorda, posteriorda veya septumu tutan transmural infarktüslerde her iki ventrikülün septal yüzünde mural trombüsler oluşabildiği gösterilmiştir. Nekrotik endokartta oluşan inflamasyonun, kontraktıl fonksiyon kaybının ve bu bölgedeki kan akımı yavaşlamasının trombüs oluşumu için

temel faktörler olduğu düşünülmektedir. Ancak tüm geniş infarktüsü olan hastalarda trombus oluşmamasının sebebi net olarak ortaya konulamamıştır (83).

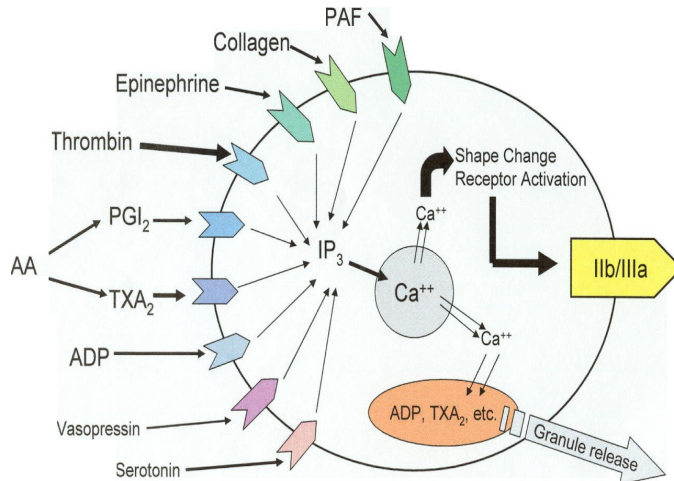
Sol ventriküler trombuslar sıklıkla AMİ'nin ilk üç gününde ortaya çıkarlar. Trombusun erken geliştiği (48-72 saat) geniş infarktüslü hastalarda erken dönem prognozun çok kötü olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar mural trombuslar endokarda yapışık olsalar da yüzeysel kısımlarından parçalar kopmakta ve %10'lara varan klinik bulgu veren sistemik embolizasyona neden olmaktadır. Ancak otopsi serilerinde sol ventrikülünde trombusu olan vakaların yaklaşık yarısında sistemik emboli kanıtları gözlenmiştir. Hareketli ve saplı trombusların sistemik embolizasyona daha sık yol açtıkları düşünülmektedir. Sistemik embolizasyon, Mİ sonrası ortalama 14. günde olur ve 4-6. haftalardan sonra nadirdir. Ventriküler trombusları saptamada, iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi %90 duyarlılığa, %86-90 özgüllüğe sahip olması, kolay yapılabilmesi, düşük maliyeti ile altın standart yöntem durumundadır. Diğer tanı araçlarından anjiyografinin duyarlılığı %20-60 iken, özgüllüğü %67-75 dolaylarındadır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans, transtorasik ekokardiyografinin teknik olarak yetersiz olduğu durumlarda benzer duyarlılık daha fazla özgüllük ile alternatif tanı araçlarıdır (84).

Son on yılda yapılan altı büyük çalışmayla, antikoagülan tedavinin sol ventriküler trombus ve bunlara bağlı sistemik embolizasyon gelişimi sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı ekokardiyografide mural trombus saptananlar, trombus izlenmese bile geniş segmenter duvar hareket bozukluğu veya anevrizması olanlar ile Mİ sonrası sistemik emboli saptananlara, birkaç günlük heparin tedavisi sonrası INR 2-3 olacak şekilde kumadinizasyonun başlanması önerilmektedir. Antikoagülan tedavinin süresi konusunda kesin fikir birliği olmasa da ortalama 3-6 ay arası sürdürülmesi gerektiği bildirilmektedir. Bu süre sonunda, trombusun yok olduğu veya organize olarak üzerinin endotelle kaplanmasıyla sistemik embolizasyon ihtimalinin ortadan kalktığı düşünülmektedir. Antiplatelet tedavinin ise mural trombus gelişimi ve onun komplikasyonlarını önlemedeki etkinliği net değildir. Ancak antiplatelet tedavinin, trombus üzerine yeni trombositlerin oturması ve bunların da sistemik embolizasyona yol açmasına karşı koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmektedir (85).

## 2. 2. ANTIPLATELET DİRENCİ

### Trombosit Adezyon, Aktivasyon ve Agregasyonu

Çeşitli uyarılar sonrasında damar duvarının intima tabakasının yırtılması ve bütünlüğünün bozulmasıyla subintimal kollajen, kan ile etkileşime girer. Bu etkileşim subendotelyal kollajen, von Willebrand faktör ve trombositlerin yüzeyinde bulunan glikoprotein Ia/IIa ve Ib/V/IX reseptörleri arasında olur. Bunun sonucunda trombositlerin subendotelyal dokuya yapışması sağlanır ve bu olaylara adezyon adı verilir. Adezyon trombosit aktivasyonunu tetikler. Aktive olmuş trombositlerin şekli değişir ve hücre içi kalsiyum salınımı olur. Artmış hücre içi serbest kalsiyum, glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinde yapısal değişikliğe sebep olarak bu reseptörlerin trombosit membranına göç etmesine, hücre içi granüllerden aktif moleküllerin (ADP, Tromboksan A<sub>2</sub> vb.) dolaşıma salınmasına ve fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin aktive olup araşidonik asit sentezlenmesine sebep olur. Tüm bu aktivasyon zinciri trombosit agregasyonunu tetikler. Gerek aktive trombositlerden gerekse disfonksiyone endotelden salınan bazı agreganlar (Tromboksan A<sub>2</sub>, ADP, serotonin, epinefrin, trombin, kollajen vb.) ve hücre yüzeyine çıkmış glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin fibrinojen ile etkileşmesi ile agregasyon başlar ve koagülasyon zincirinin de devreye girmesiyle trombüs yapısı gelişmiş olur (Şekil 1)(86).



## Şekil 1: Trombosit aktivasyonu

### 2.2.1. ASPIRİN DİRENCİ

#### 2.2.1.a. Aspirinin Etki Mekanizması

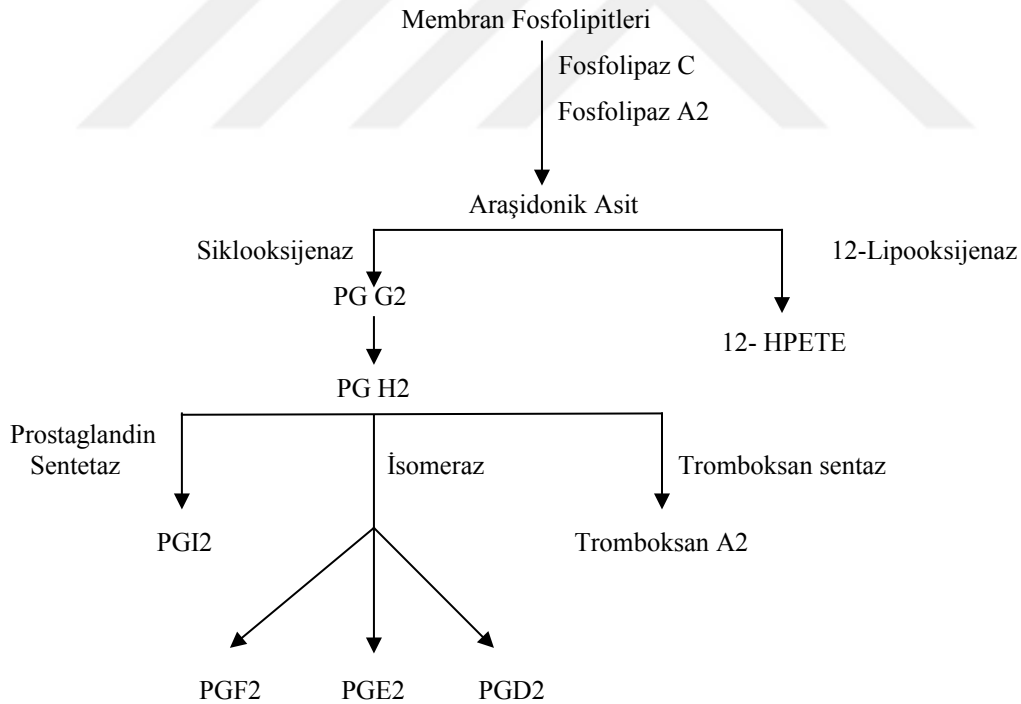
MÖ 400’de Hipocrates salisilatların antipiretik ve anti-inflamatuvar özelliklerini tanımladı. 1838’de Piria, söğüt ağacı kabuğundan salisilik asiti izole etti. 1893’de Hoffman, romatoid artrit olan babası için salisilik asidi geliştirdi ve purifiye etti ve 1899’da Bayer kararlı form olan asetil salisilik asiti (ASA) “Aspirin” adı altında kullanıma sundu (87). 1948’de Dr. Lawrence Craven aspirin alan hastalarda MI riskinin azaldığını bildirdi.

1967’de Weiss ve Aledort aspirinin trombositleri inhibe ettiğini gösterdiler. 1982’de Sir John Vane “doz bağımlı prostoglandin inhibisyonunun mekanizması” buluşu ile Nobel Ödülü aldı (88). 1988’de FDA rekürren Mİ’ı önleme, ilk Mİ’dan korunma ve rekürren geçici iskemik ataktan korunma endikasyonlarında aspirine onay verdi.

Aktive trombositlerde fosfolipaz A2 aracılığıyla oluşan araşidonik asit siklooksijenaz (COX) ve tromboksan sentaz ile tromboksan A2’ye dönüşür (Şekil 2). İşte aspirinin, siklooksijenaz (COX) olarak bilinen prostaglandin H-sentaz enziminin 529. pozisyonundaki serin kalıntısını geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek inhibe ettiği ve sonuçta da trombositlerdeki tromboksan sentezini bozduğu ortaya konulmuştur (89,90). Prostaglandin H sentaz enzimi, siklooksijenaz (COX) ve hidroperoksidaz (HOX) aktivitelerini içeren bir enzimdir. Siklooksijenaz, COX-1 ve COX-2 adıyla bilinen iki izoforma sahiptir. COX-1 tüm hücrelerde yapısal eleman olarak bulunurken, COX-2 inflamatuvar yanıtta sekonder fonksiyon gösterir. Aspirin, yapısal izoform olan COX-1’e, COX-2’ye oranla 150-200 kat daha fazla afinite gösterir (90). Bu durum, aspirinin antitrombotik (COX-1) ve antiinflamatuvar (COX-2) ilaç olarak neden farklı dozlarda kullanıldığını açıklar. Trombositler nükleusa sahip olmadığı için COX-1 inhibisyonu

trombosit ömrü boyunca (8-10 gün) sürmektedir. Diğer yandan selektif COX-2 inhibitörleri trombositler üzerinde belirgin etkiye sahip değildir (91).

Ayrıca ASA, endotel kaynaklı prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), nitrik oksit, trombosit hücre molekülü-1'i inhibe eder. Trombositlerin aksine endotel hücrelerinde COX aktivitesi hızlı bir şekilde düzelir bu nedenle ASA'nın endotel hücreleri üzerine etkisi doz bağımlı ve kısa sürelidir (92). ASA'nın ayrıca prostoglandin aracılı olmayan etkileri de mevcuttur. Bunlar; vitamin K antagonizması, trombositlerden trombin üretiminin azalması, pıhtılaşma faktörlerinin asetilasyonudur (94). Sağlıklı bireylerde düşük doz ASA tedavisinin trombositlerden interlökin-7 salınımını ve bu sitokinin plazma seviyesini azalttığı gösterilmiştir (93). Yüksek doz ASA'nın antitrombotik etkisinde, COX-1 inhibisyonundan bağımsız olarak, artan fibrinolitik aktivite, protrombin sentezinin azalması ve endotel fonksiyonun düzelmesinin de etkili olabileceği düşünülmektedir (95,96,97).



**Şekil 2:** Araşidonik asit metabolizması

Farmakokinetik olarak ASA; gastrointestinal sistemden hızlı emilir ve 30-40 dakika içerisinde zirve plazma konsantrasyonuna ulaşır. Trombosit inhibitör etkisi 60 dakika içerisinde saptanır ve tek doz 100 mg ASA tromboksan A2 üretimini tamamen inhibe eder. Plasma yarı ömrü yaklaşık olarak 20 dakikadır (92).

Aspirin, akut koroner sendrom, inme veya periferik arter hastalığı olan yüksek riskli hastalarda sekonder korumada etkiliyken, herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan, ancak uzun dönemde orta, yüksek riske sahip kişilerde de primer korumada etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır (98,99). Yüz otuz binden fazla hastayı içeren 287 randomize çalışmanın meta analizinde aspirin ile tedavi edilen yüksek riskli hastalarda ölümcül olmayan miyokard infarktüsünde % 34, ölümcül olmayan inmede % 25 ve tüm nedenlerden ölümlerde % 18 azalma saptanmıştır (100). Randomize çalışmalar temelinde hazırlanan American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) kılavuzu, kontrendikasyonu olmayan tüm ST elevasyonlu Mİ hastalarına 162-325 mg ASA önermektedir (101). İlk randomize kontrollü, 50 yaş üstü kadın ve erkeklerin çalışmaya alındığı, Primary Prevention Project (PPP) çalışmasında; kardiyovasküler olaylar, periferik arter hastalığı ve geçici iskemik atağın önlenmesinde direkt etkili olduğu gösterilmiş ve günlük 100 mg ASA'nın % 56 oranında relatif ölüm riskinde azalma sağladığı saptanmıştır (102). Her ne kadar primer koruma çalışmaları, koroner olay riski en az % 1.5 olan hastalarda, düşük doz ASA'nın güvenli ve etkili olduğunu gösterse de (103), AHA primer koruma kılavuzu ASA kullanımını 10 yıllık kardiyovasküler riski en az % 10 olan bireylerde önermektedir. Amerikan Diyabet Cemiyeti, diyabetik hastalarda primer korumada en az ek bir risk faktörü olan hastalarda ASA kullanımını önermektedir (104).

### **2.2.1.b. Aspirin Direncinin Tanımı**

Aspirin, vasküler hastalığı olan bireylerde, randomize çalışmaların ışığında tespit edilmiş faydaları yüzünden günümüzde antiplatelet tedavinin yapıtaşı olma özelliğini korumaktadır. Bununla birlikte aspirinin antiagregan etkinliği tüm hastalarda aynı düzeyde görülmemekte ve bazı hastalarda düzenli, terapötik dozlarda aspirin alımına rağmen kardiyovasküler olaylar görülmektedir. Bu durumda “klinik aspirin

direncinden” söz edilmektedir. Aspirin direncinin bir diğer göstergesi ise in-vitro şartlarda trombosit fonksiyonlarının inhibe olmasındaki yetersizliktir ve bu durum da “laboratuvar (biyokimyasal) aspirin direnci” olarak isimlendirilir. Fakat aspirin direnci diyebilmek için laboratuvar sonuçlarının, klinik sonuçların veya her ikisinin de mi temel alınması gerektiği konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Tanımda ve tanısal yöntemlerdeki farklılıklar ve sınırlı sayıda çalışma nedeniyle biyokimyasal aspirin direncinin klinik önemi halen tam olarak açıklanamamıştır (105).

Bir diğer sınıflamada ise aspirin direnci; *farmakokinetik tip (Tip I Rezistans)*, *farmakodinamik tip (Tip II Rezistans)*, *psödorezistans (Tip III Rezistans)* olarak değerlendirilmektedir. Tip I rezistans, in vitro olarak 100 mikrom aspirin eklenmesi ile kollajenin aktive ettiği trombosit agregasyonu ve tromboksan oluşumunun tamamen inhibe olduğu, fakat oral aspirin tedavisi ile inhibe olmadığı, tip II rezistans ise ne aspirinin oral alımıyla ne de ortama aspirin ilavesi ile agregasyonun ve tromboksan oluşumunun inhibe olamadığı durum olarak tanımlanır. Tip III rezistans, oral aspirin tedavisiyle tromboksan oluşumu tamamen önlenir ancak kollajenin çok düşük konsantrasyonlarıyla bile trombositler tekrar agregate olabilmektedir (106).

### **2.2.1.c. Aspirin Direncinin Epidemiyolojisi**

Aspirin direnci prevalansında da bir görüş birliği yoktur ve % 5.5 ile % 61 arasında direnç bildirilmiştir (107,108,109). Bu farklılık hasta sayılarının az olması, çalışmaya alınan hastaların klinik özelliklerinin farklı olması (yaş, cinsiyet, ırk), tanımdaki farklılıklar, ilaca uyum konusunda belirsizlik olması, trombosit fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan testlerin farklılığı sebebiyledir.

Kararlı koroner arter hastalarından oluşan 326 hastalık bir kohortta, aspirin direnci optik agregometri ve Platelet Function Analyzer PFA-100 (Dade Behring, Almanya) yöntemleri ile araştırılmış; optik agregometri ile olguların %5.5’inde aspirin direnci ve %23.8’inde ise aspirine kısmi yanıtılık saptanmıştır. Aynı çalışmada PFA-100 yöntemi ile hastaların %9.5’inde aspirin direnci saptanmıştır (110).

Aspirin direnci prevalansının intrakoronar stent restenozu olan hastalarda (%31.3), ve akut koroner sendromlu hastalarda (%40.3) daha yüksek oranlarda saptandığı bildirilmektedir (111,112). Aspirin direnci prevalansının PFA-100 ile yapılan çalışmalarda inme ve periferik arter hastalığı olan bireylerde sırasıyla %37 ve %40 olarak bildirilmiştir (113,114).

### 2.2.1.d. Aspirin Direncinin Laboratuvar Yöntemleri ile Belirlenmesi

Aspirin direnci laboratuvar şartlarında ya kanda tromboksan ürünlerinin ölçümü ya da bir takım cihazlarla tromboksan bağımlı agregasyonunun gösterilmesi ile değerlendirilmektedir.

#### *Tromboksan Bağımlı Agregasyonunun Gösterilmesi:*

- Optik agregometri
- PFA-100 (platelet function analyzer-100)
- Ultegra RPFA (Ultegra Rapid Platelet Function Assay)
- İmpedans agregometri

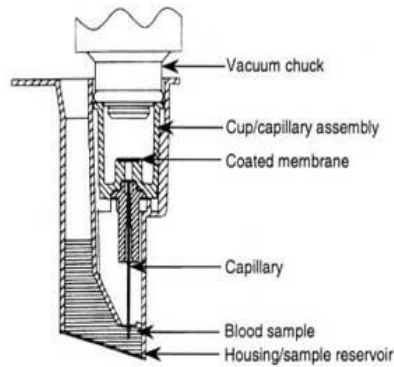
#### *Tromboksan Ürünlerinin Ölçümü:*

- Serum tromboksan B2 düzeyi
- Üriner 11-dehidrotromboksan B2 düzeyi
- Solubl P-selektin düzeyi

**Optik Agregometri:** Trombositten zengin plazma örneklerinin, agregasyonu uyaran maddelere maruz bırakma sonrasında kan örneğinin spektrofotometri ile değerlendirildiği yöntemdir. Trombositlerin agregasyonu ile kan örneğinin optik dansitesinde oluşan değişimin saptanmasına dayanan bu yöntemde adenozin difosfat (ADP), epinefrin ve araşidonik asid agregasyonun uyarıcıları olarak kullanılmaktadır. Aspirin kullanımı trombositlerin agregasyonunda azalma ve anormal test sonucuna neden olmaktadır. Aspirine rağmen 10 µM ADP ile  $\geq$  %70 ve 0.5 mg/ml araşidonik asid ile  $\geq$  %20' lik ortalama trombosit agregasyonu gerçekleşmesi aspirin direnci olarak değerlendirilmektedir. Bu test aspirinin antiplatelet etkisini ölçmek için tarihsel olarak

altın standarttır Bu metodun dezavantajları; yaş, cinsiyet, ırk, diyet ve hematokrit seviyesinden etkilenmesi, kan örneklerinin hazırlanmasında güçlükler içermesi, prosedür bakımından yüksek oranda testi yapan kişiye bağımlı oluşu ve zaman alıcı bir işlem oluşudur. Testin standardizasyonu yoktur ve sonuçlar laboratuvarlar arasında karşılaştırılmaz (114).

**PFA-100** : Cihaz (Şekil 3), sodyum sitrat ile antikoagüle edilen 800 µL tam kan örneğini 147 µm çapında bir kapiller tüpten, kollajen ve diğer trombosit aktive ediciler ile kaplı bir membranın içine doğru aspire eder. Trombositler membran ile etkileşime girerler ve bu olay tüpteki akımın tam olarak durması ile sonuçlanır. PFA-100, testin başlangıcından bu açıklığın trombosit tıkaç ile kapanması arasında geçen zamanı ölçer. Kapanma zamanı (closure time=CT) olarak ifade edilen bu süre in vitro trombosit fonksiyonlarını gösterir. Cihaz iki farklı tipte kartuş kullanabilmektedir [kollajen ve/veya epinefrin (Koll/Epi) ile kollajen ve/veya ADP (Koll/ADP)]. Aspirin kullanımı genellikle Koll/Epi kartuşları ile yapılan ölçümleri etkilemektedir. Koll/ADP kartuşları ise aspirin etkisi dışındaki antiplateletlerin (klopidogrel) etkisinin ve trombosit fonksiyon bozukluklarının (von Willebrand hastalığı vb.) incelenmesinde kullanılabilir. Bu testin dezavantajı ise trombosit sayısı, trombosit fonksiyonu, eritrositler ve plasma von Willebrand faktör gibi birçok değişkenden etkilenmesidir (107). Aspirin direnci tanımı sıklıkla normal populasyonda kan akımının durma zamanı (sıklıkla 150- 193 sn) temel alınarak yapılmıştır (115).



Şekil 3: PFA-100 Cihazı

**Ultegra RPF A :** Trombosit fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan hızlı basit ve doğru sonuç veren turbidometrik bir yöntemdir. Cihaz reaksiyon odacıklarında trombin aktive edici peptid içermekte olup fibrinojen kaplı boncuklarla tam kanın reaksiyona girmesi ile trombosit agregasyonu gerçekleşmektedir. Sonuçta örneğin optik dansitesinde oluşan fark ölçülmektedir. Yapılan bir araştırmada optik agregometri ile iyi korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ölçümler operatöre bağımlı olmayıp hastanın kullandığı diğer ilaçlar, hematolojik parametreler ve demografik bulgulardan etkilenmemektedir (117).

**İmpedans Agregometri :** Agonist eklenmiş trombosit süspansiyonunda agregasyon ile oluşan direnç farklılığının ölçümüne dayalı bir yöntemdir. Temel mantık optik agregometri ile aynıdır. Ancak trombosit süspansiyonu yerine tam kan örneği kullanılması ve ölçüm yöntemi temel farklarıdır. Trombositopenik hastalarda da uygulanabilir olması en önemli avantajıdır.

**Tromboksan Ürünlerinin Ölçümü:** Tromboksan A2 (TK-A2) metabolitleri olan plazma Tromboksan B2 (TK-B2) ve idrar 11-dehidrotromboksan B2 ölçümüyle, dolaylı olarak trombositlerden tromboksan A2 üretimi belirlenebilir. Serum TK-B2 üretimi, trombosit COX-1'e bağlıdır ve trombositlerde düşük doz ASA'in inhibitör etkisi ölçülebilir (118). Serum TK-B2 ölçümü zahmetli, ulaşımı zor ve trombosit fonksiyonu için spesifik olmayan bir yöntemdir. İdrar 11-dehidrotromboksan B2 de, in vivo tromboksan üretimini yansıtır fakat spesifik değildir (renal ve diğer trombosit orijinli olmayan TK-A2 üretiminden etkilenir). TK-A2 dolaşımdaki monosit, aterosklerotik plak içerisindeki makrofajlardan üretilir. Trombosit yapımının arttığı durumlarda immatür trombositlerin sayısı artar (örneğin yeni geçirilmiş cerrahi operasyon, enfeksiyon, inflamasyon) ve COX-2 ekspresyonu artar (119,120). Böylece monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve belki de trombositlerden COX-2 aktivitesi ile TK-A2 üretilir. İdrar 11-dehidrotromboksan B2 aspirin dozundan önemli oranda etkilenir. Yüksek doz aspirin ile önemli oranda COX-2 inhibisyonu olur ve idrar 11-dehidrotromboksan B2 konsantrasyonu azalır (121,122).

Trombositler aktive ve degranüle oldukları zaman P-selektin trombosit membranına hareket eder ve P-selektin seviyeleri plazmada ölçülebilir hale gelir (123). Bu test pahalı, ekipman ve testin dikkatli kontrolünü gerektirir ancak ileride geniş çaplı çalışmaların desteğinde kullanışlı trombosit fonksiyon testi olabilir (124).

### **2.2.1.e. Aspirin Direncinin Nedenleri**

**Uyum:** Kardiyovasküler hastalığı olan hastaların % 40'ının aspirin kullanmadığı saptanmıştır (125). Cotter ve arkadaşları MI sonrasında aspirin tedavisi alan 73 hastayı inceledikleri çalışmalarında, 12 ay içerisinde tedaviye uymayan hastalarda istenmeyen olay oranı % 42 iken biyolojik olarak aspirine dirençli oldukları saptanan hastalarda % 11 ve tedaviye uyan hastalarda ise % 6 olarak bildirmişlerdir (126).

**Doz:** Sağlıklı bireylerde yapılan laboratuvar çalışmalarda düşük doz aspirinin (30 mg'a kadar) COX-1'i baskıladığı gösterilmiştir (127). Aspirinin 300 mg üzerindeki dozlarında laboratuvar cevabı düzelebilir fakat bu yarar klinik olayların azalması ile korele değildir (128).

**İntestinal Absorbsiyon ve Metabolizma:** Aspirin zayıf asidik bir ilaçtır, mide ve üst gastrointestinal sistemden emilir. Suda eriyen aspirin zirve kan konsantrasyonuna 30-40 dakikada ulaşılırken enterik kaplı olanlar 3-4 saatte zirve düzeyine ulaşır (129). Mukozadan absorbe olurken bir bölümü mukozal esterazlar ile hidrolize olup inaktif forma dönüşür (130). Proton pompa inhibitörü kullanımı ile asidik ortam baskılanır ve mukozal esteraz aktivitesi artarak inaktif forma dönüşür ve aktif formun absorpsiyonu azalır (131).

**Aspirinin COX-1'e Bağlanması:** İbuprofen, indometazin, naproksen ve olasılıkla diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), aspirinin COX-1'e bağlanma yerine ulaşımını engellerler (132,133). Yapılan gözlemsel çalışmalarda, kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin 9 yıldan daha fazla izlemlerinde tüm nedenlere bağlı

mortalitenin aspirin ve NSAID kullananlarda sadece aspirin kullananlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (134).

**Tromboksan Üretiminin Diğer Kaynakları:** Araşidonik asitin COX-2 ile katalizlendiği reaksiyonlar sonucunda, tromboksan A2 monosit ve makrofajlarda yapılabilir (135). Bu reaksiyon özellikle COX-2 üretiminin arttığı inflamatuvar durumlarda (ateroskeroz gibi) önemlidir (136). Ayrıca COX-2 yeni oluşan trombositlerde bulunur ve trombosit yapımının arttığı durumlarda TK-A2 sentezi ölçülebilir bir düzeye ulaşabilir (137). Aspirine duyarlı olmayan TK biyosentezi, artmış F2 isoprostanlar (PG F2 benzeri bileşenler) ile beraberdir. COX'dan bağımsız bir reaksiyon ile araşidonik asitin lipit peroksidasyonu ile oluşurlar (138). İsooprostan üretimi sigara , diyabet, hiperlipidemi, kararlı olmayan anginada artar ve trombositlerin diğer agonistlere cevabını değiştirerek aspirin direncine neden olurlar (138).

**Trombosit Aktivasyonunun Diğer Yolları:** Aspirin direnci olan hastalarda in-vitro olarak trombositlerin ADP ve kollajene cevabının arttığı saptanmıştır (139,140) ve bu F2 prostanlarla artmaktadır (141). Katekolaminlerle uyarılan trombosit aktivasyonunda aspirin yeterince etkili olamaz. Hurlen ve arkadaşları daha önceden Mİ geçiren hastalarda istirahatte aspirinin antiplatelet etkisi yeterli iken egzersizde bu etkinin azaldığını saptamışlardır (142).

**Trombosit Döngüsünde Artış:** Koroner arter bypass cerrahisi, enfeksiyon, inflamasyonda trombosit döngüsü artmakta ve sonuç olarak 24 saatlik doz aralıklarında büyük miktarda aspirin ile karşılaşmamış trombositler bulunmaktadır (143).

**Diğer Hücrelerle Etkileşim:** Eritrositlerin, trombositlerdeki TK-B2 sentezini ve serotonin, beta tromboglobulin ve ADP salınımını arttırdıkları gösterilmiştir (144) .

**Genetik Polimorfizm:** Genetik faktörler aspirinin etkisinin kişiler arasındaki farklılıklarını açıklayan bir diğer mekanizmadır. COX-1 geni, glikoprotein IIIa'yı kodlayan PLA1/A2 geni ve glikoprotein Ia/IIa kollajen reseptör gen polimorfizmi

tanımlanmıştır (145). Bu genetik polimorfizmlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan bireylerde aspirinin antitrombotik etkisine direnç olabilir.

**Uzamış Kullanımı İle Aspirinin Antiplatelet Etkisinin Kaybı (Taşifilaksi):** Sağlıklı bireylerde devamlı aspirin kullanımında ilk bir ayda trombosit COX-1 aktivitesi tamamen baskılanırken, tedavinin uzun süre devamında trombosit agregasyonunun azaldığı saptanmıştır. Bu da daha önceden aspirin kullananlarda, istenmeyen kardiyovasküler olay insidansındaki artışı açıklamaktadır (146).

### 2.2.1.f. Aspirin Direncinin Klinik Sonuçları

Grotemeyer ve arkadaşlarının 181 hastalık kohort çalışmaları, daha önceden inme geçiren ve yüksek doz (500 mg günde üç kez) aspirin kullananlarda laboratuvar olarak saptanan aspirin direnciyle, vasküler olay riski arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır (147). Laboratuvar testleri ile hastaların bazal trombosit reaktivitelerine bakılmış ve hastaların üçte birinde (n=60) aspirin direnci saptanmıştır. İki yıllık izlemde aspirin direnci olmayan hastaların sadece % 4.4'ünde çeşitli vasküler olaylar saptanırken, aspirin direnci saptanan hastalarda bu oran % 40'dır.

HOPE çalışmasının alt grubunda, yüksek vasküler riski olan ve 75-325 mg/gün aspirin kullanan 976 hastada idrar 11-dehidrotromboksan B2 düzeyi ölçülmüş (148). İdrar 11- dehidrotromboksan B2 düzeyi en düşük dördte birlik kısımda bulunan hastalarla (<15.1 µg/mol kreatinin), en yüksek dördte birlik kısımda bulunan hastalar (33.8 µg/mol kreatinin) karşılaştırıldığında ortalama 4.5 yıllık izlem periyodunda, idrar 11- dehidrotromboksan B2 düzeyi yüksek olan grupta, vasküler olay oranının 1.8 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Gum ve arkadaşlarının, koroner ve serebrovasküler hastalığı olan, günlük 325 mg aspirin alan 326 hastayı 2 yıl boyunca takip ettikleri çalışmalarında, aspirin direnci araşidonik asit ve ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun inhibisyonunun olmaması olarak tanımlanmıştır (137). Aspirin direnci saptanan 17 hastanın (% 5) 5'inde (% 29) iki yıllık izlemde ciddi vasküler olay saptanmıştır. Aspirin direnci saptanmayan 309 hastanın ise 30'unda (% 10) ciddi vasküler olaylar saptanmıştır.

Aspirin direnci saptanan hastalarda, ciddi vasküler olay riski 4,1 kat daha fazla bulunmuş ve tekrarlayan vasküler olayların % 10'u aspirin direncine bağlanabilir şekilde yorumlanmıştır.

Chen ve arkadaşları, acil olmayan perkutan koroner girişim yapılan hastalarda aspirin direnci ile girişim sonrası ölçülen CK-MB arasında ilişki saptamışlardır (149). Kararlı koroner arter hastalığı olan 151 hastada Ultegra RPFA yöntemi ile aspirin rezistansı % 19.2 hastada saptanmış. Bu hastalar, girişim öncesinde yeterli miktar ve sürede klopidogrel ve heparin almalarına rağmen CK-MB düzeyindeki artışının 2.9 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

### **2.2.1.g. Aspirin Direncinin Tedavisi**

Aspirin direncini önlemedeki amaç aspirinin etkinliğini artırarak aterotrombotik vasküler olayları engellemektir. Aspirin kullanmakta olup, yineleyen vasküler olayları olan hastalar tekrar değerlendirilmeli ve sebepleri araştırılmalıdır. Bu nedenle aspirin direnci tanınmalı ve altta yatan faktörler düzeltilmelidir. Hastanın ilaç kullanımına uyumu artırılmalı, aspirin ile etkileşime giren diğer ilaçların kullanımından kaçınılmalı, sigara kullanımı sonlandırılmalı, aspirin kullanım sıklığı artırılmalı veya trombosit aktivasyon ve agregasyonunu engelleyen farklı bir ajan kullanılmalıdır. Bu çözümler her ne kadar mantıklı görünseler de bunların uygulanması etkili ve güvenli olmayabilir. Örneğin, yüksek doz aspirin ile daha fazla trombosit COX-1 inhibisyonu sağlansa da randomize çalışmalarda kardiyovasküler olayların engellenmesinde düşük doz aspirinin yüksek doz aspirin kadar etkili olduğu saptanmıştır. Antiplatelet direnci olan hastalarda bir potansiyel alternatif ilaç, fosfodiesteraz 3 inhibitörü olan silastazoldür. Serebrovasküler olay geçiren hastalarda silastazol monoterapisi ile tekrarlayan inmelede belirgin azalma saptanmıştır (150). Aspirin veya klopidogrelle silostazol eklenmesi ile kanama zamanında uzama saptanmamış ve birlikte kullanımın güvenli olduğu bildirilmiştir (151).

## 2.2.2. KLOPIDOGREL DİRENCİ

### 2.2.2.a. Klopidoğrel'in Etki Mekanizması

Adenozin difosfat, trombositlere iki G-protein bağımlı reseptör ( P2Y1 ve P2Y12 ) ve katyon kanalı bağımlı P2Y1 reseptörü aracılığıyla bağlanır (152). P2Y1 reseptör aktivasyonu ile trombosit içerisinde hızlı ve geçici kalsiyum akışı olur fakat bu trombosit agregasyonunda major rolü oynamaz (152). Gq bağımlı P2Y1 reseptör stimülasyonu ile fosfolipaz C aktive olur ve geçici sitozolik kalsiyumun artması sonucunda trombosit yapısal değişime uğrar ve geçici, zayıf trombosit agregasyonu oluşur (153). Gi bağımlı P2Y12 reseptörünün ADP aracılı aktivasyonu, Gi proteininin devamlı trombosit agregasyonuna neden olan  $\alpha_{Gi}$  ve  $\beta\gamma$  alt gruplarına ayrılmasına neden olur (154).  $\alpha_{Gi}$  alt grubu, adenil siklaz inhibisyonu yoluyla, trombosit siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyesini azaltır. Siklik adenozin monofosfat üretimindeki bu azalma, GpIIb/IIIa reseptörlerinin fosforillenmesine neden olan spesifik protein kinazların aktivasyonunda azalmaya neden olur ve böylece bu reseptörlerin aktifleşmesinin sağlanmış olur (154).  $\beta\gamma$  alt grubu ise fosfatidilinositol 3-kinaz enzimini aktifler ve bu enzim P2Y12 aracılığıyla yoğun granül sekresyonu ve GpIIb/IIIa reseptör aktivasyonunda önemli bir sinyal molekülüdür (155). P2Y12 reseptörünün uyarılması tromboksan A2 üretimi,  $\alpha$  granül salınımı ve aynı zamanda aktive olmuş trombositler üzerinde P-selektin ekspresyonuna neden olur (156).

Klopidoğrel, ADP reseptör antagonistidir ve ön ilaçtır. Hepatik sitokrom P450 ile oksidasyonu ile aktif metabolitine dönüşür (157,158). Klopidoğrel'in sadece küçük

bir kısmı sitokrom P 450 ile metabolize olur; dolaşımdaki klopidogrel bileşiklerinin %85'i esterazlarla hidrolize edilerek aktif olmayan karboksilik asit ürünlerine dönüştürülür.

Standart doz klopidogrel, ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunun ortalama %50'sini inhibe ederek tam olmayan bir P2Y12 reseptör antagonizması sağlar (159). Klopidogrel ile sağlanan trombosit agregasyonu doz ve zaman bağımlıdır. Sağlıklı bireylerde tek doz 400 mg klopidogrel ile doz bağımlı trombosit inhibisyonu sağlanır. Maksimum inhibisyon 400 mg tek doz ile 2- 5 saat sonunda sağlanır ve günlük 75 mg ile aynı seviyedeki inhibisyona 3-7 gün sonra ulaşılır (160).

Antiagregan etkisine ek olarak C-reaktif protein artışını azaltır ve CD 40 ligand, CD 62 ve P-selektin gibi trombosit bağımlı inflamasyon belirteçlerinin ekspresyonunu azaltır (161). CD 40 ligandı vasküler inflamasyonun kuvvetli bir uyarıcısıdır ve trombosit-lökosit etkileşimine sebep olur.

Klopidogrel tedavisine cevap vermeyen hastaların prevalansı %4-30 olarak bildirilmiştir (162,163) ve tanım standardize edilememiştir. Trombosit fonksiyonlarını in vitro olarak ölçen ışık transmisyon agregometrisi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Fakat bu tekniğin tekrarlanabilirliğinin kısıtlı olması ve örneklem hazırlanmasının karmaşık olması gibi bazı dezavantajları vardır (164,165). Adenozin difosfatla indüklenen trombosit agregasyonu klopidogrel etkisini ölçmede en sık kullanılan yöntemdir fakat bu test çok uygun bir test olmayabilir. Her ne kadar klopidogrel P2Y12 reseptörü aracılığıyla ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu önlese de; ADP, P2Y1 reseptörü ile geçici trombosit agregasyonuna yol açabilir. Ayrıca klopidogrel kullanan hastalarda P2Y1 bağımlı trombosit agregasyonunun yaygınlığı çeşitlilik göstermektedir. Klopidogrelin antiagregan etkisini ölçmede en spesifik yöntem, sadece P2Y12 reseptörü aracılı ADP ile indüklenen adenil siklaz inhibisyonunun yaygınlığını ölçmektir (166).

### **2.2.2.b. Klopidoğrel Direncinin Klinik Sonuçları**

Barragan ve arkadaşları subakut stent trombozu olan hastalarda, tromboz olmayan hastalar göre trombosit reaktivitesinin oldukça artmış olduğunu saptamışlardır (167). Stent trombozu, koroner artere stent takılması sonrasında görülen önemli bir komplikasyondur. Klopidoğrel ve ASA direncinin stent trombozunun nedeni olabileceği düşünülmüştür (168). Wenaweser ve arkadaşlarının çalışmalarında ASA direnci saptanan hastalarda stent trombozu daha sık olarak rastlanırken klopidoğrel direncinde kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Fakat ASA ve klopidoğrel direnci kombine olan hastalarda stent trombozunun daha sık olduğu saptanmıştır (169).

Matetzky ve arkadaşlarının çalışmalarında STYMİ geçiren ve primer girişim yapılan 60 hastanın ADP ile indüklenen trombosit agregasyon inhibisyonunu bazal ve 6. günde karşılaştırılmış (170). Hastalar dört gruba ayrılmış ve klopidoğrel direnci olan birinci gruptan dördüncü gruba doğru gidildikçe ilaca olan cevabın arttığını saptamışlar. Birinci grupta bulunan hastaların % 40'ı altı aylık izlem periyodunda tekrarlayan kardiyovasküler olay geçirirken ikinci grupta sadece % 6.7 hastada tekrarlayan kardiyovasküler olay izlenmiş ve nc ve dördüncü grupta ise herhangi bir olay saptanmamıştır.

### **2.2.2.c. Klopidoğrel Direncinin Olası Mekanizmaları**

Olası birçok mekanizma ekstrensek ve intrinsek olarak iki gruba ayrılır. Ekstrensek mekanizmalar; klopidoğrel biyoyararlılığının azalması (tedaviye uyumsuzluk, düşük doz, artmış vücut yüzey alanı nedeniyle yetersiz doz, uygun olmayan dozda kullanım, insülin direnci gibi eşlik eden durumlar) ve ilacın biyotransformasyonunu etkileyen ilaç etkileşimidir. İntrensek mekanizmalar ise; P2Y12 reseptör geni ve CYP3A4 polimorfizmidir. Bu durumlarda olasılıkla ADP salınımı ve diğer trombosit aktivasyon yolları artmaktadır (171).

İlaç etkileşimi; CYP3A4 substratı olan veya bu enzimi bloke eden herhangi bir ilaç klopidogrel'in aktif metabolitine çevrilmesini engeller. Bu ilaçlar arasında en önemli olan hidrosimetilglutaril-CoA redüktaz inhibitörleridir. Statinlerin çoğu lipofiliktir (pravastatin hariç) ve genellikle karaciğerden metabolize olurlar. Lovastatin ve simvastatin CYP3A4'ya orta derecede afinite gösterirlerken atorvastatin düşük afinite gösterir. Fluvastatin ve rosuvastatin ise CYP2C9 substratıdır (172). Şu anda kullanılan atorvastatin aktif asit formundadır ve CYP3A4'ün zayıf substratıdır. Fakat bu form çeşitli enzimatik reaksiyonlarla lakton formuna dönüştürülür ve lakton formu da CYP3A4'ya yüksek afinite ile bağlanır (173). Matetzky ve arkadaşlarının çalışmalarında sigara içen hastalarda klopidogrel direncinin daha fazla olduğunu saptamışlardır. Çalışmacılar nikotin ve sigara dumanında bulunan aromatik hidrokarbonların CYP450 enzimini inhibe ederek buna katkıda bulduklarını bildirmişlerdir (170).

Lau ve arkadaşları 40 mg atorvastatinin doz bağımlı ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde klopidogrel'in antiplatelet etkisini azalttığını göstermişlerdir ve bu etki stent takılması sonrasındaki 6. ve 7. günlere kadar önemli oranda devam etmektedir. Aynı ilişki pravastatin ile saptanmamıştır (174). Fakat Lau ve ark. sonuçları standart olmayan trombosit fonksiyon testleri kullandıkları için eleştirilmiştir. Diğer çalışmalarda sadece atorvastatin değil simvastatinde de bu etkileşimi onaylamışlardır (176). Ayrıca bu etkileşimin zaman içinde azaldığı bildirilmiştir (5. saatte % 29, 48. saatte ise % 16 trombosit inhibisyonunda azalma saptanmıştır).

Daha sonra yapılan birçok çalışmada bu ilişkiyi desteklenmemiştir (176-179). PRONTO, CREDO, PLUS CREDO çalışmalarının retrospektif analizlerinde klopidogrel'in statin ile beraber kullanımlarında trombosit fonksiyon ölçümlerinde ve klinik son noktalarda herhangi bir etkileşim saptanmamıştır. Dört prospektif çalışmada (üçü randomize) statinler ve klopidogrel arasındaki bu etkileşimin olası olabileceği bildirilmiştir (179-182). İki çalışmada CYP3A4'nın metabolize olan statinlerde 600 mg yükleme dozu verildiğinde antiplatelet etkinin azalmadığı saptanmıştır (179,182). Bir diğer çalışmada ise ne atorvastatinin ne de pravastatinin beş hafta sonunda antiplatelet

etkiyi azaltmadığı saptanmıştır (180). Bu çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar; trombosit fonksiyonlarının ölçümünde farklı teknikler kullanımı, örneklemelerin küçük olması (174), eşit olmayan statin dozlarının karşılaştırılması (180), simvastatin ve lovastatin bilgilerinin atorvastatine karşı birleştirilmesi (178,181), statin kullanımı öncesinde bazal trombosit agregasyonunun olmamasına bağlanmaktadır (182).

#### **2.2.2.d. Potansiyel Alternatif Tedaviler**

Antiplatelet direnci olan hastalarda potansiyel alternatif ilaç, fosfodiesteraz 3 inhibitörü olan silastazoldür. Aspirin veya klopidogrelle silastazol eklenmesinin güvenli olduğu bildirilmiştir (183). Silastazol restenoz çalışmasında aspirin ve klopidogrel kullanan 705 hasta, başarılı çıplak metal stent uygulanması sonucunda tedaviye silastazol eklenmesi ile restenoz oranının % 36 azaldığı saptanmıştır (184). Aspirin ile tedavi edilen ve perkutan tedavi sonrasında 6 ay silastazol veya 1 ay tiklopidine randomize edilen 100 hastada, 6 ay sonunda kardiyovasküler istenmeyen olayların silastazol lehinde daha düşük olduğu saptanmıştır (%16 ve %36). Aspirin veya klopidogrel direncinde bu ilacın kullanımı için çalışmalara ihtiyaç vardır. Prasugrel (CS-747), klopidogrelde 10 kat daha potent ve etkisi hızlı başlayan yeni bir tienopiridindir (185). Klopidogrel direncinde diğer bir yaklaşımda tienopiridin olmayan P2Y12 inhibitörlerinin (örneğin AR-C69931 MX: Cangrelor) kullanımınıdır (186).

Muller ve arkadaşları çalışmalarında, 600 mg yükleme dozu alan hastalarda direnç %11 iken, 300 mg dozda % 31 olarak bildirilmiştir (187). Gurbel ve arkadaşlarının klopidogrel dozunun dirence olan etkisini inceleyen çalışmalarında ise (188), 600 mg klopidogrel yükleme dozunun 300 mg'a göre direnç insidansını (% 8 ve % 28) ve tedavi sonrasında trombosit agregasyonunu azalttığını saptamışlardır ve direncin doz bağımlı olduğunu vurgulamışlardır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Ocak ve Haziran 2006 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne kabul edilen, son bir yıl içerisinde anterior miyokard infarktüsü öyküsü olan ardışık 40 hasta (34 erkek, 6 kadın; ort. yaş  $59\pm 13$  yıl; yaş aralığı 29-81) dahil edildi. Akut Mİ tanısı, 30 dakika ve üzerinde devam eden göğüs ağrısının varlığı, EKG'de iki ardışık ekstremite derivasyonunda  $\geq 1$  mm veya iki ardışık göğüs derivasyonunda  $\geq 2$  mm ST segment elevasyonunun ve serum kardiyak enzim düzeylerinde üst sınırın üzerinde artış olması kriterlerinin en az ikisinin varlığı ile; geçirilmiş Mİ tanısı ise EKG'de ekstremite ve göğüs derivasyonlarında patolojik Q dalgalarının varlığıyla birlikte hastaların öncesine ait iskemik karakterde 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı hikayesi ve transtorasik ekokardiyografi ile EKG'ye uygun segmentlerde duvar hareket bozukluğu görülmesiyle konuldu. Hastaların bazal özellikleri ve anjiyografik bilgileri prospektif olarak tarandı. Tüm hastalara geçirilmiş Mİ veya angina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi yapıldı. Hastalara, akut Mİ ise Mİ'dan en erken 5 gün sonra transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve ejeksiyon fraksiyonu çalışma gruplarından habersiz bir doktor tarafından modifiye Simpson yöntemiyle hesaplandı.

Herhangi bir nedenle aspirin veya klopidogrel kullanamayan, anemi ( $Hb < 8$  g/dL), trombositopeni veya trombositoz tanısı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca ciddi böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan ya da bilinen koagülasyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar ekokardiyografi ve/veya sol ventrikülografi ile sol ventrikülünde trombüs olanlar (grup 1, n=20) ve trombüs olmayanlar (grup 2, n=20) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar ASA kullanmaktaydı (ort. doz 196±100 mg). Ayrıca hastaların 22'si klopidogrel de kullanmaktaydı (grup 1'de 11 hasta, grup 2'de 11 hasta). En kısa ASA veya klopidogrel kullanım süresi 5 gündü. Tüm hastalarda, PFA-100 cihazı ile ASA direnci için kollajen/epinefrin (Koll/Epi), klopidogrel direnci için kollajen/ADP (Koll/ADP) kitleri kullanılarak kapanma zamanları (closure time-CT) ölçümü yapıldı. Koll/Epi için CT< 193 sn. ASA direnci olarak, Koll/ADP için CT<105 sn. klopidogrel direnci olarak tanımlandı. Grup 1 ve grup 2, ASA ve klopidogrel direnci bulunup bulunmamasına göre karşılaştırıldı. Ayrıca tüm grupta ASA ve klopidogrel direncinin risk faktörleri ile olan ilişkisi değerlendirildi.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler frekans (%) şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için ise “ki-kare” testi kullanıldı. P< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler için SPSS 11.5 programı kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Gruplar arasında, Mİ süresi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, yaş, cinsiyet, biyokimyasal parametreler ve risk faktörleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4). PFA-100 ile Koll/Epi için ortalama kapanma zamanı iki grup arasında benzerdi (grup 1: 229 sn, grup 2: 236 sn;  $p=0.703$ ). ASA direnci, PFA-100 ile Koll/epi kapanma zamanı  $<193$  sn. şeklinde tanımlandığında ise, tüm hasta grubunda, 15 hastada (%37,5) ASA direnci saptandı (Şekil 4). Her iki grup arasında ASA direnci varlığı açısından farklılık izlenmedi (Grup 1’de 9 hasta [%45], grup 2’de 6 hasta [%30];  $p=0.5$ ) (Şekil 5).

Klopidogrel kullanan 22 hastanın PFA-100 ile ölçülen Koll/ADP için ortalama CT değerleri iki grup arasında benzer olarak bulundu (grup 1: 101sn, grup 2: 109 sn;  $p=0.745$ ). Klopidogrel direnci, PFA-100 ile Koll/ADP kapanma zamanı  $<105$  sn. şeklinde tanımlandığında ise, 22 hastanın 12’nde (%54,5) klopidogrel direnci saptandı (Şekil 6). Her iki grup arasında klopidogrel direnci varlığı açısından farklılık izlenmedi (Grup 1’den 8 hastada [%36] klopidogrel direnci varken, grup 2’de 4 hastada [%18] klopidogrel direnci vardı;  $p=0.2$ ) (Şekil 7).

Tüm grupta antiplatelet direncinin, klinik ve laboratuvar değişkenleriyle ilişkisi incelendiğinde ise; ASA direnci bulunanlar ile bulunmayanlar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (34 erkeğin 12’sinde ASA direnci mevcutken [%35.2], 6 kadın hastanın 3’ünde [%50] ASA direnci saptandı;  $p=0.6$ ). Benzer olarak klopidogrel direnci bulunanlar ile bulunmayanlar arasında da cinsiyet açısından anlamlı

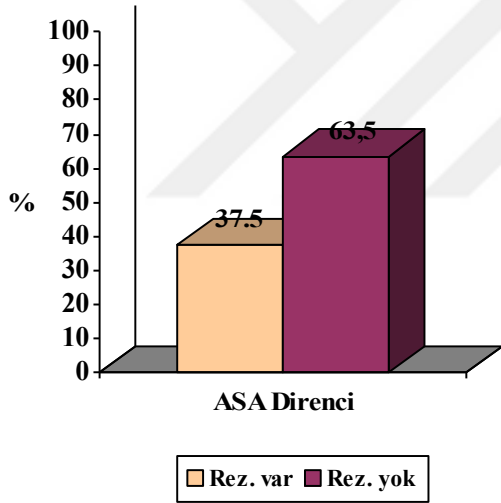
fark saptanmadı (klopidogrel kullanan 22 hastanın 19'u erkek ve bunların 11'inde [%57.8] klopidogrel direnci mevcutken, klopidogrel kullanan 3 kadının 1'inde [%33.3] direnç saptandı;  $p=0.6$ ).

Tüm grupta ASA direncinin yaşla olan ilişkisi incelendiğinde ise; her iki antiplatelet ajan için direnç olan ve olmayanların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. (ASA direnci olan 15 hastanın yaş ortalaması  $60\pm 15$  yıl, direnç olmayan 25 hastanın yaş ortalaması  $57\pm 12$  yıl idi;  $p=0.4$ . klopidogrel direncinde ise, 22 hastadan direnç olan 12 hastanın yaş ortalaması  $55\pm 11$  yıl, direnç olmayan 10 hastanın yaş ortalaması  $58\pm 20$  yıl idi;  $p=0.6$ ).

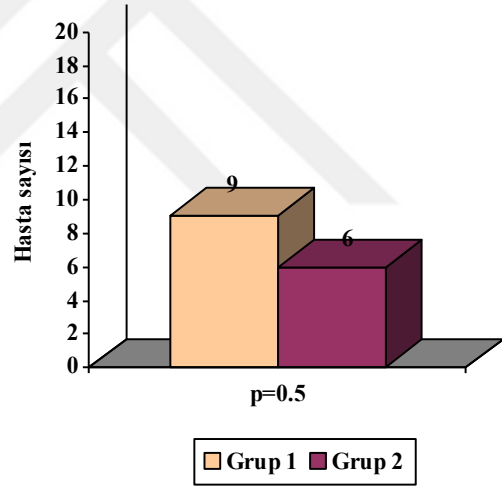
Kırk hastalık populasyonun 11'inde DM vardı (%27.5) ve bunların 6'sında (%54.5) aspirin direnci söz konusuken, DM'si olmayan 29 hastalık grubun 9'unda (%31) aspirin direnci mevcuttu ( $p=0.3$ ). DM'li hasta grubunun klopidogrel direnci değerlendirildiğinde 11 hastanın 4'ünde (%36.3) klopidogrel direnci varken, DM'si olmayan 29 hastanın 8'inde (%27.5) klopidogrel direnci vardı ( $p=0.6$ ). Sonuç olarak DM ile antiplatelet direnci arasında istatistiksel anlamlılığa kavuşan ilişki saptanmadı.

Son olarak sigaranın antiplatelet direnci üzerine etkisi incelendiğinde. Sigara içen 17 hastanın 5'inde (%29.4) ASA direnci varken, içmeyen 23 hastanın 10'unda (%43.4) direnç görüldü ( $p=0.5$ ). Klopidogrel direncinde ise sigara içenlerden 6'sında (%35.2) direnç varken, sigara içmeyenlerden 6 hastada (%26.1) direnç görüldü ( $p=0.7$ ). Bu bulgular ışığında antiplatelet direncinin sigara ile ilişkili olmadığı saptandı.

Şekil 4: Tüm hasta grubunda ASA direnci

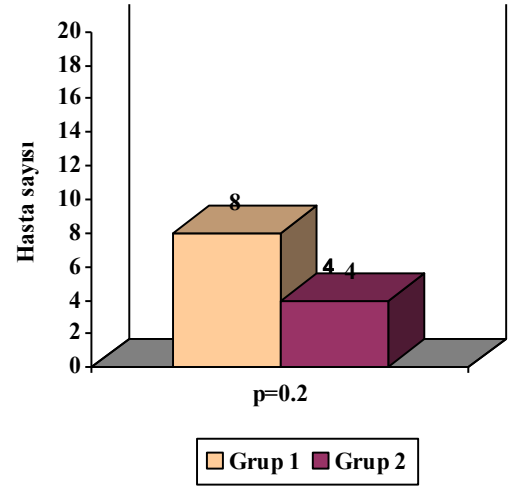
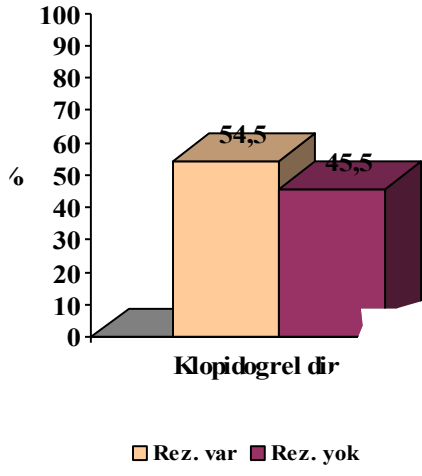


Şekil 5: İki grup arasında ASA direnci sıklığı



Şekil 6: Tüm hasta grubunda klopidogrel direnci

Şekil 7: İki grup arasında klopidogrel direnci sıklığı



**Tablo 4: İki Grubun Bazal Karakteristikleri**

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	56±13	60±13	0.42
<b>EF (%)</b>	31.6±6.8	35.0±7.2	0.07
<b>ASA dozu (mg)</b>	170±97	222±97	0.08
<b>Hb (g/dl)</b>	13.5±2.1	12.8±1.8	0.35
<b>Hct (%)</b>	40.8±6.9	38.4±5.1	0.32
<b>Beyaz küre (adet/mm<sup>3</sup>)</b>	13.5x10 <sup>3</sup> ±4.3x10 <sup>3</sup>	6.9x10 <sup>3</sup> ±2.8x10 <sup>3</sup>	0.11
<b>Trombosit (adet/mm<sup>3</sup>)</b>	275x10 <sup>3</sup> ±102x10 <sup>3</sup>	260x10 <sup>3</sup> ±44.4x10 <sup>3</sup>	0.95
<b>Fibrinojen (g/dl)</b>	4.2±0.7	4.8±0.2	0.46
<b>Glukoz (mg/dl)</b>	131.4±79.8	107.5±36.7	0.27
<b>Üre (mg/dl)</b>	46.3±15.3	47.2±36.6	0.12
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1.06±0.42	1.33±1.1	0.98
<b>Ürik Asit (mg/dl)</b>	6.5±2.1	10.1±6.0	0.89
<b>T.Kolesterol (mg/dl)</b>	172.7±51.6	146.7±46.5	0.25
<b>LDL (mg/dl)</b>	108.0±41.8	73.0±35.2	0.006
<b>HDL (mg/dl)</b>	36.1±7.8	39.3±13.5	0.26
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	143.8±70.4	166.7±90.8	0.43
<b>D. mellitus, n(%)</b>	5 (%25)	6 (%30)	1.0
<b>Hipertansiyon, n(%)</b>	9 (%45)	7 (%35)	0.37
<b>Sigara, n(%)</b>	9 (%45)	8 (%40)	0.5
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	18/2	16/4	0.33
<b>Mİ süresi</b>			
<b>0.1 ay</b>	13 (%65)	14 (%70)	
<b>1-6 ay</b>	4 (%20)	2 (%10)	0.65
<b>6-12 ay</b>	3 (%15)	4 (%20)	

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, anterior Mİ sonrası sol ventrikül fonksiyonları belirgin biçimde bozulmuş olan bir grup hastada, antiplatelet direncinin, sol ventrikül trombüsü gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Trombüsler, kardiyovasküler sistemin herhangi bir yerinde gelişebilirler. Örneğin kalp boşluklarında, arterlerde, venlerde veya kapiller yatakta çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle trombüs oluşabilir. Trombüs oluşumuna ortam hazırlayan mekanizmalar tüm trombüsler için ortaktır. Bunlar, Virchow triadı olarak bilinen, endotel hasarı, kanın durağanlaşması veya türbülansı ve hiperkoagülabilitedir. Benzer mekanizma Mİ sonrası oluşan mural trombüsler için de geçerlidir. Nekroza komşu endokardda oluşan inflamasyon ve endotel hasarı ile kontraktıl fonksiyon kaybına ikincil bu bölgede kan akımının yavaşlaması mural trombüs için asıl hazırlayıcı etkenlerdir (189,190).

Arteriyel sistem trombüslerinden farklı olarak, mural trombüslerin oluşumunda, koagülasyon sistemi öncelikli role sahipken, trombositler ikinci planda kalmakta ve yardımcı elemanlar olarak görev almaktadırlar (191). Bu patogeneze yola çıkarak mural trombüslerin tedavisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Gerek Kupper ve arkadaşlarının, gerekse Kontny ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, akut Mİ sonrası mural trombüs gelişiminde aspirin ve düşük doz heparinin etkisiz olduğu, yüksek doz heparin veya oral antikoagülasyonun etkili tedaviler olabileceği bulunmuştur (192,193). Benzer şekilde birçok çalışmada, erken antikoagülasyonun geniş anterior Mİ'da trombüs gelişimini engellediğini belirtilmiş ve sonuç olarak bu tedavi Mİ klavuzlarına girmiştir (194). Günümüzde geniş bölgesel duvar hareket bozukluğu, Mİ sonrası sol ventrikül disfonksiyonu olan tüm hastalara trombüsten korunmak amacıyla class IIa endikasyonla oral antikoagülasyon önerilmektedir (101).

Aspirin, akut koroner sendrom, inme veya periferik arter hastalığı olan yüksek riskli hastalarda sekonder korumada etkiliyken, herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan, ancak uzun dönemde orta, yüksek riske sahip kişilerde de primer korumada

etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlardır (98,99). Yüz otuz binden fazla hastayı içeren 287 randomize çalışmanın meta analizinde aspirin ile tedavi edilen yüksek riskli hastalarda ölümcül olmayan miyokard infarktüsünde % 34, ölümcül olmayan inmede % 25 ve tüm nedenlerden ölümlerde % 18 azalma saptanmıştır (100). Randomize çalışmalar temelinde hazırlanan American College of Cardiology / American Heart Association ( ACC/AHA) kılavuzu, kontrendikasyonu olmayan tüm ST elevasyonlu MI hastalarına 162-325 mg ASA önermektedir (101). İlk randomize kontrollü, 50 yaş üstü kadın ve erkeklerin çalışmaya alındığı, Primary Prevention Project (PPP) çalışmasında kardiyovasküler olaylar, periferik arter hastalığı ve geçici iskemik atağın önlenmesinde direkt etkili olduğu gösterilmiş ve günlük 100 mg ASA'nın %56 oranında relatif ölüm riskinde azalma sağladığı saptanmıştır (102).

Aspirinin etkili olduğu tüm bu klinik sonuçlardaki ortak fizyopatolojik mekanizma arteriyel yatakta, bütünlüğü bozulmuş endotel bölgesinde oluşan akut trombüstür. Bu trombüsün asıl elemanları ise trombositlerdir. Aspirinin etki mekanizması göz önüne alındığında bu klinik durumlarda etkili olma sebebi anlaşılabilir. Herne kadar önceki çalışmalarda aspirinin mural trombüslerin gelişiminde etkisiz olduğu gösterilmiş olsa da antiplateletlerin bu süreçteki etkinlikleri halen net değildir. Akut Mİ, kalp yetmezliği gibi adrenerjik sistemin aktive olduğu süreçlerde, trombositlerde bir takım yapısal değişiklikler olmakta ve daha yapışkan, daha büyük, daha fazla vazoreaktif granül içeren hücreler halini almaktadırlar. Bunun ise Mİ ve kalp yetmezliği gibi durumların geç dönem kötü sonlanımıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (195). Benzer şekilde, bir başka çalışmada; akut Mİ sonrası, aktive trombositlerin bir göstergesi olan ortalama trombosit hacminin daha fazla olduğu grupta sol ventrikül trombüsü sıklığının da daha fazla olduğu saptanmıştır (196).

Mİ sonrası veya dilate kardiyomyopati hastalarda gelişen serebrovasküler olaylar, sıklıkla sistolik fonksiyonları bozulmuş sol ventrikülde oluşmuş trombüslerin tamamının veya bir kısmının kopması ve sistemik dolaşıma geçmesiyle oluşturmaktadırlar (197). Bunun engellenmesi için birçok tedavi yöntemi üzerinde çalışılmış ve şu an en etkili tedavinin antikoagülanlar olduğu bulunmuştur. Antiplateletlerin bu durumdaki

etkinlikleri konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur (198). Ancak yakın zamanda yapılan WATCH çalışmasında, kalp yetmezliği olan 1600 hastada warfarin, ASA ve klopidogrel, serebrovasküler olayları da içine alan sonlanım noktaları açısından etkinliği incelenmiş ve aralarında sol ventrikül trombüsü gelişimi açısından fark olmadığı saptanmıştır (199).

Çalışmamızda, antiplatelet tedavinin ve ona direncin, Mİ sonrası sol ventrikül trombüsü gelişimi üzerine etkisini araştırdık. Hastalar ekokardiyografi ve/veya sol ventrikülografi ile sol ventrikülünde trombüs olanlar ve trombüs olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar ASA kullanmaktaydı. Ayrıca hastaların 22'si klopidogrel de kullanmaktaydı. Literatürle uyumlu olarak ASA direnci, tüm hasta grubunda 15 hastada (%37.5) saptandı. Ancak aspirin direnci prevalansında bir görüş birliği yoktur ve %5.5 ile %61 arasında direnç sıklığı bildirilmektedir (107-109). Bu kadar geniş bir aralık olmasının sebebi olarak, şu ana kadar yapılan çalışmaların hasta sayılarının az olması, çalışmaya alınan hastaların klinik özelliklerinin farklı olması, aspirin direncinin tanımında kullanılan test değerlerinin çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesi, ilaca uyum konusunda belirsizlik olması ve trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan testlerin farklılığı gösterilmektedir.

Klopidogrel direnci, klopidogrel kullanan 22 hastanın 12'nde (%54.5) saptandı. Ancak literatürde, klopidogrel tedavisine cevap vermeyen hastaların prevalansı % 4-30 olarak bildirilmiştir (162,163). Çalışmamızda direnç sıklığının fazla olmasının nedeni, klopidogrel direncinin belirlenmesinde altın standart yöntem olan ışık transmisyon agregometrisi yerine, standardize edilmemiş bir yöntem olan PFA-100'un kullanılmış olması olabilir. Ayrıca son çalışmalar, lipofilik statinlerin klopidogrel'in farmakokinetiğini etkilemediğini düşündürse de bu konu tam olarak netleşmiş değildir. Bu düşünceden yola çıkarak çalışmamızda klopidogrel kullanan tüm hastaların aynı zamanda atorvastatin kullanıyor olması direnç sıklığının yüksek çıkmasına sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın asıl son noktası olan sol ventrikülde trombüsü olanlar ile olmayanların antiplatelet direnci açısından karşılaştırılmasında, iki grup arasında ASA direnci varlığı açısından fark saptanmadı (Grup 1'de 9 hasta [%45], grup 2'de 6 hasta [%30]; p=0.5).

Benzer olarak iki grup arasında klopidogrel direnci varlığı açısından da farklılık izlenmedi (Grup 1'den 8 hastada [%36] klopidogrel direnci varken, grup 2'den 4 hastada [%18] klopidogrel direnci vardı;  $p=0.2$ ).

Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve uygulanan tedaviler açısından ayrıntılı bir analiz yapılmamış olmasına karşın, hem risk faktörlerinin hem de biyokimyasal değişkenlerin, her iki grup için antiplatelet direnci üzerine etkisinin olmadığı gösterildi. İki grup arasında antiplatelet direncinin farklı bulunmaması, Mİ sonrası sol ventrikül içerisinde trombus gelişiminde veya engellenmesinde antiplateletlerin etkisiz olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, antiplateletlerin, Mİ sonrası mural trombus sıklığını ve buna bağlı komplikasyonları azaltıp azaltmadıklarının belirlenmesi için daha geniş çaplı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. ÖZET

Çalışmamızda, antiplatelet tedavinin ve ona direncin, Mİ sonrası sol ventrikül trombüsü gelişimi üzerine etkisini araştırdık. Ocak ve Haziran 2006 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne kabul edilen, son bir yıl içerisinde anterior miyokard infarktüsü öyküsü olan ardışık 40 hasta (34 erkek, 6 kadın; ort. yaş  $59 \pm 13$  yıl; yaş aralığı 29-81) çalışmaya dahil edildi. Hastalar ekokardiyografi ve/veya sol ventrikülografi ile sol ventrikülünde trombüs olanlar (grup 1, n=20) ve trombüs olmayanlar (grup 2, n=20) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar ASA kullanmaktaydı. Ayrıca hastaların 22'si klopidogrel de kullanmaktaydı. Literatürle uyumlu olarak ASA direnci, tüm hasta grubunda 15 hastada (%37.5) saptandı. Ancak aspirin direnci prevalansında bir görüş birliği yoktur ve %5.5 ile %61 arasında direnç sıklığı bildirilmektedir (107-109). Bu kadar geniş bir aralık olmasının sebebi olarak, şu ana kadar yapılan çalışmaların hasta sayılarının az olması, çalışmaya alınan hastaların klinik özelliklerinin farklı olması, aspirin direncinin tanımında kullanılan test değerlerinin çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesi, ilaca uyum konusunda belirsizlik olması ve trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan testlerin farklılığı gösterilmektedir.

Klopidogrel direnci, klopidogrel kullanan 22 hastanın 12'nde (%54.5) saptandı. Ancak literatürde, klopidogrel tedavisine cevap vermeyen hastaların prevalansı % 4-30 olarak bildirilmiştir (162,163). Çalışmamızda direnç sıklığının fazla olmasının nedeni, klopidogrel direncinin belirlenmesinde altın standart yöntem olan ışık transmisyon agregometrisi yerine, standardize edilmemiş bir yöntem olan PFA-100'ün kullanılmış olması olabilir. Ayrıca son çalışmalar, lipofilik statinlerin klopidogrel'in farmakokinetiğini etkilemediğini düşündürse de bu konu tam olarak netleşmiş değildir. Bu düşünceden yola çıkarak çalışmamızda klopidogrel kullanan tüm hastaların aynı zamanda atorvastatin kullanıyor olması direnç sıklığının yüksek çıkmasına sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın asıl son noktası olan sol ventrikülde trombüsü olanlar ile olmayanların antiplatelet direnci açısından karşılaştırılmasında, iki grup arasında ASA direnci varlığı açısından fark saptanmadı (Grup 1'de 9 hasta [%45], grup 2'de 6 hasta [%30];  $p=0.5$ ). Benzer olarak iki grup arasında klopidogrel direnci varlığı açısından da farklılık izlenmedi (Grup 1'den 8 hastada [%36] klopidogrel direnci varken, grup 2'den 4 hastada [%18] klopidogrel direnci vardı;  $p=0.2$ ).

Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve uygulanan tedaviler açısından ayrıntılı bir analiz yapılmamış olmasına karşın, hem risk faktörlerinin hem de biyokimyasal değişkenlerin, her iki grup için antiplatelet direnci üzerine etkisinin olmadığı gösterildi. İki grup arasında antiplatelet direncinin farklı bulunmaması, Mİ sonrası sol ventrikül içerisinde trombüs gelişiminde veya engellenmesinde antiplateletlerin etkisiz olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, antiplateletlerin, Mİ sonrası mural trombüs sıklığını ve buna bağlı komplikasyonları azaltıp azaltmadıklarının belirlenmesi için daha geniş çaplı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

- 1- Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, et al: Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through
- 2- Heart and Atım Statistical Update. American Heart Association.2002

- 3- Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K: Oniki yıllık izleme deneyimine göre, Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. TEKHARF İstanbul, Argos İletişim, 2003. 118
- 4- Cheitlin MD, McAllister HA, de Castro CM. Myocardial infarction without atherosclerosis. JAMA 231:951 1975
- 5- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92:657-71
- 6- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebo JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. M Engl J Med 1992; 326:242-50
- 7- Kloner RA, Leor J: Natural disaster plus wake-up time: a deadly combination of triggers. Am Heart J 137(5):779,1999.
- 8- Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M. Acute myocardial infarction. Lancet 2003; 361:847-58
- 9- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Ischemic heart disease. In: Robbins Pathologic Basis of Disease, 4th edition, WB Saunders; 1989:597-656
- 10- Swan HJC, Forrester JS, Diamond G, et al: Hemodynamic spectrum of myocardial infarction and cardiogenic shock. Circulation 45:1097,1972.
- 11- Forrester JS, Wyatt HL, Daluz PL, et al: Functional significance of ischemic contraction abnormalities. Circulation; 1980; 62:509
- 12- White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial inf. Circulation 1987;76:44
- 13- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial inf. Circulation 1990; 81: 1161
- 14- Sadanandan S, Buller CE, Menon V, et al. The late open artery hypothesis. Am Heart J 2001; 142:411
- 15- Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation 2003. 24;107:2998
- 16- Kim CB, Braunwald E: Late establishment of patency of the infarct related artery. In Julian D, Braunwald E (EDS): Acute myocardial infarction. London, WB Saunders, 1994:147-162
- 17- Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, et al: Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. Circulation. 78:186,1998.
- 18- Pfeffer M. Left ventricular remodeling after myocardial inf. Ann Rew Med. 1995;46:455
- 19- Carmeliet E. Cardiac ionic current and acute ischemia: From channels to arrhythmias. Physiol Rev . 1999; 79:917
- 20- Ertaş FS, Oral D. Akut miyokard infarktüsü. Kardiyoloji. Antip Yayınları, 1. basım 2002; 690-713
- 21- Singh JP, Muller JE. Triggers to acute coronary syndromes. Acute Coronary Syndromes: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2003, 108-118
- 22- Muller JE, Abela GS, Nesto RW, et al. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques. J Am Coll Cardiol 1994;23:809
- 23- McGuire DK, Granger CB. Diabetes and ischemic heart disease. Am Heart J 1999; 138:366
- 24- Özdemir K, Altunkeser BB, İçli A, et al. New parameters in identification of right ventricular myocardial infarction and proximal right coronary artery lesion. Chest 2003;124:219
- 25- Bowers TR, O'Neil WW, et al. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. N Eng J Med 1998; 338:933
- 26- Kyriakidis K, Barbetseas J, Antonopoulos A. Early atrial arrhythmias in acute myocardial inf. Chest 1992; 101:944
- 27- Spodick DH : Pericardial complications of myocardial infarction. In Francis GS, Alpert JS (eds): Coronary care, 2nd ed. Boston, Little, Brown and Company, 1995, pp 333-341.
- 28- Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease: Report of the WHO task force on standardization of clinical. Circulation 1979; 59:607-609
- 29- Spodick DH. Pericardial complication of myocardial inf. Coronary Care 2nd ed. Little, Brown & Comp. 1995: 333-41
- 30- French JK, Ramanathan K, Stewart JT, et al: A score predicts failure of reperfusion after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. Am Heart J. 2003;145:508
- 31- Roberts R, Kleiman N: Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial inf. necessitates the need for a "new diagnostic mind set". Circulation 1994; 89:872
- 32- Zimmerman J, Fromm R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. Circulation 1999; 99:1671
- 33- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, ET AL : National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem. 45:1104,1999.

- 34- Panteghini M, Apple FS, et al. Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. Inter. Fed. of Clinical Chemistry. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37:687
- 35- Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium dependent effects of statins. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol* 2003; 23:729.
- 36- Hal V. Barron, Christopher P. Cannon, Sabina A. Murphy, Eugene Braunwald, and C. Michael Gibson . Association Between White Blood Cell Count, Epicardial Blood Flow, Myocardial Perfusion, and Clinical Outcomes in the Setting of Acute Myocardial Infarction : A Thrombolysis In Myocardial Infarction 10 Substu *Circulation* 2000; 102: 2329
- 37- Toshihiko Sano, Atsushi Tanaka, Masashi Namba, et al. C- Reactive Protein and Lesion Morphology in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108: 282
- 38- Manes C, Pfeffer MA, Rutherford JD et al : Value of the electrocardiogram in predicting left ventricular enlargement and dysfunction after myocardial infarction *Am J Med.* 114:99,2003.
- 39- P. J. Zimetbaum and M. E. Josephson. Use of the Electrocardiogram in Acute Myocardial Infarction. *N Eng J Med.* 2003; 348:933
- 40- Topol EJ, Van de Werf FJ. Acute myocardial inf. early diagnosis and management . In: Topol EJ ed. *Textbook of cardiovascular medicine.* New York: Lippincott-Raven, 1998
- 41- Antman EM et al : ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST elevation Myocardial Infarction .2004 (<http://www. Acc.org/clinical/guidelines/stemi /index.htm>).
- 42- ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753-70.
- 43- Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000;31:1802
- 44- 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.
- 45- Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction: a safety report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9A trial. *Circulation* 1994;90:1624
- 46- White H, for the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855
- 47- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
- 48- Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-42.
- 49- Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642-9.
- 50- Topol EJ, for the GUSTO V Investigators. 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* 2001; 357:1905-14.
- 51- Chae CU, Hennekens CH . Beta blockers. In: Hennekens CH, ed. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion to Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia, PA: WB Saunders Co Ltd; 1999:79-94
- 52- The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989;320:618-27.
- 53- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.

- 54- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (GISSI). GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22
- 55- Sigurdsson A, Swedberg K. Left ventricular remodelling, neurohormonal activation and early treatment with enalapril (CONSENSUS II) following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1994;15(Suppl B):14-9; discussion 26.
- 56- Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995;92:3132-7.
- 57- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- 58- Pfister M. Right vent. Involvement in myocardial inf. and cardiogenic shock. *Lancet* 2003; 362:392
- 59- Boden WE, van Glist WH, et al. Diltiazem in myocardial inf. treated with thrombolytic agents. INTERCEPT trial. *Lancet* 2000; 355:1751.
- 60- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al: Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet*. 360:825,2002.
- 61- Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al: Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation*.;108:1084,2003.
- 62- Fibrinolytic Therapy Trialists (FFT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 343:311,1994.
- 63- Armstrong PW, Collen D, Antman E; Fibrinolysis for acute myocardial infarction: the future is here and now. *Circulation* 107:2533,2003.
- 64- Wu AH, Parsons L, Every NR: Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol* 40:1389,2002.
- 65- Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al: Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation*. 98:734,1998.
- 66- Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, et al: Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation*. ;98:2695,1998.
- 67- Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al: Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 346:957,2002.
- 68- Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, et al: Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 139:1046,2000.
- 69- Daniel R. Alonso, Stephen Scheidt, Martin Post, And Thomas Kılıp. Pathophysiology of Cardiogenic Shock: Quantification of Myocardial Necrosis, Clinical, Pathologic and Electrocardiographic Correlations. *Circulation* 1973 48: 588
- 70- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial inf. in a coronary care unit: a two years experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457
- 71- John G. Webb, April M. Lowe, Timothy A. Sanborn, Harvey D. White, Lynn A. Sleeper, Ronald G. Carere, Christopher E. Buller, S. Chiu Wong, Jean Boland, Vlad Dzavik, Mark Porway, Gordon Pate, Geoffrey Bergman, Judith S. Hochman for the SHOCK Investigators. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol* 2003 42: 1380
- 72- LJ Dell'Italia, MR Starling, MH Crawford, BL Boros, TK Chaudhuri, and RA O'Rourke. Right ventricular infarction: identification by hemodynamic measurements before and after volume loading and correlation with noninvasive techniques. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 931
- 73- LJ Dell'Italia, MR Starling, R Blumhardt, JC Lasher, and RA O'Rourke. Comparative effects of volume loading, dobutamine, and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. *Circulation* 1985; 72: 1327
- 74- J Lopez-Sendon, A Gonzalez, E Lopez de Sa, I Coma-Canella, I Roldan, F Dominguez, I Maqueda, and L Martin Jadraque. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute

- myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1145
- 75- Chatterjee K. Complications of acute myocardial inf. *Curr Probl Cardiol* 1993;18: 1
- 76- Emilio R. Giuliani, Gordon K. Danielson, James R. Pluth, Norman A. Odyniec, And Robert B. Wallace. Postinfarction Ventricular Septal Rupture: Surgical Considerations and Results. *Circulation* 1974 49: 455
- 77- Christopher R. Thompson, Christopher E. Buller, Lynn A. Sleeper, Tracy A. Antonelli, John G. Webb, Wael A. Jaber, James G. Abel, Judith S. Hochman for the SHOCK Investigators. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000 36: 1104
- 78- Cannon DS, Prystowsky EN. Management of ventricular arrhythmias: Dedection, drugs, and devices. *JAMA* 1999; 281: 172
- 79- Ohara K. Current surgical strategy for post-inf. left vent. aneurysm. From lineer aneurysmectomy to Dor's operation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 6: 289
- 80- C. Michael Gibson, Juhana Karha, Sabina A. Murphy, David James, David A. Morrow, Christopher P. Cannon, Robert P. Giugliano, Elliott M. Antman, Eugene Braunwald TIMI Study Group. Early and long-term clinical outcomes associated with reinfarction following fibrinolytic administration in the thrombolysis in myocardial infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 2003 42: 7
- 81- Lichstein E. Early post-inf. pericarditis. *Pract Cardiol* 1982; 8:60
- 82- Reinecke H, Wichter T, Weyand M. Left ventricular pseudoaneurysm in a patien with Dressler's syndrome after myocardial inf. *Heart* 1998; 80:98
- 83- Toth C, Ujhelyi E, Fulop T, Istvan E. Clinical predictors of early left ventricular thrombus formation in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 2002; 57:205
- 84- Barbera S, Hillis LD. Echocardiographic recognition of left ventricular mural thrombus. *Echocardio.* 1999; 16:289
- 85- Jack Hirsh, Valentin Fuster, Jack Ansell, and Jonathan L. Halperin. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003 107: 1692
- 86- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, Garcia Rodriguez LA, Verheugt F, Vermynen J, Wallentin L, Priori SG, Alonso Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Morais J, Deckers J, Ferreira R, Mazzotta G, Steg PG, Teixeira F, Wilcox R; European Society of Cardiology. 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
- 87- Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet.* 1997;350:437
- 88- Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol.* 1971 ;231:235-7.
- 89- Pappas JM, Westengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implications for clinical trials and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:801-4.
- 90- Schror K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:349-56.
- 91- Knijff-Dutmer EA, Kalsbeek-Batenburg EM, Koerts J, van de Laar MA. Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002 ;41:458
- 92- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000;101:1206-18.
- 93- Damas JK, Waehre T, Yndestad A, Otterdal K, Hognestad A, Solum NO, Gullestad L, Froland SS, Aukrust P. Interleukin-7-mediated inflammation in unstable angina: possible role of chemokines and platelets. *Circulation.* 2003 ;107:2670
- 94- Cattaneo M, D'Angelo A, Canciani MT, Asti D, Vigano-D'Angelo S, Tripodi A, Mannucci PM. Effect of oral aspirin on plasma levels of vitamin K-dependent clotting factors--studies in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 1988 ;59:540.
- 95- Buczko W, Mogielnicki A, Kramkowski K, Chabielska E. Aspirin and the fibrinolytic response. *Thromb Res.* 2003 ;110:331-4.
- 96- Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 1998 ;97:716

- 97- Kharbanda RK, Walton B, Allen M, Klein N, Hingorani AD, MacAllister RJ, Vallance P. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation*. 2002 ;105:2600.
- 98- Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med*. 2002 ;346:1468-74.
- 99- Mehta P. Aspirin in the prophylaxis of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2002 ;17:552-8.
- 100- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients ( published correction appears in *BMJ*. 2002 ;324:141). *BMJ*. 2002 ;324:71.
- 101- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS 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 ;110:588.
- 102- Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP): Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*. 2001 ;357:89-95.
- 103- Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2001;85:265-71.
- 104- Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care*. 2003 ;26 Suppl 1:87-8.
- 105- Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35:175-178.
- 106- Weber AA, et al. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37
- 107- Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 ;24:1980
- 108- Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol*. 2004 ; 43:1127
- 109- Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ*. 2004 ;328:477
- 110- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:230
- 111- Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J* 2005;149:675-80.
- 112- Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:59.
- 113- Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:175.
- 114- Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998;135:S170
- 115- Roller RE, Dorr A, Ulrich S, et al. Effect of aspirin treatment in patients with peripheral disease monitored with the platelet function analyzer PFA-100. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2002;13:277
- 116- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 ;41:961
- 117- Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff M, et al. Rapid platelet function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999;99:620
- 118- Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost*. 2003 ;1:1710
- 119- Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G, Ranalletti FO, Catani L, Guidotti L, Melloni E, Maggiano N, Zauli G, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 ;99:7634-9.
- 120- Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchrath J, Schror K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet*. 1999 ;353:900.
- 121- FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ 2nd, Lawson JA, Brash AR. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest*. 1983 ;71:676

- 122- Dippel DW, Van Kooten F, Leebeek FW, van Vliet HH, Mehicevic A, Li SS, Koudstaal PJ. What is the lowest dose of aspirin for maximum suppression of in vivo thromboxane production after a transient ischemic attack or ischemic stroke?. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17:296
- 123- O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Usefulness of soluble and surface-bound P-selectin in detecting heightened platelet activity in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999 ; 83:1345
- 124- Serebruany VL, Kereiakes DJ, Dalesandro MR, Gurbel PA. The flow cytometer model markedly affects measurement of ex vivo whole blood platelet-bound P-selectin expression in patients with chest pain: are we comparing apples with oranges. *Thromb Res.* 1999 ;96:51
- 125- Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005 ;95:973
- 126- Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z, Krakover R, Kaluski E, Kornberg A. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J.* 2004 ;147:293
- 127- De Caterina R, Giannessi D, Bernini W, Gazzetti P, Michelassi C, L'Abbate A, Donato L, Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Low-dose aspirin in patients recovering from myocardial infarction. Evidence for a selective inhibition of thromboxane-related platelet function. *Eur Heart J.* 1985 ;6:409
- 127- De Caterina R, Giannessi D, Boem A, Bernini W, Battaglia D, Michelassi C, Dell'Amico F, L'Abbate A, Patrignani P, Patrono C. Equal antiplatelet effects of aspirin 50 or 324 mg/day in patients after acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 1985 ;54:528
- 128- Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10:164-77.
- 129- Williams FM. Clinical significance of esterases in man. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10:392-403
- 130- Anand BS, Sanduja Sk, Lichtenberger LM. Effect of omeprazol on the bioavailability of aspirin: a randomized controlled study on healthy volunteers. *Gastroenterology* 1999 ; 116: A371.
- 131- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809
- 132- Capone ML, Sciuilli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1295
- 133- MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003 ; 361:573
- 134- Maclouf J, Folco G, Patrono C. Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease. *Thromb Haemost.* 1998; 79:691
- 135- MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet.* 2003 ; 361:573-4
- 136- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000;101:1206
- 137- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 ;41:961
- 138- Patrono C, Falco A, Davi G. Isoprostane formation and inhibition in atherothrombosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2005 ;5:198
- 139- Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res.* 2002 ; 107:45-9.
- 140- Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke.* 2000;31:591-5.
- 141- Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, Davi G, Cuccurullo F, Patrono C. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation.* 2000 ;102:1007-13.

- 142- Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res.* 2000 ;99:487
- 143- Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schror K, Hohlfeld T. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2003;108:542
- 144- Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, Sanchez E, Broekman MJ, Marcus AJ. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation.* 1998 ;97:350
- 145- Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis.* 2002 ;14:51
- 146- Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, Marcos E, Bozovich GE, Mautner B, McCabe CH, Antman EM. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J.* 2001;141:566
- 147- Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res.* 1993 ;71:397-403.
- 148- Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002 ;105:1650-5
- 149- Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1122
- 150- Matsumoto M. Cilastazol in secondary prevention of stroke: impact of the Cilastazol Stroke Prevention Study. *Atheroscler Suppl.* (Epub ahead of print).
- 151- Comerota AJ. Effect on platelet function of cilostazol, clopidogrel, and aspirin, each alone or in combination. *Atheroscler Suppl.* 2005 ;6:13
- 152- Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:175
- 153- Jin J, Daniel JL, Kunapuli SP. Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets *J Biol Chem* 1998;273:2030
- 154- Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y(AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2007
- 155- Conley PB, Delaney SM. Scientific and therapeutic insights into the role of the platelet P2Y12 receptor in thrombosis *Curr Opin Hematol* 2003;10:333
- 156- Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation *J Clin Invest* 2004;113:340
- 157- Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin *Drug Metab Dispos* 2003;31:53
- 158- Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel *Drug Metab Dispos* 2002;30:1288
- 159- Thebault JJ, Kieffer G, Lowe GD, Nimmo WS, Cariou R. Repeated-dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 2):9
- 160- Savcic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(Suppl 2):15
- 161- Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention *Am J Cardiol* 2004;93:679
- 162- Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel *J Intern Med* 2002;252:233
- 163- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908

- 164- Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, et al. Assessment of platelet function assays *Am Heart J* 1998;135:S170
- 165- Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases *Circulation* 2004;110:e489-e493
- 166- Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1980
- 167- Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:295
- 168- Gurbel PA, Samara WM, Bliden KP. Failure of clopidogrel to reduce platelet reactivity and activation following standard dosing in elective stenting: implications for thrombotic events and restenosis. *Platelets* 2004;15:95
- 169- Wenaweser P, Hess O. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 6;46:CS5-6
- 170- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction *Circulation* 2004;109:3171
- 171- Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004;109:3064
- 172- Transon C, Leemann T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising cytochrome P450 isozymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:209
- 173- Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin *Drug Metab Dispos* 2000;28:1369
- 174- Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32
- 175- Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mugge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function—a flow cytometry study *Eur Heart J* 2003;24:1744
- 176- Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, Gurbel PA, Steinhubl SR. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting *Atherosclerosis* 2001;159:239
- 177- Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial *Circulation* 2003;108:921
- 178- Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, et al. Comparison of clinical benefits of clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndromes taking atorvastatin versus other statin therapies *Am J Cardiol* 2003;92:285
- 179- Muller I, Besta F, Schulz C, Li Z, Massberg S, Gawaz M. Effects of statins on platelet inhibition by a high loading dose of clopidogrel *Circulation* 2003;108:2195
- 180- Mitsios JV, Papanthanasίου AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes *Circulation* 2004;109:1335
- 181- Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med* 2004;164:2051
- 182- Gorchakova O, von Beckerath N, Gawaz M, et al. Antiplatelet effects of a 600 mg loading dose of clopidogrel are not attenuated in patients receiving atorvastatin or simvastatin for at least 4 weeks prior to coronary artery stenting *Eur Heart J* 2004;25:1898
- 183- Comerota AJ. Effect of platelet function on cilostazol, clopidogrel and aspirin, each alone or in combination. *Atheroscler Suppl.* . (Epub ahead of print).
- 184- John S. Douglas, Jr, David R. Holmes, Jr, Dean J. Kereiakes, for the Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary Stent Restenosis in Patients Treated With Cilostazol. *Circulation* 2005 112: 2826
- 185- Sugidachi A, Asai F, Ogawa T. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP res. antagonist properties. *Br J Pharmacol* 2000; 129:1439
- 186- Storey RF. The P2Y<sub>12</sub> receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets*. 2001; 12:197

- 187- Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement *Thromb Haemost* 2003;89:783
- 188- Gurbel PA, Samara WM, Bliden KP. Failure of clopidogrel to reduce platelet reactivity and activation following standard dosing in elective stenting implications for thrombotic events and restenosis. *Platelets* 2004;15:95
- 189- Keating EC, Gross SA, Schlamowitz RA, et al. Mural thrombi in myocardial infarctions: *Am J Med.* 1983; 74:989
- 190- Spirito P, Bellotti P, Chiarella F. Prognostic significance and natural history of left ventricular thrombi in acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1985;72:774
- 191- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Review. Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;103(24):2994
- 192- Kupper AJ, Verheugh FW, Peels CH. *J Am Coll Cardiol.* 1989 Jun;13:1514
- 193- Kontny F, Dale J, Hegren L, Lem P, Soberg T, Morstol T. Left ventricular thrombosis and arterial embolism after thrombolysis in acute anterior myocardial infarction: predictors and effects of adjunctive antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 1993;14:1489
- 194- Turpie AG. Prevention of left ventricular mural thrombus *Am J Cardiol.* 1989; 64: 41B
- 195- Hepinstall S, Mulley GP, Taylor PM. Platelet release reaction in myocardial infarction. *BMJ* 1980;280:80
- 196- Yilmaz MB, Ozeke Ö, Akin Y, Guray Ü, Biyikoglu ŞF. Platelet aggregation in left ventricular thrombus formation after acute anterior myocardial infarction: mean platelet volume. *International Journal of Cardiology* 2003; 90: 123
- 197- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Review. Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:2994
- 198- Thatai D, Ahooja V, Pullicino PM. Pharmacological prevention of thromboembolism in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6:41
- 199- Massie BM, Krol WF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Collins JF, Ezekowitz M, Jafri SM, O'Connor CM, Packer M, Schulman KA, Teo K, Warren S. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial (WATCH). American College of Cardiology Annual Scientific Session, March 2004