

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**CLOPIDOGREL KULLANIM SÜRESİNİN İLAÇ KAPLI STENT
VE ÇIPLAK METAL STENT KONAN HASTALAR DA
İNFLAMATUVAR SÜREÇ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. YUSUF ÇEKİCİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. MEHMET AKBULUT

ELAZIĞ–2008

DEKANLIK ONAYI

.....

DEKAN

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden

Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

....._____

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

....._____

....._____

....._____

....._____

....._____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan değerli ve saygı değer hocalarım; başta Prof. Dr. Nadi ARSLAN olmak üzere , Doç. Dr. Ilgın KARACA, Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, . Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY, Yrd. Doç. Dr. Mustafa YAVUZKIR, Yrd. Doç. Dr. M. Necati DAĞLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim esnasında beraber çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, ayrıca kardiyoloji kliniği, kateter ve ekokardiyografi laboratuvarlarında görevli; hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan , destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim sevgili babama anneme ve kardeşlerime tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Koroner arter hastalığı neden oldukları mortalite ve morbidite ile çağımızın en önemli hastalığıdır. Perkütan koroner girişimdeki önemli gelişmelere rağmen halen restenoz ve tromboz sıklığının yeterince azaltılamaması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. İlaç salınlı stentlerin kullanılmaya başlanması ile restenoz oranları azalmış olmasına rağmen halen arzu edilen düzeye çekilememiştir. İkili antitrombotik tedavi (Aspirin-Clopidogrel) kullanımı stent trombozu sıklığını önemli derecede azaltmıştır. İnflamatuvar sürecin perkütan koroner girişim sonrasındaki prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Amacımız çıplak metal stent ve ilaç salınlı stent takılan hastalarda clopidogrel tedavisinin inflamatuvar süreç üzerindeki etkisini ortaya çıkarmak ve bu etkinin clopidogrel tedavi süresi ile ilişkisini belirlemektir.

Çalışmaya anjiyografik olarak koroner arter hastalığı kanıtlanmış ($\geq$ %70 koroner arter darlığı); perkütan koroner girişime uygun olan 60 vaka alındı. Çıplak metal stent takılan ve 1 ay süreyle clopidogrel alan (ÇMS1 grubu, $n=20$), çıplak metal stent takılan ve 6 ay süreyle clopidogrel alan (ÇMS6 grubu, $n=20$), ilaç (paclitaxel) salınlı stent takılan 6 ay süre ile clopidogrel alan (İSS grubu, $n=20$) grupları oluşturuldu. Bazal laboratuvar (biyokimyasal-hematolojik inceleme) değerleri alınmış olan olguların bazal, 1, 3. ve 6. aylarda inflamatuvar yanıt değişimi (hsCRP, fibrinojen, vWF, vb.) araştırıldı.

ÇMS1 grubunda hsCRP düzeylerinde 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0.001$). ÇMS1 grubunda clopidogrel tedavisi kesildikten sonra hsCRP düzeylerinde yükselme saptandı ve 6. ayın sonunda istatistiksel olarak bazal değerler seviyesine ulaştı ($p:0.174$). ÇMS6 grubunda hsCRP düzeylerinde 1. ayda düşüş izlenirken, bu düşüş 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı hale geldi ($p<0.001$). Bu anlamlı düşüş 6.ay sonunda da devam etti ($p<0.001$). İSS grubunda hsCRP düzeylerinde 1.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0.001$). Bu anlamlı düşüş 6.ay sonunda da devam etti ($p<0.001$). Her üç grupta da hsCRP düzeyleri ile fibrinojen ve Vwf düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak clopidogrel'in kullanım süresine paralel olarak hsCRP düzeylerinde düşüşe neden olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çıplak metal stent, İlaç salınlı stent, Clopidogrel, HsCRP.

ABSTRACT

Coronary artery disease is the most dominant disease because of its mortality and morbidity in this century. Although great developments in the field of PCI techniques, re-stenosis and thrombosis are still important problems. Restenosis rates are not expected ratio in spite of decrease by drug eluting stents (DES). Dual anti-platelet (aspirin-clopidogrel) therapy lowers stent thrombosis risk clearly. It is known that periprocedural inflammation causes adverse clinical outcomes in PCI. In this study, we aimed to investigate the effect of clopidogrel on inflammatory process during DES and bare metal stent (BMS) implantation and its relation with duration of clopidogrel therapy.

Sixty patients with angiographically significant ($>70\%$) coronary lesions eligible for PCI were included to study. Patients were divided into 3 groups; BMS1group($n=20$) contains patients with BMS and 1 month clopidogrel therapy, BMS6 ($n=20$) contains patients with BMS and 6 months clopidogrel therapy, and DES group ($n=20$) contains patients with DES (paclitaxel) and 6 months clopidogrel therapy. Biochemical, hematologic and inflammatory parameters were studied at baseline and inflammatory parameters were repeated at 1, 3 and 6 months of the study.

Hs-CRP levels were significantly decreased in BMS1 group at 1 month ($p<0.001$) and hs-CRP levels were started to increase after cessation of the clopidogrel and returned to baseline levels at 6 months ($p=0.174$). The decrease in hs-CRP levels were observed at 1 month and reached statistically significant levels ($p<0.001$) at 3 months in BMS6 group and this significance was extended until 6 months ($p<0.001$). Hs-CRP levels were significantly decreased in DES GROUP at 1 month ($p<0.001$) and this significance was extended until 6 months ($p<0.001$). Any correlation between fibrinogen and VWF with hs-CRP were observed in any groups ($p>0.05$).

In conclusion, clopidogrel lowers hs-CRP levels parallel to its administration duration.

Key Words: Bare metal stent, Drug eluting stent, Clopidogrel, hs-CRP.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
1.GİRİŞ	1
1.1 Aterosklerozda inflamasyonun rölü	4
1.1.1 Fibrinojen.....	10
1.2. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımları	11
1.2.1. Perkütan Koroner Girişim	12
1.2.1.1. Koroner Anjiyoplasti	12
1.2.1.2. Koroner Stentler	13
1.2.1.3. İlaç Salımlı Stentler	17
1.3.Akut Koroner Sendrom Patogeneğinde Trombositler	21
1.3.1.Trombositlerin adezyonu	21
1.3.2.Trombositlerin Aktivasyonu	22
1.3.3. Trombositlerin Agregasyonu	23
1.3.4. Trombositler ve Trombin	23
1.4.Antitrombosit İlaçlar	24
1.4.1.Aspirin	25
1.4.2. Tienopiridin Türevleri (Clopidogrel ve Tiklopidin)	26
1.4.2.1.ST yükselmesiz akut miyokard infarktüsünde clopidogrel kullanımı ...	26
1.4.2.2.ST yükselmeli akut miyokard infarktüsünde clopidogrel kullanımı	28

1.5. Stent ve antiinflamatuvar etkinlik	29
1.6. Antitrombositer tedavi ve inflamasyon	30
2. GEREÇ ve YÖNTEM	32
2.1. Çalışmanın dışlanma kriterleri	32
2.2. Çalışma protokolü	32
2.3. hsCRP, fibrinojen ve vWF ölçümü	33
2.4. İstatiksel değerlendirme	33
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA	41
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇMİŞ	58

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)	2
Tablo 2: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (TKD'ye göre)	2
Tablo 3: Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin genel sınıflaması	3
Tablo 4: hsCRP düzeyini etkileyen faktörler	6
Tablo 5: Fibrinojen Düzeyinin Normal Plazma Değerleri	10
Tablo 6: Aterosklerotik koroner arter hastalığında farmakolojik tedavi yaklaşımları ..	11
Tablo 7: Aterosklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları	11
Tablo 8: Grupların demografik özellikleri	34
Tablo 9: hsCRP (mg/dl) takip değerleri	35
Tablo 10: fibrinojen (mg/dl) takip değerleri	37
Tablo 11: vWF (%) takip değerleri.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: RCA' da SGV dalı sonrasında PTKA sonrası gelişen restenozun görünümü ...	13
Şekil 2: LAD ve 1. Diagonalda Stenozun Görünümü	15
Şekil 3: Aynı hastada LAD' daki tıkanıklığın balon anjioplasti sonrası stent yerleştirilerek açılması.....	16
Şekil 4: Grupların hsCRP takip değerleri	36
Şekil 5: Grupların fibrinojen takip değerleri	38
Şekil 6: Grupların vWF takip değerleri	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ACBG	: Aortokoroner by-pass greftleme
ADP	: Adenozin Di-Fosfat
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut koroner sendrom
ATP III	: Üçüncü erişkin tedavi paneli 3
BENESTENT	: Belgian Netherlands Stent Study
bFGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
CLARITY-TIMI 28	: Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 28
CRP	: C-Reaktif protein
CX	: Sirkumfleks arter
COX	: Siklooksijenaz
ÇMS	: Çıplak metal stent
DKH	: Düz kas hücresi
DM	: Diyabetes mellitus
Gp IIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HsCRP	: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü -1
ISR	: İnstent restenoz
IVUS	: İnvasküler ultrasonografi
İSS	: ilaç salımlı stent
KAH	: Koroner arter hastalığı
LAD	: Sol ön inen arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein -1
MI	: Miyokard infarktüsü
NCEP	: National Cholesterol Education Program
NO	: Nitrik Oksit

NSTEMİ	: ST yükselmesiz myokart infarktüsü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör -1
PGI2	: Prostaglandin I2
PKG	: Perkütan koroner girişim
PTCA	: Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti
RCA	: Sağ koroner arter
RR	:Rölatif risk
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Koroner arter Hastalığı Risk Faktörleri
TG	: Trigliserit
TKD	: Türk Kardiyoloji Derneği
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör- α
TVR	: Hedef damar revaskularizasyon
TXA2	: Tromboksan A2
UA	: Stabil olmayan anjina
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü -1
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VWF	: Von Willebrand faktör

1.GİRİŞ

Tüm dünyada ve ülkemizde ateroskleroza bağılı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm sebebidir (1 -3). Kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının tüm dünyada giderek artması koroner arter hastalığının temel patafizyolojik mekanizması olan aterosklerozun moleküler düzeydeki evrelerinin daha ayrıntılı incelenmesine neden olmuştur. Aterosklerozun esas lezyonu olan aterom plağını ilk kez 19. yüzyılda Osler tarafından arterleri etkileyen kaçınılmaz dejeneratif bir süreç olarak tanımlanmıştır (4). Yirminci yüzyıl ortalarına kadar aterosklerotik plak patafizyolojisi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (5 , 6). Anitschkow tarafından kolesterolden zengin beslenme ile aterosklerotik plak gelişimi arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve 20. yüzyıl ortalarında lipid hipotezinin ortaya atılmasıyla beraber ateroskleroz patafizyolojisi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (7). Ateroskleroza ait günümüz anlayışı ‘hasara yanıt’ hipotezinden doğmuştur. Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz patafizyolojisi arasındaki benzerlikleri gözlemleyen Ross ve Glumset 1976 yılında ‘hasara yanıt’ hipotezini öne sürmüşlerdir (8). Yıllar içersinde bu hipotezin bazı yönleri değişmiş ve endotel disfonksiyonunun aterom plağına ilerleyen süreçte en önemli noktalardan birini oluşturduğu görülmüştür (9).

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan her çalışmada ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren parametrelere major risk faktörleri denmektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM (diabetes mellitus) ve HDL kolesterol düşüklüğüdür (10, 11, 12). Major risk faktörlerinden DM, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile son kılavuzlarda KAH (Koroner Arter Hastalığı) eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır [Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (National Cholesterol Education Program; NCEP) Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Panel; ATP III)] (41). Risk faktörleri birden fazla sayıda aynı kişide varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (14). 2001’de yayınlanan NCEP ATP III (13) ve TKD (Türkiye kardiyoloji derneği)’nin 2002 Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu’ndaki (12) kardiyovasküler hastalık risk faktörleri Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III'e göre)

1. Aile öyküsü
2. HDL kolesterol (HDL <40 mg/dl)
3. LDL kolseterol (LDL ≥130 mg/dl)
4. Yaş (erkeklerde ≥45, kadınlarda ≥55)
5. Sigara içiyor olmak
6. Hipertansiyon (Kan basıncı ≥140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında 1 risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Tablo 2: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (TKD'ye göre)

1. Aile öyküsü (1. derece akraba kadın için <65 yaş , erkek için <55 yaş)
2. HDL kolesterol <40 mg/dL
3. Hiperkolesterolemi (Total kolesterol ≥200mg/dL, LDL kolesterol ≥130mg/dL)
4. Yaş (Erkek ≥45 yaş, Kadın ≥55 yaş veya erken menapoz)
5. Sigara kullanımı
6. Diabetes Mellitus
7. Hipertansiyon(Kan basıncı ≥140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)

*HDL-K >60 mg/dL ise negatif risk faktörüdür. Risk faktörleri toplamından 1 çıkarılır.

*DM diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra , KAH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır).

Ateroskleroza her hastada major risk faktörleri ile açıklamak mümkün olmadığı gibi klasik risk faktörleri olan kişilerin bir kısmında da koroner olaylar görülmemektedir. Nitekim MI geçirmiş hastaların üçte birinde klasik risk faktörleri olmayıp yarısında da lipid düzeyleri normaldir. Major risk faktörlerindeki bu yetersizlik nedeni ile minör risk faktörleri dediğimiz bazı durumların da aterosklerozun patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Minör risk faktörleri arasında; obezite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stresli kişilik yapısı sayılabilir.

Son zamanlarda minör risk faktörlerinin yanında yeni risk faktörleri saptanmıştır: Hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör VII yüksekliği, infeksiyöz ajanlar (cytomegaloviruslar, chlamydia pnömonia, helicobakter pylori) gibi. Yeni risk faktörleri 2 sınıfa ayrılabilir; koagülasyon eğilimini arttıran faktörler (fibrinojen, PAI-1, hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, faktör VII, faktör VIII, Von Willebrand faktör yüksekliği) ve inflamasyon göstergeleri (fibrinojen, C-Reaktif Protein (CRP), Cu, Fe, İnterlökin-6, TNF- α gibi). Bu yeni risk faktörleri ile ilgili çalışmalar henüz yetersiz olmakla birlikte eğer geniş epidemiyolojik çalışmalarda önemi kanıtlanırsa bunların da risk faktör modifikasyonu yapılırken göz önüne alınması gerekecektir (10, 11, 15, 16-18).

Sonuç olarak, KAH ile ilgili olarak risk faktörlerinin üç gruba ayrılabilmesine dair fikir birliği vardır. Bunlar; sabit (modifiye edilemeyen) faktör grubu, temel (modifiye edilebilir) faktör grubu ve önemi tartışmaya açık olan diğer faktörler grubu olarak adlandırılır (18) (Tablo 3).

Tablo 3: Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinin genel sınıflaması

Sabit Faktörler (modifiye edilemeyen)	Modifiye Edilebilen Temel Faktörler	Diğer Faktörler
Yaş	Sigara kullanımı	Diyabet
Cinsiyet	Hipertansiyon	Obezite
Aile öyküsü	Hiperkolesterolemi	Homosistein, Lp(a)
Etnik grup	Sedanter yaşam tarzı	Sosyal sınıf
Vasküler hastalık		Psikososyal çevre
		A tipi kişilik
		Eksojen östrojenler
		Alkol
		Diğer hastalıklar
		Enfeksiyon

Tanımlanmış bu risk faktörlerinin damar duvarındaki oksidatif sistemleri aktive ederek endotel disfonksiyonuna sebep olduğu ve yağlı çizgilenmeden başlayarak, akut koroner sendromlara sebep olan aterosklerotik plağa ilerleyen süreci

başlattığı düşünülmektedir (20). Yıllar içerisinde ilerleyen bu süreç incelendiğinde , aterom plağı gelişiminin hemen her safhasında yangısal hücrelerin rol aldığı görülmekte ve son yıllarda inflamasyonun ateroskleroz ve akut koro ner sendromlarının gelişiminde anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir (9 , 21, 22).

1.1 Aterosklerozda inflamasyonun rolü

Son 10 yıl içinde, ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyonun rolü konusunda önemli kanıtlar elde edilmiştir. Aterosklerotik olayın başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır (23, 24). Aterosklerotik plağın oluşturduğu darlık derecesinden ziyade plak patolojisinin akut iskemik olaylarda belirleyici rol oynadığı görülmüştür (25). İnflamatuar hücrelerin, düz kas hücrelerinin, üretilen sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve diğer maddelerin aktivasyonu ve proliferasyonu aterosklerozun ilerlemesiyle sonuç lanmaktadır. Prokoagülan durum, inflamasyonun varlığı ve derecesi, (yükselmiş CRP, fibrinojen, IL - 1, IL- 6, TNF- α , adhezyon molekülleri, plazminojen aktivatör inhibitörleri doku faktörü düzeyleri) ile aterosklerotik plak oluşumu ve gelecekteki kardiyak olaylardaki risk artışı arasında güçlü bir ilişki vardır (136). Hücreler arası etkileşim inflamasyonun patogenezinde önemli bir komponenttir. Hücre adhezyon molekülleri olarak bilinen üç ayrı grup vardır. Bunlar selektinler , integrinler ve immunoglobulin aileleridir. Günümüzdeki bilgilere göre artmış hücre adhezyon moleküllerinin serumda veya vasküler dokudaki varlığı persistan inflamasyonu nedeni ile devam eden vasküler remodelingi yansıtmaktadır. TNF - α aterosklerotik lezyonlarda bulunur. Ateroskleroz progresyonu üzerin e etkili en önemli medyatörlerden biridir. TNF- α upregülasyonun progresif inflamasyon, plak destabilizasyonu ve protrombotik eğilimle sonuçlanan birçok etkileşime aracılık ettiği ve güçlendirdiği bilinmektedir (137) CD40 ve CD40L' nin insan ateromlarındaki varlığı gösterilmiştir Özellikle unstabil anjinalı hastaların CD40 ve CD40L düzeyleri stabil anjinalı hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve bütün bunlar göz önüne alındığında ise CD40 ve CD40L' nin plak destabilizasyonunda ve AKS gelişiminde patolojik role sahip olabileceği kanaatine varılmıştır (138). PPAR- γ 'nın aktive makrofajlar içinde up-regüle edilerek

jelatinaz B, nitrik oksit sentetaz ve scavenger (     ) reseptörlerini inhibe ettiğini; OxLDL'nin makrofajlar içinde PPAR-  expresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Marx ve arkadaşları (156), kontrol grupları ile kar ıla tırıldı ında insan aterosklerotik lezyonlarındaki monositler üzerinde bulunan PPAR -  expresyon düzeylerinin yükseldiğini rapor ettiler. İnflamatuvar süreçte yer alan mediatörlerden IL-6 ve IL-1 Ra (IL-1 reseptör antagonisti)' nin sadece akut koroner sendromda (AKS) y kselmedi i aynı zamanda hastane içi olaylardaki risk artı ı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çeşitli inflamatuvar hücre tipleri tara fından üretilen IL-6' nın miyokard infarktüsünden sonraki 4 haftaya kadar yüksek kaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte IL-6' nın özellikleri fibrinojen ve PAI-1' i yükselterek, miyokardiyal reperfüzyon sırasında nötrofil ve miyositlerin adhezyonunu kolayla tırıp miyokard üzerinde negatif inotropik etki oluşturmaktır (157).

Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin açık bir şekilde tanımlanması, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede yol gösterici olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlıklı C -reaktif protein (hsCRP) ile ilgilidir.

C-reaktif protein (CRP) karaciğerde üretilen pentamerik bir akut faz proteinidir (26). Hepatositler tarafından CRP sentezi, transkripsiyon evresinde IL-6 tarafından uyarılır ve bu uyarıya IL -1b artırıcı etki yapar (27). C-reaktif proteinin nöronlar, aterosklerotik plaklar, monositler ve lenfositler tarafından gerçekleştirilen ekstrahepatik sentezinden de bahsedilmektedir (28). Bu bölgelerde sentezin nasıl kontrol edildiği iyi bilinmese de, plazma CRP düzeyine bu sentez yerlerinin de etkisi olmaktadır. C-reaktif protein inflamasyonun spesifik olmayan bir biyokimyasal belirtecidir. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda v eya doku hasarında geçici olarak 1000 kat kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus, infektif endokardit gibi birçok klinik tabloda hastalık aktivitesini belirlemede kullanılmaktadır. Birçok  alı mada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda , kardiyovasküler riskin de arttığı g r lm  tir (29, 30).

Majör cerrahi veya travmada ise CRP bir belirteç olarak önemini yitirmektedir; çünkü, bu gibi klinik durumlarda CRP düzeyleri 2-3 hafta kadar yüksek seyretmektedir.

Tablo 4: hsCRP düzeyini etkileyen faktörler

Artıran faktörler
Yaş
Yüksek kan basıncı
Obezite
Sigara
Metabolik sendrom
Diabetes mellitus
Kronik yorgunluk/ depresif semptomlar
Düşük HDL- yüksek trigliserid düzeyleri
Hormon replasman tedavisi
Kronik infeksiyon
Yüksek proteinli diet
Kronik inflamatuvar hastalıklar
Azaltan faktörler
Orta derecede alkol tüketimi
Fiziksel aktivite
Kilo vermek
Sigaranın bırakılması
Kalp koruyucu diet
İlaçlar
Statin
Fibrat
Niasin
Ezetimid
Clopidogrel

CRP fonksiyonel olarak, vasküler hastalığın ilerlemesini de etkilemektedir. C-reaktif proteinin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği in vitro

çalışmalar ile gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde ise CRP , VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi hücre adhezyon moleküllerinin ve MCP-1'in ekspresyonunu sağlar (12). Bu uyarıcı etkiler endotelin reseptör antagonisti bosentan ve IL-6'ya karşı antikor kullanıldığında oluşmamaktadır ki , bu da bize endotelin-1 ve IL-6'nın CRP'nin hücre düzeyindeki etkilerini gerçekleştirmede rolü olduğunu düşündürmektedir. C-reaktif protein okside LDL-K'ye ve parsiyel olarak yıkıma uğramış LDL'ye bağlanarak kompleman aktivasyonunu gerçekleştirir ve LDL'nin makrofajlar tarafından alımını kolaylaştırır (31, 32). Diğer inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldığında, CRP'nin kardiyovasküler hastalık riskini saptamadaki yeri daha belirgindir (24). Ayrıca, IL-6 ve benzeri sitokinlerde görülen sirkadiyan varyasyon (33) veya fibrinojende görülen mevsimsel varyasyon (34, 35) CRP için geçerli değildir. Sağlıklı bireylerde normal sınırlar içinde kabul edil ebilen CRP değerlerinin bile aterosklerotik vasküler hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi üzerine, subklinik inflamasyonu belirlemek için CRP tayini nde yüksek duyarlılıklı yöntemler (highsensitivity CRP-hsCRP) uygulanmaya başlamıştır.

Günümüzde vasküler risk ve prognoz belirlemeye yönelik çalışmalarda hsCRP ölçümlerine başvurulmaktadır. Başlıcaları immünra dyometrik, immünnefelometrik ve immünturbidimetrik yöntemlerle yapılan bu yüksek duyarlılıklı ölçümlerin sonuçları karşılaştırılabilir düzeydedir (36). Geniş, randomize, prospektif birçok çalışmanın sonuçları, bazal hsCRP değerlerinin gelecekteki kardiyovasküler riski belirlemede yeri olabilec eğini düşündürmektedir (37-48). Bu çalışmalar genç/ yaşlı, kadın/erkek, çeşitli ırklardan çok sayıda hastayı içermektedir. Kardiyovasküler ölüm ve miyokard infarktüsünü belirlemenin yanı sıra, hsCRP'nin ani ölüm, inme ve periferik damar hastalığı gelişimini tahmin etmede de yeri vardır; dolayısıyla, CRP global vasküler riskin önemli bir belirleyicisidir (41, 42, 45). Bu çalışmaların çoğunda, hsCRP değerleri üç, dört veya beş dilime ayrılarak incelenmiş ve yüksek ve düşük hsCRP değerlerine sahip dilimde yer alanların gelecekte kardiyovasküler olay gelişme riski karşılaştırılmıştır.

Sağlıklı bireylerde hsCRP değerleri ile kardiyovasküler olay geçirme riskini değerlendiren ve takip süresi sekiz yılı aşan prospektif bir çalışmada, ortanca bazal hsCRP değerleri, miyokard infarktüsü geçirenlerde 1.51 mg/l, iskemik inme geçirenlerde 1.38 mg/l, kardiyovasküler olay gelişmeyenlerde ise 1.13 mg/l

bulunmuştur (39). Anılan çalışmada, hsCRP değerleri bakımından yüksek dörtte bir dilimde yer alanlarda (hsCRP>2.1 mg/l) miyokard infarktüsü ve iskemik inme gelişme riski, düşük dörtte birlik dilimde yer alanlara (hsCRP<0.56 mg/l) göre sırasıyla 2.9 kat ve 1.9 kat artış göstermiştir. Başka bir prospektif çalışmada, kardiyovasküler olay (miyokard infarktüsü, koroner revaskülarizasyon, iskemik inme) gelişen kadınlarda bazal hsCRP değerlerinin gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla 4.2 mg/l ve 2.8 mg/l) (43). Gelecekte miyokard infarktüsü veya inme gelişme riski, hsCRP düzeyi yüksek dörtte bir dilimde (>7.3 mg/l) yer alan kadınlarda, düşük dörtte bir dilimde (<1.5 mg/l) yer alanlara göre beş kat yüksek bulunmuştur. MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) çalışmasında, sağlıklı erkeklerde yedi yıllık takipte, yüksek bazal hsCRP değerleri ile miyokard infarktüsü gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır (50). Düşük beşte birlik dilimde yer alanlarda (<0.58 mg/l) olay gelişme riski %1 iken, yüksek beşte birlik dilimde (>4.54 mg/l) %2.75 bulunmuştur. Danesh ve ark.(37) 15 yıl takip süreli bir çalışmada, miyokard infarktüsü riskini hsCRP değerleri yüksek üçte birlik dilimde yer alanlarda (>2.4 mg/l) düşük üçte birlik dilimde yer alanlara (<0.9 mg/l) göre 2.1 kat fazla bulmuşlardır. Ayrıca Helsinki Heart Study (HHS) verilerinin geriye dönük analizi nde de, yüksek hsCRP değerleri görülen kişilerde miyokard infarktüsü gelişme riskinin arttığını destekler niteliktedir (38). Risk, yüksek dörtte bir dilimde (>3.8 mg/l) yer alanlarda düşük dörtte iki dilimde olanlara göre 3.6 kat fazla bulunmuştur. Miyokard infarktüsü geçiren bireylerde hsCRP düzeyleri geçirmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 4.4 mg/l ve 2.0 mg/l). ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında 12 binden fazla sağlıklı kadın ve erkekte altı yıllık süre içinde koroner olay (infarktüs, revaskülarizasyon, ölüm) gelişim riski incelenmiştir (48). Koroner olay gelişen 608 hasta ile gelişmeyen 740 kişinin bazal hsCRP değerleri arasında anlamlı fark bulunmuş (sırasıyla 4.05 mg/l ve 3.04 mg/l, $p<0.001$); koroner olaylar, hsCRP değerlerine göre yüksek risk (>3 mg/l) grubuna giren hastalarda düşük risk (<1.0 mg/l) gruplarına giren hastalara göre 2.53 kat fazla gelişmiştir. Diğer risk faktörlerine (yaş, cinsiyet, ırk, sigara, kan basıncı, LDL-K, HDL-K ve diyabet) göre düzeltme yapıldıktan sonra bile bu risk 1.76 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç ise, hsCRP'nin diğer risk faktörleri gibi bilgi sağlayan bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

Tekrarlayan kardiyovasküler olayları ve ölümü kısa/uzun vadede tahmin edebilmek amacıyla veya perkütan koroner girişimler sonrası tekrar revaskülarizasyon gereksinimini belirlemede inflamatuvar belirteçlerin yeri ile ilişkili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kardiyovasküler prognoz ile hsCRP arasındaki ilişki ilk kez akut koroner sendrom nedeniyle başvuran hastalarda gösterilmiştir (51, 52). Kararsız anginası olup hsCRP düzeyi ≥ 3 mg/l olan hastalarda iskemik olay görülme sıklığı, hsCRP düzeyi < 3 mg/l olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (52). Bunu izleyen birçok çalışma, akut koroner sendromlu hastalarda hsCRP düzeylerinin gerek kısa gerekse uzun vadede prognostik önemi olduğunu desteklemiştir (53-55). Lindahl ve ark.nın (54) yaklaşık dört yıl takipli bir çalışmasında, hsCRP düzeyi 2-10 mg/l olan hastalarda kardiyovasküler nedenli ölüm sıklığı % 7.8 iken hsCRP düzeyi > 10 mg/l olan hastalarda bu rakam %16.5 olarak bildirilmiştir. Troponin yüksekliğine neden olmayan akut iskemik olaylarda hsCRP'nin prognostik değeri vardır. Bu durum, hastaneye başvuru dönemindeki akut inflamatuvar yanıtın plak rüptürünün bir belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir (55). HsCRP düzeyi yüksek olan kişilerin agresif tedaviden neden daha fazla yarar gördüğü de bu bulgu ile açıklanabilir (56, 57).

Perkütan koroner girişim sonrasında restenozu değerlendiren bazı çalışmalar hsCRP'nin bu açıdan belirteç olabileceğini düşündürmektedir (58, 59). Bütün bu veriler hsCRP'nin aterosklerotik vasküler hastalığı olanlarda prognoz ve tekrarlayan vasküler olayları belirlemede yeri olduğunu desteklemektedir. CDC/AHA (Center for Disease Control/American Heart Association) kardiyovasküler hastalığın tanı ve takibinde inflamatuvar belirteç olarak hsCRP değerlerinin kullanımını önermektedir. Bulunan hsCRP değerlerine göre üç risk kategorisi tanımlanmaktadır: Düşük (< 1.0 mg/l), orta (1.0-3.0 mg/l) ve yüksek risk (> 3.0 mg/l) (60). Bu ayrımda, hsCRP düzeyi yüksek grubun düşük gruba göre iki kat fazla riske sahip olduğu söylenebilir. Düzeyin 10 mg/l'yi geçmesi durumunda akut faz yanıtının varlığından şüphelenilmeli ve nedeninin araştırılması için ileri değerlendirmeler yapılmalıdır.

1.1.1 Fibrinojen

Fibrinojen, koagülasyon mekanizmasında rol oynayan akut faz reaktandır. Molekül ağırlığı 340000 olup birbirine benzeyen iki subuniteden oluşmuştur. Herbirinde α , β , γ polipeptid zinciri mevcut olup birbirlerine disülfid bağı ile bağlıdır. Plazmadaki düzeyi 200-400 mg/dl arasındadır. Hemostazda doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli işlevleri vardır. Üç farklı polipeptid zincirinden oluşur. Stabil olmayan yapısı sebebiyle saklanmış plazmada ölçülemez. Akut faz cevabı esnasında oluşan fibrinojen seviyelerindeki artışın pik yapması 3-5 gün sürmekte ve inflamasyonun çözülmesi ile birlikte yavaşça normal seviyeye düşer (61, 62). B- β fibrinojen geninin bazı varyasyonları yüksek plazma konsantrasyonuna neden olur. Plazma fibrinojeni, bir trombusun yapısını oluşturan başta protein olan fibrinin kaynağıdır. Üretim yeri karaciğerdir. Üretimi tıpkı CRP gibi IL-6 tarafından kontrol edilmektedir. Sentezinin inhibisyonunu ise TNF- α , IL-1 β yapar. Fibrinojen düzeyleri populasyonlar arasında değişiklik gösterir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında da batılı populasyonlara oranla ılımlı veya biraz yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır (63). PROCAM çalışması fibrinojen düzeyinin normal plazma değerlerini aşağıdaki gibi tanımlamıştır (64) (Tablo 5).

Tablo 5: Fibrinojen Düzeyinin Normal Plazma Değerleri

Düşük	< 2, 36 g/L (236 mg/dl)
İlımlı	2, 36-2, 77 g/L
Yüksek	> 2, 77 g/L

Yüksek plazma fibrinojeni, çeşitli prospektif çalışmalarda koroner arter hastalığı riskinin bir prediktörü olarak ortaya çıkmıştır. Sigara ve yüksek plazma trigliserit düzeyleri, plazma fibrinojenindeki yükselmeye eşlik ederlerse de, fibrinojenin prediktif değeri bu risk faktörlerinden kısmen bağımsız gibi görünmektedir. Fibrinojenin yüksek seviyeleri, CRP gibi aterosklerozdaki inflamasyonla ilgili değişiklikler de saptanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada

fibrinojenin erkekte ve kadında kardiyovasküler hastalık riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

1.2. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımları

Koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde medikal yaklaşım yanında girişimsel perkütan koroner girişim (PKG) yöntemleri ve Aortokoroner By-Pass Greftleme (ACBG) cerrahisi uzun yıllardır beri kullanılmaktadır. Tablo 6’da farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar, Tablo 7’de de girişimsel tedavi yöntemleri verilmiştir.

Tablo 6: Aterosklerotik koroner arter hastalığında farmakolojik tedavi yaklaşımları

1-Antitombositer tedavi (aspirin, clopidogrel, tiklopidin)
2-Nitratlar
3-Beta blokerler
4-Kalsiyum kanal blokerleri (Bazı hastalarda)
5- Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) İnhibitörleri
6-Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi (Lipid düşürücü tedavi , HT ve DM kontrolü)

Tablo 7: Aterosklerotik koroner arter hastalığında girişimsel tedavi yaklaşımları

1-Perkutan Transluminal Koroner Anjiyoplasti (PTCA)
2-İntrakoroner stentler
3-Aortokoroner By-Pass Greftleme (ACBG) cerrahisi
4-Debulking Yöntemleri
a-)Direksiyonel Koroner Atherektomi
b-)Rotasyonel Koroner Atherektomi
c-)Excimer Laser Koroner Anjioplasti

Koroner arter hastalığında tedavinin amacı, semptomları gidererek yaşam kalitesini artırma yanında, Myokart infarktüsü (MI) ve MI’ya bağlı ölümleri önlemektir.

Yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı ilaçlar her iki amaca da hizmet eder. Bazı durumlarda revaskülarizasyon gibi girişimlere de ihtiyaç duyulabilir. Aterosklerotik risk faktörlerini araştırma, değiştirilebilir risk faktörlerini değiştirmeye yönelik çabalar ve prognozu etkileyecek yaşam tarzı değişikliklerini içeren genel tedbirler tedavinin önemli bir bölümüdür (65).

1.2.1. Perkütan Koroner Girişim

Kardiyolojide en önemli sorunlardan biri KAH' nın tedavisidir. Perkütan koroner girişimler, koroner kan akımını bozan darlıkların tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavinin mantığı koroner arter lümenindeki darlığa neden olan aterosklerotik plağın balon anjiyoplasti ve koroner stent uygulaması ile çatlatılıp damar duvarına gömülmesi ve lümen açıklığının sağlanmasıdır.

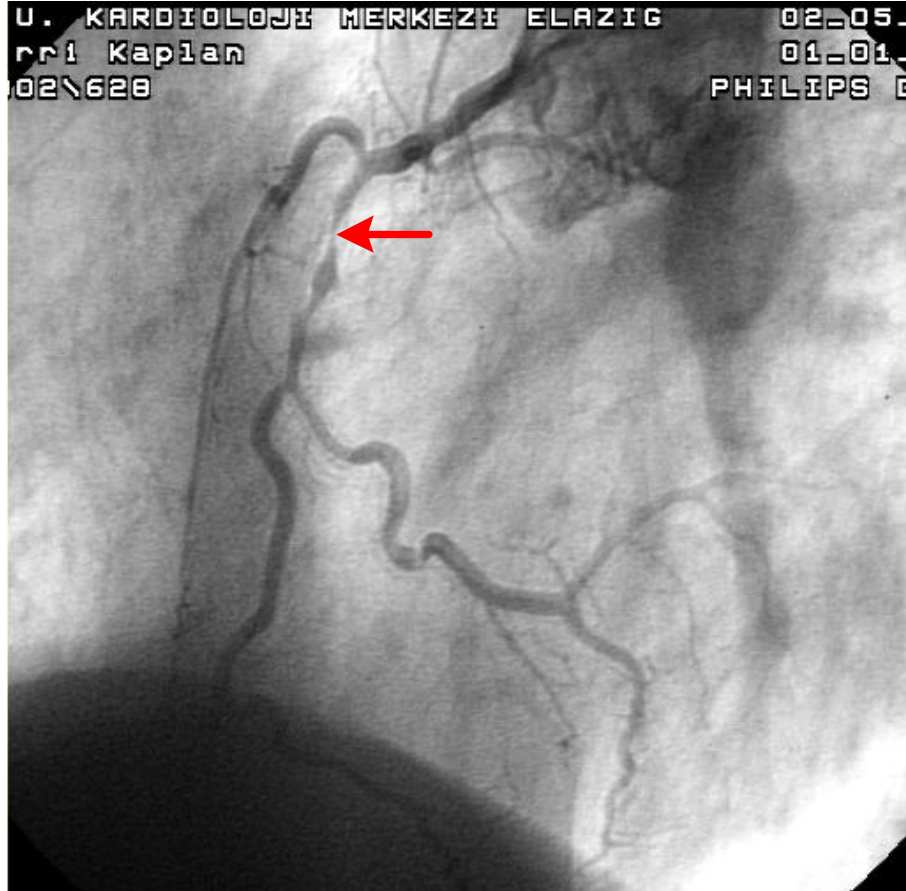
1.2.1.1. Koroner Anjiyoplasti

Koroner arter hastalıklarının tedavisinde girişimsel yöntemlerin kullanılması, 1977 yılında Andreas Gruntzing tarafından ilk perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA) uygulaması ile başladı (66). PTKA uygulamasında ince bir kılavuz tel ile darlık geçilir.

Daha sonra üzerinde balon bulunan kateter, kılavuz tel üzerinde ilerletilerek, balon koroner darlığa yerleştirilir ve balon şişirilerek darlık açılır. PTKA ilk başladığında belirli darlıklara uygulanabiliyordu ve koroner anjiyografi yapılan hastaların ancak % 5'inin PTKA için uygun olduğu düşünülüyordu ve başarı oranı % 65, acil cerrahi gereksinimi % 6'larda idi (67). PTKA'da kullanılan ekipmandaki teknolojik gelişmeyle birlikte tecrübenin de artmasıyla PTKA ile tedavi edilebilir hasta oranı hızla arttı ve 1990'lı yılların başında PTKA sayısı bypass ameliyatı sayısını yakaladı. İşlemin başarı oranı % 90'ları geçti ve acil cerrahi gereksinimi % 2'lerin altına indi (67). Teknik ve ekipmandaki teknolojik gelişmelere rağmen, balon uygulanan hastaların yaklaşık % 35'inde darlık bölgesinde yeniden daralma (restenoz) meydana gelmesi, balon anjiyoplastinin en önemli sınırlılığı olmuştur. Koroner darlığı balona göre daha iyi açmak ve yeniden daralmayı önlemek/azaltmak amacıyla, kateter temelli yeni

yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin başlıcaları extraction aterektomi , directional aterektomi, rotational aterektomi, excimer laser aterektomi ve cutting balon sayılabilir. Ancak bu yöntemlerin restenozu azaltma açısından düz balon anjiyoplastiye üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle bu yeni yöntemlerin çoğu terk edilmiş ya da sınırlı bazı darlık tiplerinde uygulamaya devam edilmiştir.

Koroner girişimsel tedavide PTKA dışındaki yöntemlerin de kullanıma girmesi ile koroner girişimler için daha genel bir ifade olan, perkütan koroner girişim (PKG) tanımı daha çok kullanılır olmuştur.



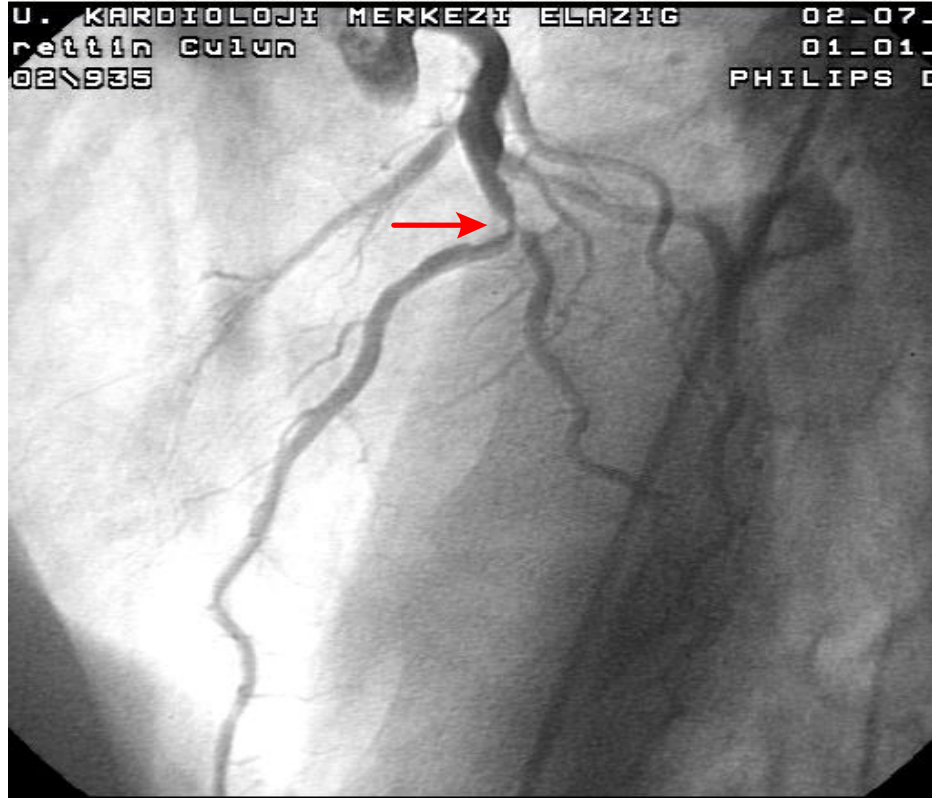
Şekil 1: RCA' da SGV dalı sonrasında PTKA sonrası gelişen restenozun görünümü

1.2.1.2. Koroner Stentler

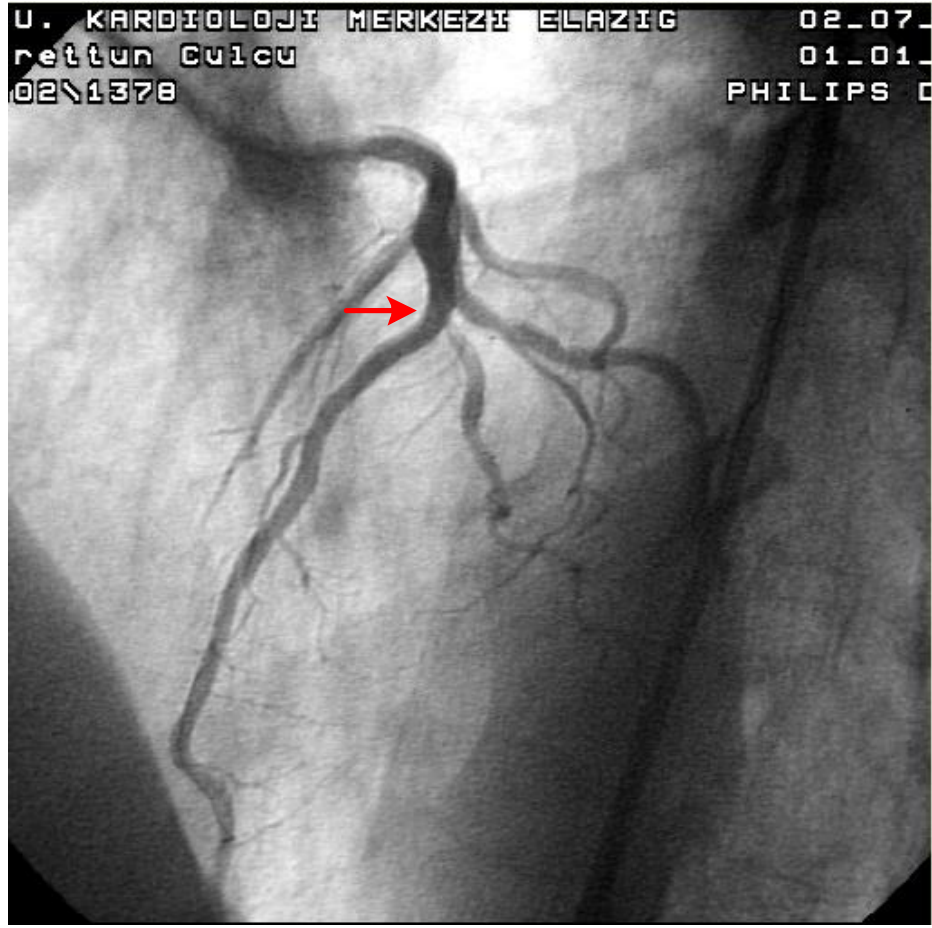
Perkütan koroner girişim alanındaki ikinci önemli gelişme , 1990'lı yılların başlarında geliştirilmeye başlanan ve 90'lı yılların ikinci yarısında yaygın klinik

kullanıma giren koroner stentler ile olmuştur. Stent, koroner darlık bölgesine yerleştirilen metalik endoprotezlerdir.

Balon üzerine yerleştirilen stent, darlık bölgesinde balonun şişirilmesi ile damara yerleştirilmektedir. Balon anjiyoplasti uygulanan damarlarda yeniden daralmanın nedeni, balon ile genleşen damarın bir süre sonra eski haline gelmesi (recoil) ve darlık bölgesinde intimal hiperplazi olmasıdır. Stent yerleştirilmesi ile recoilin önlenmesi mümkün olmuştur. Ancak stent sonrası intimal hiperplazi önlenememiş, hatta balon anjiyoplastiye göre daha fazla intimal hiperplazi meydana gelmiştir. Bu nedenle balon anjiyoplastinin en önemli sınırlılığı olan restenoz, stent uygulaması ile daha az olmakla birlikte önemli bir sorun olmaya devam etmiştir. Örneğin stent ile normal balon anjiyoplastiyi karşılaştıran ilk randomize çalışmalardan BENESTENT (BELgian NETHERLANDS STENT study) çalışmasında restenoz oranı % 22' ye karşı % 32 (68), STRESS (STent REStenosis Study) çalışmasında % 32'ye karşı % 42 (69) ve BENESTENT II çalışmasında % 16'ya karşı % 31 bulunmuştur (70). Stent uygulaması ile yeniden daralma oranı yaklaşık % 25'dir. Stent uygulamasının normal balon anjiyoplastiye en önemli üstünlüğü restenozun azaltılmasından ziyade, işlemin başarı şansının yükselmesi, daha zor lezyonların açılabilir hale gelmesi ve balon anjiyoplastinin akut komplikasyonlarının azalması olmuştur. Stent uygulanan hastalarda intimal hiperplaziyi ve dolayısı ile restenozu azaltmaya yönelik bir çok araştırma yapılmış, değişik teknikler ve ilaçlar denenmiştir. Bu çalışmalar genellikle başarısız olmuş ve restenoz sorun olmaya devam etmiştir. Stent restenozunu önlemede denenilen yöntemler arasında brakiterapi (koroner damara lokal radyoterapi uygulaması) restenozu azaltmada başarılı olmasına rağmen işlemin zorluğu ve pahalı olması nedeni ile yaygın kullanım alanı bulmamıştır. Stentlerin kullanıma girmesi ile başarılı PKG tanımı da değişmiştir. Ölüm, miyokard infarktüsü (Mİ) veya acil bypass gereksinimi doğmadan, TIMI 3 akım sağlanarak, girişim yapılan darlığın % 50'nin altına indirilmesi başarılı PKG olarak kabul edilirdi. Ancak stentlerin kullanıma girmesi ile başarı kriteri % 50 yerine % 20 rezidüel darlık olması şeklinde değiştirilmiştir (71).



Şekil 2: LAD ve 1. Diagonalda Stenozun Görünümü



Şekil 3: Aynı hastada LAD' daki tıkanıklığın balon anjioplasti sonrası stent yerleştirilerek açılması

Stentlerin kullanıma girmesi ile elektif PKG başarı oranı % 95'lere, acil cerrahi gereksinimi % 1'lere, ölüm oranı ise % 1'in altına inmiştir (72-73). Stentlerin kullanıma girmesi ile yılda uygulanan PKG sayısı, bypass sayısının yaklaşık iki katına ulaştı. İkibinli yıllara gelindiğinde koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık % 40'ına PKG uygulanırken ancak % 20'sine bypass uygulanmaktadır (2). PKG uygulanan hastaların yaklaşık % 40'ında tek damar, % 30'unda iki damar ve % 25'inde üç damar hastalığı vardır (72).

Önümüzdeki yıllarda PKG oranının daha da artması ve tüm koroner revaskülarizasyon işlemlerinin % 80-85'inin PKG olması beklenmektedir (67).

1.2.1.3. İlaç Salımlı Stentler

PKG’da üçüncü büyük gelişme ilaç kaplı stentler olmuştur. Sistemik verilen ilaçların stent restenozunu önlemede başarısız kalması üzerine , ilaçların stent üzerine yerleştirilerek direk lezyon bölgesine verilmesi gündeme gelmiştir. Günümüzde lokal ilaç salınımını en ideal uygulayan yöntem olan ilaç salımlı stentler , 2000’ li yıllarda uygulanmaya başlanmıştır (74). Stentler aracılığı ile uygulanan bu ajanlar arasında dexamatazon , sirolimus (rapamisin) , paclitaxel, ABT-578 (zotarolimus), tacrolimus, everolimus, biolimus A9, trapidil ve NO bulunmaktadır. Bu ilaçların bir kısmı önceden malign tümörler ya da romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan sitotoksik ajanlar iken bir kısmı da daha sonra salt bu amaç için araştırılmış sitotoksik ajanlardır .

SIROLIMUS (rapamisin), güçlü immünsüpresif, antimitotik, antifungal ve makrolid grubu antibiyotik etkili bir ajandır , hücre döngüsünü G1’de kilitlerken, büyüme faktörleri ve sitokin aracılı hücre proliferasyonunu inhibe ederler. Streptomyces mantarından doğal oluşan bir bileşiktir. Hücre içi reseptörü FKBP 12 (FK 506) yardımı ile bölünme düzenleyici bir protein olan m-TOR’a bağlanır. P27 kip1 tümör süpresör gen down regülasyonunu inhibe ederek hücre siklusunu G 1 fazında durdurur (76). Sirolimusla dizayn edilen ilk çalışmada , sirolimus ile kaplı, hızlı (15 gün) veya yavaş (>28gün) olmak üzere iki değişik oranda salgı yapan stent 15 hastada iki grupta kullanıldı. Dördüncü ayın sonunda ihmal edilebilir neointima oluşumu gözlemlendi (75) .

First-In-Man (FIM) çalışmasında de-novo koroner arter lezyonlu hastalarda, 4 ayda başlayan erken klinik yararlanım , 2 ve 3 yıllık takiplerde sirolimus salımlı stentle iyi ve kalıcı damar açıklığı sağlandığını gösterildi (77) .

Randomized study with the sirolimus-eluting Bx VELOCITY balloon-expandable stent (RAVEL) çalışmasında, 238 hasta, sirolimus kaplı stent veya çıplak metal stent uygulanmak üzere randomize edildi. Sirolimus grubunda restenoz izlenmezken (% 0), diğer grupta % 26 restenoz saptandı ($p<0,0001$).

Ayrıca de-novo gözüken koroner stenozlarda altı aylık izleme sonucu , anjiyografide % 0 restenoz oranı gösterildi ve bu etkinin 1 yıllık izleme sonucu sürekliliği ortaya çıktı (78) .

Çok merkezli, randomize, çift-kör sistemli, SIRolImUS-eluting stent (SIRIUS) çalışmasında 1058 hasta iki gruba ayrılmış ve çıplak metal stente göre segment içi restenozda % 65 ($p < 0.001$), stent içi restenozda % 83 ($p < 0.001$) azalma gösterildi (79-80). Ancak hem FIM hem de RAVEL çalışmaları görülen sirolimus grubunda % 0 olan kombine stent içi restenoz oranının SIRIUS'ta % 3, 2 olduğu görüldü. Ayrıca bifurkasyonda ve uzun lezyonlu küçük damarlarda ve diyabetiklerde European (E) SIRIUS çalışmasında (81) ve Canadian (C) SIRIUS çalışmasında da (82) stent içi restenozlarda benzer sonuçlar alınmıştır. Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) II, çok damar hastalığında perkütan koroner girişim ve cerrahi tedavinin karşılaştırıldığı ARTS I'e, sirolimus kaplı stent grubunun eklenmesiyle yapılmıştır (83). Sonuçta tüm ölümler, serebrovasküler olay ve miyokart enfarktüsü gelişimi ile 1. yıl revaskularizasyon, sirolimus kolunda cerrahi ve diğer perkütan girişimlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Sirolimus kaplı stentlerin instent restenoz (ISR) tedavisinde kullanımı brakiterapi ile karşılaştırıldığında (Sirolimus-eluting stent to treat In-Stent Restenosis = SISR) 9 ay sonuçlarında hedef damar yetmezliği, hedef damar ve hedef lezyon revaskularizasyon gereksinimi sirolimus grubunda daha düşük bulunmuştur (84). Ayrıca geç distal köşe kaybı da sirolimusta daha düşüktür.

Rapamycin Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) çalışması aslında devam eden çalışma verilerinin birlikte analizidir. 1748 hastalık veritabanı sirolimus kullanılan ve sirolimus öncesi olarak klini k özellikleri benzer iki gruba ayrılmıştır. Sonuçta 1. yılda ölüm, MI ve hedef damar revaskularizasyon gereksinimi (TVR) kombine son noktasında % 42 rölatif risk (RR) azalması elde edilmiştir (85). Sadece TVR incelendiğinde ise sirolimus grubunda % 64 RR azalması saptanmıştır.

PACLITAXEL, halen solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılan, lipofilik kolayca hücre zarlarından geçebilen ve tubulin polimerizasyonunu önleyen bir sitostatiktir. Böylece G2'den M (mitoz) fazına geçiş olmaz. Ayrıca mikrotübül disfonksiyonu nedeniyle hücre migrasyonu, düz kas ve lökosit migrasyonu da önlenmiş olur (86). Paclitaxelin ilk çalışmaları ilaç dozu, polimer ve stent platformu ile ilgili olmuştur (87-88).

İnsan koronerlerinde yapılan ilk çalışma olan Taxus I çalışmasında, 6 aylık anjiyografik izleme sonucu % 0 in-stent restenoz oranı saptanmıştır (89).

Taxus II çalışması (Avrupa) 6 ve 12 aylık izlemlerde paclitaxel kaplı stentlerde düşük kardiyak olay oranı elde edilmiştir (90).

Taxus III çalışmasında İSR için yapılmış tek kollu güvenlik çalışmasıdır, altı aylık izlemede kabul edilebilir majör kardiyak olgu oranı (% 17) saptanmıştır (91) 12 aylık izlemede ise majör kardiyak olay % 29 (8 hasta) olarak saptanmıştır. Bunlardan 1 tanesi non-Q, diğer 1 tanesi cerrahi (CABG) ve diğer 6 tanesi hedef damara revaskularizasyon gerektirmiştir.

Taxus IV, yavaş salınımlı-polimer bazlı Paclitaxel kaplı stent ile yapılan ilk prospektif, randomize çalışmadır (92). De-novo lezyonlu 1326 elektif stent olgusu alınmıştır. Tek stentle kaplanabilen 2.5-3, 75mm çapında ve 10-28 mm uzunluğunda lezyonlar predilatasyon öncesi randomize edilmiş ve 662 hastaya paclitaxel kaplı stent uygulanmıştır. Dokuz aylık izlemede paclitaxel kaplı grupta hem in-stent restenozunda (% 23 rölatif risk azalması), hem de in-segment restenozunda (%30 rölatif risk azalması) anlamlı düşüş izlenmiştir. Bu sonuçlar sirolimus ile yapılan SIRIUS çalışma serilerinin sonuçlarını destekler niteliktedir.

Yüksek risk hastaların araştırıldığı Taxus V çalışmasında bifu rkasyon ve in-stent restenozlarda paclitaxel kaplı stentler kullanılmıştır (93). Randomize, çift kör ve kontrollü çalışmada IVUS da kullanılmıştır (sub - grup analizi). İSR ve in-segment restenozlar bu çalışmada da paclitaxel grubunda daha düşük bulunmuştur. Ancak aradaki fark multiple stent yerleştirme ve küçük çaplı stent yerleştirmelerde daha çok belirginleşmektedir. Benzer şekilde yüksek riskli hasta grubu Avrupa kolu olan Taxus VI çalışmasında, hedef damar revaskularizasyon (TVR) gereksinimi paclitaxel kolunda (yavaş salınımlı) üçüncü sene sonuçlarında bile daha düşüktür (94).

Taxus V İSR tedavisinde paclitaxel kaplı stentler ile brakiterapinin karşılaştırması yapılmaktadır (93). Bu çalışmada diffüz tip restenozlar paclitaxel grubunda daha fazla olmasına rağmen hedef damar revaskularizasyon gereksinimi daha düşük bulunmuş, bu fark 9 ay izlemede de devam etmiştir (93).

Paclitaxel ve sirolimus ile kaplı stentlerin karşılaştırıldığı prospektif, randomize çok merkezli REALITY çalışmasında stent içi ve lezyon içi restenozlar arasında 8 aylık izlemde fark bulunamamıştır (95). Ancak 30 günden önce gözlenen stent içi tromboz paclitaxel grubunda anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir (95) .

Diyabetiklerde sirolimus ve paclitaxel stentlerin farkını araştıran The Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies (STENT) çalışmasında da benzer şekilde her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (96) . İnsülin kullanan alt grupta ise paclitaxel grubu anlamlılığa ulaşmamakla birlikte m ajor kardiyovasküler olay gelişme sıklığı daha düşüktür (96) .

Klinik çalışmalar bu denli cesaret verici iken , temel bilimlerden gelen vasküler biyoloji çalışmaları, bazı olgulara dikkat çekmektedir. İlaçla kaplı stentlerle yapılan çalışmalarda intravasküler ultra sound kullanılmıştır (IVUS). IVUS ile neointima oluşumu görülememekle birlikte kollajen tip matriks görülebilmektedir. Ayrıca IVUS proteoglikanları ve fibrini algılayamamaktadır. Bu maddelerin mikron düzeyinde çok ufak miktarlarda mevcudiyeti IVUS ile fark edilememektedir. Çalışmaların çoğunda altı aylık izleme sonucu IVUS taraması yapılmışsa da daha uzun süre içerisinde restenoz ortaya çıkabilir. Daha başka bir deyişle , restenozun ortaya çıkması gecikmiş olabilir. İlaçla kaplı stentin, endoteli yok etmesi sonucu bu bölgede trombus oluşumuna neden olabilir. Vasküler biyoloji çalışmalarında , ayrıca, ilaç kaplı stentin uygulandığı bölgede medial nekroz gösterilmiştir. Medial nekroz trombus oluşumu için eğilim sağlayabilir. Bu durum aynı zamanda adventisiya tabakasında belli oranda inflamasyon , fibrin depolanması ve fibrozis oluşturur , adventisiyada oluşan bu durumlar geç olmakla beraber intimada da oluşacağı anlamına gelir.

Stent trombozu, trombüs oluşumuna bağlı olarak stent yerleştirilmiş bir koroner arterin ani tıkanması olarak tanımlanmaktadır. Perkütan koroner girişimde meydana gelen olay esasında kısmen akut koroner sendromda olduğu gibi plak rüptürüdür ve spontan plak rüptüründe olduğu gibi o bölgede trombüs oluşumu için uygun bir zemin oluşmuştur .

Rüptüre olan plak ve yerleştirilen stentle birlikte hem stent içi hem de vasküler hasar gören diğer bölgelerde trombosit aktivasyonu ve devamında

agregasyon başlamıştır. Bu olaylara müdahale edilmemesi durumunda ortamda gelişecek olan trombüsün iskemik komplikasyonlara neden olması sürpriz olmayacaktır. Gerçekten de koroner stent uygulamasının ilk yıllarında akut ve subakut tromboz gelişimi ciddi bir problem oluşturmuştur (97). İlerleyen yıllarda stentin yüksek basınçla şişirilmesi (98) ve tedaviye aspirin ile tiklopidinden (daha sonraları clopidogrel) oluşan antiagregan ikilinin eklenmesiyle bu komplikasyonlar minimuma indirilmiştir (99). Bu nedenle koroner stent uygulaması yapılan hastalarda antiagreganlar olmazsa olmaz ilaçlardır.

1.3.Akut Koroner Sendrom Patogenezinde Trombositler

Trombositler stabil bir aterosklerotik plağın “unstable” bir lezyon haline dönüşümü sürecinde anahtar bir rol oynarlar (103). Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerden periferik kana salınan hücre nükleusu olmayan, yeni protein sentezleme kabiliyeti kısıtlı olan sitoplazmik fragmanlardır. Dolaşımdaki ortalama yaşam süreleri 7-10 gündür. İntakt vasküler endotelin potent platelet inhibisyonu özelliği vardır.

Prostaglandin I₂ (PGI₂), nitrik oksit (NO) ve karbon monoksit (CO) endotel hücrelerinden salınan, lokal olarak etki gösteren labil molekül yapısında olan platelet inhibitörlerindendir (108).

1.3.1.Trombositlerin adezyonu

Vasküler intimal hasar endotelin antiplatelet özelliklerini lokal olarak azaltırken bir yandan da subendotelyal maddeler özellikle kollajen kan akımı ile temas eder. Dolaşan kan akımındaki trombositler vasküler hasar bölgesini tanıyarak o bölgeye yapışmaya başlarlar (adezyon). Adezyon; bütünlüğünü kaybeden vasküler intimal yüzey bölgesine yapışan trombositlerden meydana gelen tek katlı bir tabaka oluşumu ile sonuçlanır. Trombosit adezyonu yani trombosit damar duvarı etkileşimi temel olarak von Willebrand faktörü (vWF) yardımıyla gerçekleşir. Von Willebrand faktörü çok sayıda polimerize alt ünitelerden oluşan multimerik bir proteindir. Molekül ağırlığı 550-10000 arasında olabilir ve plazmadaki çözünür proteinlerin en

büyüklerinden biridir. Von Willebrand faktörü endotel hücreleri ve megakaryositler tarafından sentezlenebilir. Weibel-Palade cisimleri ve alfa granüllerde depolanırlar. Salındıktan sonra hem plazmada hem de subendotelyal ekstrasellüler matrikste bulunabilir.

Büyük vWF multimerleri trombositlerin hasarlı damar duvarına tutunmasını ve kan akımının getirdiği yüksek düzeyde ayrıştırıcı kuvvete direnmesini sağlayan “moleküler yapışkan” olarak tanımlanabilir.

Von Willebrand faktörün trombosit üzerindeki reseptörü membrana ait glikoprotein (GP) Ib üzerinde yer alır. Trombosit adezyonunu, subendotelyal kollajenin $\alpha 2\beta 1$ integrin ya da GP Ia/IIa gibi özel trombosit membran reseptörlerine direkt bağlanmasını da kolaylaştırmaktadır (108).

1.3.2. Trombositlerin Aktivasyonu

Adezyon gösteren trombositler bir sonraki aşamada, membran reseptörlerine bağlanan mediyatörlerin kombine etkileri yardımıyla aktive olurlar. Bu mediyatörler arasında epinefrin, trombin, serotonin, ADP sayılabilir. Aktive olan trombositler, sitoplazmalarında granüller içinde paketlenmiş tarzda bulunan potent trombosit aktivatörü ve vazokonstriktör maddeleri salıverirler. Bu maddeler arasında ADP, ATP, serotonin; solübl adeziv proteinlerden fibrinojen, vWF, trombospondin, fibronektin; büyüme faktörlerinden “platelet derived growth factor, transforming growth factor alfa ve beta”; prokoagülan maddelerden platelet faktör 4 ve faktör V sayılabilir. Aktive trombositler bir yandan da güçlü bir trombosit aktivatörü ve vazokonstriktör madde olan tromboksan A₂'yi (TXA₂) sentezler ve serbestleştirirler. TXA₂, trombositlerdeki araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz enzimi aracılığıyla sentezlenen majör ürünüdür. TXA₂, benzer diğer serbestleşmiş maddeler ile birlikte; gelişmekte olan trombüsün mikro çevresi etrafında ilave trombositlerin de aktifleşmesi yönünde etki gösterir. Bir antiplatelet ajan olarak aspirinin etkisi, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu yoluyla TXA₂ sentezinin bloke edilme şeklinde gerçekleşir (103, 108).

1.3.3. Trombositlerin Agregasyonu

Bu son aşamada dolaşımdan yeni trombositler vasküler hasar bölgesine yönlendirilerek birbirlerine yapışan trombositlerden oluşan tıkaçıcı bir trombus meydana gelir. Koagülasyon sisteminin eş zamanlı olarak aktive olması ile ortaya çıkan fibrin moleküllerinden oluşan bir ağ, trombositlerden oluşan pıhtı tıkaçının sağlamlaştırılmasına yardımcı olur.

Agregasyonun ligandı fibrinojen veya vWF olduğu tahmin edilmektedir. Fibrinojen ve vWF; trombosit membranı üzerinde glikoprotein GP IIb/IIIa integrin kompleksi içinde yerleşmiş bulunan özel reseptörlere bağlanarak agregasyona aracılık eder (103, 108).

Trombosit GP IIb/IIIa kompleksi, trombositlerin yüzeyinde en çok miktarda bulunan reseptör tipidir. Dolaşımda aktive olmamış yani sakin olarak dolaşan trombositlerin yüzeyinde ligand bağlama kapasitesi olan bu özel reseptörler yer almamaktadır. Trombosit aktivasyonu ile birlikte gelişen özel sinyal iletim yolları yardımı ile GPIIb/IIIa reseptörleri ligand bağlama kapasitesi olan özelleşmiş reseptörler haline dönüşür ve trombosit yüzeyinde fibrinojen veya vWF bağlanmasına hazır hale geçerler. Bir fibrinojen molekülünün iki A-alfa zinciri iki ayrı trombositte bağlanarak fibrinojen köprüleri meydana getirir. Her bir trombositin yüzeyinde 50000 adet GP IIb/IIIa fibrinojen bağlanma bölgesi bulunmaktadır. Bu durumda çok sayıda aktive trombositin intersellüler fibrinojen köprüleri yardımı ile yoğun bir ağ içinde yer alarak hızla tıkaçıcı bir pıhtı kitlesi oluşmasını mümkün olmaktadır (108, 109).

Aktive trombositlerin membranlarındaki GPIIb/IIIa reseptörlerine bağlanan ligandlar aracılığıyla gelişen trombosit agregasyon süreci; GPIIb/IIIa antagonistleri olarak bilinen antitrombosit tedavinin etkilerini gerçekleştirdiği hedefi oluşturmaktadır (109).

1.3.4. Trombositler ve Trombin

Trombin, pıhtılaşma sistemini koordine eden, düzenleyen ve tamamlayan bir rol üstlenmektedir. Dolaşımdaki trombin konsantrasyonu ve endotel hücrelerinin

bulunup bulunmamasına bağlı olarak trombinin protrombotik ya da antitrombotik etkinliği ön plana geçebilmektedir. Bu durum trombin paradoksu olarak adlandırılır. Trombin konsantrasyonunun çok yükseldiği ve vas küler hasara bağlı olarak endotelin antitrombotik etkisinin azaldığı durumda trombin pıhtılaşmayı güçlü bir şekilde uyarır. Trombin konsantrasyonunun düşük olduğu ve endotelin intakt olduğu durumda trombinin antitrombotik etkileri ön plana geçer (108). Aktive trombositlerin membranı trombin oluşumunu artırıcı etki gösterirken , trombin de trombositlerin güçlü bir aktivatörüdür.

Trombin ve trombositler arasındaki bu resiprokal ilişkiye bağlı olarak fibrin ve trombositlerden oluşan hemostatik pıhtının oluşumu hızlanır ve kuvvetlenir(108).

1.4.Antitrombosit İlaçlar

Trombosit fonksiyonlarını inhibe eden ilaçlar, trombosit aktivasyonun değişik aşamalarından birini hedef alabilir. Trombosit aktivasyonunun başlangıç (adezyon) ya da sonuç (agregasyon) aşamasını bloke eden ilaçların daha etkin olması beklenir. Ara aşamaları bloke eden ilaçların daha az potent olması beklenir. Çünkü inhibe edilmeyen alternatif yoldan uyarılan intrasellüler ortak yollar aracılığıyla trombosit aktivasyonu sürdürülerek agregasyon aşamasına geçilebilir (108). Trombosit adezyonunu engelleyebilecek tedavi yaklaşımının, vWF ve GP Ib antagonizmini sağlayacak anti-vWF ve anti-GP Ib monoklonal antikorları ya da trombositlerin bu reseptörlere bağlanmasını etkileyecek ajanlar olması gerekir. Bu stratejiye uygun olarak henüz klinik kullanıma uyarlanabilecek ajanlar bulunmamaktadır. Aksine, aktivasyonun son aşaması olan trombosit agregasyonunu bloke eden güçlü terapötik stratejiler ise mevcuttur ve klinik sonuçları önemli ölçüde başarılıdır.

Fibrinojen veya vWF'nün trombosit GP IIb/IIIa reseptörleri ile etkileşimini bloke eden ajanlar ile son yıllarda özellikle perkütan koroner girişimlerde ve ST elevasyonsuz akut koroner sendromların tedavisinde önemli yararlar sağlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (103, 104, 108-110).

1.4.1.Aspirin

Aspirinin (asetil salisilik asid) antitrombotik etkileri elli yıldan fazla bir süredir bilinmektedir (106, 107, 111-115). Aspirin siklooksijenaz (COX) enziminde 529.pozisyonundaki serin molekülünü asetilleyerek enzimi inaktif hale getirir. Asetillenmiş inaktif COX arasıdonik asidin prostaglandin G2 oluşturmak üzere oksitlenmesini katalize edemez. Sonuçta güçlü bir trombosit agregasyon mediyatörü ve vazokonstriktör madde olan tromboksan A2 sentezini irreversibl olarak bloke eder. Böylece trombosit agregasyonunu azaltır. Nukleusu bulunmayan hücreler olan trombositler yeni ve asetillenmemiş COX sentezleyemeyeceklerinden aspirinin antiplatelet etkisi trombosit ömrü boyunca (7-10 gün) devam eder. Aspirinin plazma yarı ömrünün 20 dakika gibi kısa olmasına rağmen terapötik etkililiğinin uzun sürmesinin nedeni budur. Tek bir doz aspirin uygulamasından itibaren trombosit fonksiyonu 4-7 gün süre ile bozulur. Kanama zamanı testindeki uzama ise 24 -48 saat içinde normale döner. Bu durumun sebebi ise kemik iliğinden dolaşıma inhibe olmamış trombositlerin salınmasıdır (108). Klinik çalışmalar, UA/NSTEMİ (Unstabil Angina/Non ST Elevasyonlu Myokard İnfarktüsü) ile başvuran hastalarda aspirinin ölüm veya miyokard infarktüsü riskini % 50'den fazla azalttığını göstermektedir. Klinik yararlanım tedavinin ilk gününden itibaren ortaya çıkmaktadır. Aspirin, UA/NSTEMİ tedavisinde erken dönemde uygulandığında istenmeyen klinik olayları azaltan dramatik bir etki gösterdiğinden bu hastaların tedavisinin primer komponentlerinden biri olarak kabul edilmektedir (106, 107, 111-115).

ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü vakalarını kapsayan dört randomize klinik çalışmada aspirin dozu 75 – 130 mg arasında değişmektedir (103). Bu çalışmaların hepsinde ölüm veya MI insidansında % 50 azalma gözlenmiştir (106, 107, 111, 112). Tüm kısa ve uzun dönem tedavi çalışmalarının ele alındığı büyük bir meta-analizde aspirinin etkinliği konusunda klasik bir doz -cevap ilişkisi bulunmadığı görülmektedir. Klinik uygulamada kabul edilen görüş, 160-325 mg yükleme dozundan sonra günde 75-81 mg ile idame tedavisinin yeterli olabileceği şeklindedir. Düşük doz aspirin ile kanama komplikasyonu orta dozdan daha seyrek görülmektedir (102). Aspirin tedavisinin kontrendikasyonları; aspirin alerjisi (astma), aktif kanama ve trombosit hastalıklarıdır. Aspirine intoleransı olan ya da

kontrendikasyon bulunan kişilerde klopidogrel kullanılması önerilmektedir (102, 114).

1.4.2. Tienopiridin Türevleri (Clopidogrel ve Tiklopidin)

Tienopiridin türevleri trombosit P2Y₁₂ reseptörlerinde ADP'nin etkisini inhibe ederek trombosit agregasyonunu bozarak kanama zamanını uzatır ve kan viskozitesini azaltırlar. Trombosit P2Y₁₂ reseptörlerinin blokajı ADP'ye bağlı trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu yanında trombositlerin von Willebrand faktörü gibi diğer faktörlere bağlı aktivasyonunu da azaltır. Bu reseptörlerin inhibisyonu trombosit aktivasyonu üzerinde, ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunun inhibisyonuna göre daha geniş ve önemli etkilere sahiptir (103). Tienopiridin türevlerinin etkilerinin ortaya çıkabilmesi için in-vivo olarak aktif forma dönüşmesi gerektiğinden antiplatelet etkileri rölatif olarak geç meydana gelir. Günlük 75 mg clopidogrel uygulanması durumunda tedavinin 2. gününden itibaren antiplatelet etki başlamakta fakat 4-7 gün içinde sabit ve kararlı bir düzeye ulaşmaktadır. Tiklopidin ve clopidogrel'in kesildikten sonra 4-8 gün süreyle antitrombosit etkileri devam etmektedir. Aspirin gibi tienopiridin türevlerinin de antiplatelet etkileri irreversibl olup trombosit ömrü boyunca devam eder (108). Son yıllarda, tiklopidin ile görülen nötropeni ve trombositopeni nedeniyle kullanımı azalmış, bu yan etkileri göstermeyen türevi clopidogrel'in kullanımı hızla artmıştır. Aspirin ile birlikte kullanıldığı takdirde clopidogrel'in stent trombozunu önlemede tiklopidin ile benzer etkileri olduğu görülmüştür (118).

1.4.2.1.ST yükselmesiz akut miyokard infarktüsünde clopidogrel kullanımı

Günümüzde ST yükselmesiz akut koroner sendrom (AKS) tedavisi, aspirin, clopidogrel ve heparini içeren erken antitrombosit ve antitrombin tedaviye dayanmaktadır.

CURE ve PCI-CURE çalışmaları, ST yükselmesiz AKS'de clopidogrel kullanımı konusunda yapılan ilk klinik çalışmalardır.(107, 116) CURE çalışmasında,

kararsız angina veya ST yükselmesiz Mİ'nin ilk 24 saati içinde hastaneye başvuran 12 562 hasta 300 mg klopidogrel veya plaseboya randomize edilmiştir. Clopidogrel grubu günde 75 mg clopidogrel ve aspirine, plasebo grubu ise aspirine 3-12 ay (ortalama 9 ay) boyunca devam etmiştir. Kombinasyon tedavisi alan grupta, kardiyovasküler nedenlerden ölüm, ölümle sonuçlanmayan MI ve inmeden oluşan primer sonlanım noktalarında % 20'lik görece ($p<0.001$), % 2.1'lik mutlak risk azalması saptanmıştır. CURE çalışmasında majör kanama c lopidogrel grubunda daha fazla izlenmiş ($p=0.001$), fakat yaşamı tehdit edici kanama oranında artış olmamıştır. Bu çalışma, kararsız angina ve ST yükselmesiz Mİ ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanmayan hastalarda aspirin ile birlikte clopidogrel kullanımını kuvvetli olarak desteklemektedir (117).

CURE çalışmasının bir altgrubu olan ve PKG uygulanan 2658 hastayı kapsayan PCI-CURE çalışması, PKG öncesi yükleme dozunun takip eden uzun süreli klopidogrel tedavi stratejisinin, yükleme dozu olmadan yapılan c lopidogrel tedavisi ve PKG sonrası sadece dört haftalık c lopidogrel uygulaması şekline göre daha yararlı olduğu hipotezine dayanarak planlanmıştır. Hastalar, PKG'den önce ortalama altı gün boyunca 300 mg clopidogrel yükleme dozu ile birlikte aspirin veya sadece aspirine randomize edilmişler ve bütün hastalar PKG'den sonra açık eti ketli olarak 2-4 hafta boyunca clopidogrel veya tiklopidin kullanmışlardır. Hastalar, bu sürenin sonunda çalışmayı takip eden sekiz aylık süre için tekrar klopidogrel veya plaseboya randomize edilmiştir. Perkütan koroner girişim sonrası 30 gün içindeki kardiyovasküler ölüm, Mİ ve acil hedef damar revaskülarizasyon u birleşik sonlanım noktasında clopidogrel ile % 30'luk görece risk ($p=0.003$), % 1.9'luk mutlak risk azalması ve çalışmanın sonunda kardiyovasküler ölüm ve ölümle sonuçlanmayan Mİ'de % 31'lik görece risk azalması saptanmıştır ($p=0.002$). Clopidogrel, PKG öncesinde, 30 günlük takip süresince ve sekizinci ayın sonunda plasebo ya göre daha yararlı bulunmuştur (116). PCI-CURE sonuçları, ST yükselmesiz AKS ile başvuran ve girişimsel tedavi planlanan hastalarda PKG öncesi başlanan ve işlem sonrası devam edilen uzun süreli clopidogrel tedavisinin, erken ve geç dönemdeki majör kardiyovasküler olayları azalttığını göstermektedir (117).

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda, ST yükselmesiz Mİ'de clopidogrel kullanımının yararlı etkileri gösterilmiştir. ACC/AHA ST yükselmesiz Mİ tedavisi

kılavuzu, ST yükselmesiz Mİ ile başvuran, konservatif tedavi veya PKG uygulanacak hastalara başvuru anında aspirin ile birlikte clopidogrel başlanmasını, bir aydan dokuz aya kadar kullanılmasını önermektedir (105).

1.4.2.2.ST yükselmeli akut miyokard infarktüsünde clopidogrel kullanımı

Akut Mİ tedavisinde sağlanan gelişmelere rağmen, erken mortalite ve morbidite halen yüksek seyretmektedir. ST yükselmeli Mİ tedavisindeki temel amaç infarkt ile ilişkili arterin reperfüzyonudur. Fibrinoliz ve PKG etkin tedavi yöntemleri olarak uygulanmakla birlikte, PKG daha çok tercih edilen bir seçenektir. ST yükselmeli Mİ’de bir trombosit aktivatörü olan tromboksan A2’yi inhibe etmek amacıyla, fibrinolitik veya PKG ile birlikte aspirin mutlaka verilmelidir (112).

ACC/AHA 2007 yılındaki kılavuzunda fibrinolitik tedavi uygulanan veya uygulanmayan ST yükselmeli Mİ’de aspirine ek olarak günde 75 mg clopidogrel tedavisinin 14 gün süreyle kullanımı önerilmektedir (sınıf 1 , kanıt düzeyi B).

Perkütan koroner girişim ve stent uygulanan hastalarda ise tıkalı stent trombozu da dahil olumsuz kardiyovasküler olayların azaltılmasında aspirin ve clopidogrel kullanımı standart bir tedavi halini almıştır. ST yükselmeli Mİ nedeniyle PKG uygulanan ve metal stent takılan hastalarda en az bir ay, sirolimus kaplı stent takılanlarda üç ay, paklitaksel kaplı stent takılanlarda ise altı ay boyunca clopidogrel kullanılması önerilmektedir (120). Ancak, bu öneriler genel olarak elektif PKG veya ST yükselmesiz AKS nedeniyle PKG uygulanan hastalara ait bilgilere dayanmaktadır (106, 108).

CLARITY-TIMI 28 çalışmasında (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) ST yükselmeli Mİ ile başvuran ve fibrinolitik tedavi uygulanan 3491 hastada aspirin, heparin ve trombolitik tedaviye eklenen clopidogrel’in birleşik sonlanım noktaları olan infarktla ilişkili arterin tıkanıklığı, bütün nedenlere bağlı ölüm ve tekrarlayan Mİ’ye olan etkisi araştırılmıştır (108). Primer sonlanım noktası plasebo grubunda % 21.7, clopidogrel grubunda % 15 bulunmuş ($p<0.001$) ve % 6.7’lik mutlak risk azalması sağlanmıştır. Clopidogrel bütün anjiyografik sonuçları iyileştirmiştir. Clopidogrel ile daha iyi

epikardiyal akım ve miyokard perfüzyonu sağlanmıştır. Pla sebo ile karşılaştırıldığında, clopidogrel ile daha az oranda ciddi darlık ve infarktla ilişkili arterde daha geniş minimal lumen çapına ulaşılmış ve intrakoronar trombüse daha az rastlanmıştır. Clopidogrel tedavisi ile majör kanama ve intrakraniyal kanama oranlarında artış olmamıştır (108).

CLARITY-TIMI 28 çalışmasına katılan ve PKG uygulanan hastalara ait bir altgrup analizi olan PCI-CLARITY çalışmasında, stent uygulanan hastalara tanısal anjiyogramdan sonra en az 300 mg clopidogrel yükleme dozu verilmiş ve açık etiketli olarak günde 75 mg dozda devam edilmiştir.

Perkütan koroner girişim öncesinde clopidogrel alanlarda, PKG sonrası 30 gün içindeki kardiovasküler ölüm, tekrarlayan Mİ ve inme oranı % 46 azalmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları, ST yükselmeli Mİ’de clopidogrel’in erken kullanımını ve PKG uygulananlarda işlem öncesi clopidogrel kullanımını desteklemektedir (121).

COMMIT çalışmasında (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction) ST yükselmeli Mİ’de clopidogrel kullanımı araştırılmıştır. Akut Mİ’nin ilk 24 saati içinde başvuran 45 852 hasta günde 162 mg aspirine ek olarak yükleme dozu olmaksızın 75 mg clopidogrel veya plaseboya randomize edilmiş, bu tedaviye taburcu olana kadar veya hastanede yatış süresince dört hafta kadar devam edilmiştir. Primer birleşik sonlanım noktası olan ölüm, tekrarlayan infarktüs ve inmede clopidogrel ile % 9 oranında görece risk azalması sağlanmıştır ($p<0.02$). Bu tedavi rejiminin yaşamı tehdit eden kanamaları artırmadığı ve güvenilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu geniş, randomize çalışmada aspirine eklenen clopidogrel’in akut Mİ geçiren hastalarda fibrinolitik ve antikoagulan gibi diğer standart tedavilerden bağımsız olarak mortalite ve majör morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (109).

1.5. Stent ve antiinflamatuar etkinlik

İnflamasyonun ateroskleroz ve aterotrombotik komplikasyonların gelişimindeki rolünün aydınlatılmasından sonra inflamatuvar göstergelerin (özellikle yüksek duyarlılıklı C-reaktif proteinin-hsCRP) perkütan koroner girişim uygulanan hastalardaki prognostik rolünü belirlemeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmalarda perkütan koroner girişim sırasında meydana gelen vasküler travmanın lokal sitokin ekspresyonuna ve sistemik inflamatuvar yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (119). Stentlerin yol açtığı mekanik gerilim, lokal travma ve hipoksi interlökin-6 sentez ve salınımına neden olmakta, bu da karaciğerde CRP ve bazı prokoagulan akut faz reaktanlarının üretimine yol açmaktadır. Bu nedenle işlem sonrasında CRP zamana bağımlı olarak yükselir ve 48 -72 saat içinde maksimum değerine ulaşır (122). Yapılan bir dizi araştırma stent implantasyonu sonrası artan CRP'nin ölüm, miyokard infarktüsü, rekürren angina ve restenoz gelişimiyle korele olduğunu göstermiştir (119). Bu bilgiler koroner stent uygulamasında ikincil inflamatuvar yanıtın baskılamasının iskemik komplikasyonları azaltabileceğini düşündürtebilir. Nitekim işlem öncesi uygulanan absiksimab, clopidogrel ve statinlerin işlem sonrası prognoza olumlu katkılarında sahip oldukları antiinflamatuvar etkinliğin de rolü olduğu iddia edilmektedir (120, 123).

1.6. Antitrombositler tedavi ve inflamasyon

Trombositlerin plak destabilizasyonunda önemli rollerinin olduğu tahmin edilmektedir (124, 125). Özellikle trombosit ilişkili inflamatuvar yanıtın akut koroner sendromları tetiklediği düşünülmektedir (126). Trombositlerin inflamatuvar özelliklerinin ortaya konması antitrombositler tedavinin inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkilerinin araştırılmasına sebep olmuştur. Chew ve arkadaşları perkütan girişim öncesi clopidogrel tedavisi ile hsCRP düzeylerindeki düşüşü göstermiştir (127). Bir diğer çalışmada bu azalma düşük doz aspirin ile gözlenmemiştir (128). CD40 ve CRP düzeylerinin incelendiği bir çalışmada perkütan girişim sonrası clopidogrel tedavisi ile CD40 ve CRP düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (129). Clopidogrel tedavisinin muhtemel antiinflamatuvar etkilerinin çalışmalarda gösterilmesi kullanım endikasyonlarının da genişlemesine yol açmış ve 'AHA/ACC' 2002 klavuzlarında anstabil anjina ve ST yükselmesi olmayan MI' larda clopidogrel tedavisi yerini almıştır.

Özet olarak aterosklerozun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması ve inflamatuvar sürecin etkisinin ortaya konması ile tedavi rejimlerinde de değişiklikler olmuştur. Koroner arter hastalığının tedavisinde önemli bir yere sahip

olan PKG deki önemli gelişmelere rağmen halen restenoz ve tromboz sıklığının yeterince azaltılamaması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan birçok çalışmada inflamatuvar sürecin PKG sonrasındaki prognoz üzerindeki etkisi belirlenmiştir. İlaç salınımlı stentlerin kullanılmaya başlanması ile restenoz oranları azalmış olmasına rağmen halen arzu edilen düzeye çekilememiştir. İlaç salınımlı stentler neointimal proliferasyonu önleyerek restenozu azaltmakta fakat salınan ilaçlara bağlı olarak endotelizasyon gecikmekte, trombosit kümelenmesinde artış izlenmektedir. Ayrıca aşırı lokal duyarlılık reaksiyonları gelişebilmektedir. Stent şekli, kullanılan polimer ve salınan ilaç, İSS trombojinitesini etkileyen en önemli faktörlerdir (130). Bununla birlikte girişim tekniklerindeki gelişmeler ve ikili antitrombotik tedavi kullanımı stent trombozu sıklığını önemli derecede azaltmıştır (131, 132). Bu yüzden ikili antitrombotik tedavi artık kaçınılmaz olmuştur.

İkili antitrombotik tedavi stratejilerinde n biri de clopidogrel kullanımıdır. Yapılan birçok çalışmada clopidogrel'in antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Böylece clopidogrel'in tromboz sıklığını azaltmasındaki etkisi yanında antiinflamatuvar etkisinden de yararlanılmıştır. Clopidogrel kullanım süresi konusunda halen bir fikir birliği sağlanamamıştır. Günümüzde ilaç salınımlı stent uygulanan hastalarda aspirine ek olarak en az 6 ay süre ile clopidogrel kullanımı önerilmektedir. Bununla birlikte çıplak metal stentlerde ise aspirine ek olarak en az 1 ay süre ile clopidogrel kullanımı önerilmektedir. Bu sürenin yetersiz olduğunu savunan görüşler de mevcuttur. Bu çalışma ile;

- 1- Clopidogrel 'in inflamatuvar süreç üzerindeki etkisi
- 2- Clopidogrel kullanım süresinin inflamatuvar süreç üzerindeki etkisi
- 3- Clopidogrel'in çıplak metal stent ve ilaç salınımlı stent takılan hastalardaki inflamatuvar süreç üzerindeki etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı katater ve hemodinami laboratuvarında yapılan koroner anjiyografiler sonrası, anjiyografik olarak koroner arter hastalığı kanıtlanmış ($\geq$ %70 koroner arter darlığı); perkütan koroner girişime uygun olan 60 olgu alındı.

Çalışma konusu hakkında detaylı bilgi verili p yazılı onayları alındıktan sonra tüm vakaların bazal klinik bilgilerini içeren kişisel medikal hikayeleri, risk faktörleri, fizik ve laboratuvar muayeneleri yapıldı.

2.1. Çalışmanın dışlanma kriterleri

1-Geçirilmiş miyokard infarktüsü,

2-Geçirilmiş cerrahi veya girişimsel koroner işlemler (koroner bypass, perkütan trans luminal anjiyoplasti, vb.),

3-Kapak hastalıkları (romatizmal veya romatizma dışı),

4-Diğer sistemik infeksiyöz veya inflamatuvar hastalıklar (endokardit, miyokardit, kollajen doku hastalıkları, hematolojik hastalıklar, tümöral olaylar, travma, vb.)

5-Kronik karaciğer ve renal hastalıklar

6-Sigara, alkol, uyuşturucu veya ilaç kullanım alışkanlığı olan vakalar,

7-Anjiyografik olarak sol ana koroner lezyonu, proksimal LAD lezyonu, 3 damar hastalığı, vb olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

2.2. Çalışma protokolü

Çalışmaya başlamadan önce tüm olgulardan periferik kan örnekleri alındı. Tüm olgulara standart tedavi (aspirin, beta-bloker, ACE inhibitörü, statin) verildi. Çıplak metal stent takılan hastalara 30 gün süreyle clopidogrel verildi, ardından da hastaların yarısının clopidogrel kesildi (ÇMS1 grubu, $n=20$), geriye kalan hastalara ise 6 ay süre ile clopidogrel tedavisine devam edildi (ÇMS6 grubu,

≈n:20). İlaç (paclitaxel) salınımlı stent takılan hastalara (İSS grubu , ≈n:20) ise standart tedavi protokolü ile birlikte 6 ay süre ile clopidogrel verildi. Daha sonra bazal değerleri alınmış olan olguların , 1., 3. ve 6. aylarda rutin klinik (anamnez , fizik muayene, vb) ve laboratuvar (biyokimyasal inceleme, sedimantasyon hızının da içinde olduğu hematolojik inceleme) araştırmalarla birlikte bu süreçte gruptaki hastaların inflamatuvar yanıt değişimi (hsCRP, fibrinojen, vWF, vb.) araştırıldı.

2.3. hsCRP, fibrinojen ve vWF ölçümü

Tüm hastalardan bazal, 1. ay , 3. ay ve 6. ay kan örnekleri alındı. HsCRP düzeyi için serum tüpüne alınan kan örneği santrifüje edildi ve ölçüm yapılana kadar -20 C° de saklandı. Hs CRP düzeyi immunonefelometrik yöntemle ölçüldü. Fibrinojen ve vWF düzeyleri için heparinli tüplere 5 ml kan örnekleri alınıp santrifüje edildi. Fibrinojen düzeyleri clauss clotting metodu ile ve vWF düzeyleri ise immünoturbidimetrik metodu ile ölçüldü.

2.4. İstatiksel değerlendirme

İstatistiksel inceleme SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma , parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Gruplar arası parametrik verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde ve grup içi parametrik verilerin karşılaştırılmasında Tukey HSD testi kullanıldı. Gruplar arası parametrik olmayan verilerin karşılaştırmalarında Ki -Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında , anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya anjiyografik olarak koroner arter hastalığı kanıtlanmış ($\geq$ %70 koroner arter darlığı); perkütan koroner girişime uygun 60 vaka alındı. Çıplak metal stent konan ve 1 ay süreyle clopidogrel kullanan ÇMS1 grubu [yaş ortalaması 61.2 ± 7.4 yıl; n=11 kadın; n=9 erkek], Çıplak metal stent konan ve 6 ay süreyle clopidogrel kullanan ÇMS6 grubu [yaş ortalaması 56.1 ± 11.2 yıl ; n=7 kadın; n=13 erkek] ve ilaç (paclitaxel) salınlımlı stent konan ve 6 ay süreyle clopidogrel kullanan İSS grubu [yaş ortalaması 58.9 ± 9.1 yıl; n=8 kadın; n=12 erkek] oluşturuldu (Tablo 8).

Grupların, bazal demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, risk faktörleri, hedef damar vb.) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların demografik özellikleri

	ÇMS1 Grubu (n=20)	ÇMS6 Grubu (n=20)	İSS Grubu (n=20)	P
Yaş (yıl)	61.2 ± 7.4	56.1 ± 11.2	58.9 ± 9.1	> 0.05
Cinsiyet				
Kadın (n, %)	11 (%55)	7 (%35)	8 (%40)	> 0.05
Erkek (n, %)	9 (%45)	13 (%65)	12 (%60)	> 0.05
Risk Faktörleri				
Hipertansiyon (n, %)	11 (%55)	9 (%45)	10 (%50)	> 0.05
DM (n, %)	3 (%15)	2 (%10)	3 (%15)	> 0.05
Lipid profili				
T-KOL (mg/dL)	184.1 ± 47.1	177.3 ± 47	157.2 ± 41	> 0.05
HDL-KOL(mg/dL)	38.8 ± 8.4	36.8 ± 9	38.8 ± 9.9	> 0.05
TG (mg/dL)	160.7 ± 87.1	183.1 ± 82.4	184.5 ± 90.6	> 0.05
Aile Öyküsü (n, %)	6 (%30)	5 (%25)	5 (%25)	> 0.05
Sigara	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	> 0.05
Hedef damar				
LAD	9 (%45)	11 (%55)	8 (%40)	> 0.05
CX	5 (%25)	4 (%20)	7 (%35)	> 0.05
RCA	6 (%30)	5 (%25)	5 (%25)	> 0.05

ÇMS1: Çıplak metal stent takılan 1 ay clopidogrel kullanan grup , ÇMS6: Çıplak metal stent takılan 6 ay clopidogrel kullanan grup, İSS:İlaç salınlımlı stent takılan 6 ay clopidogrel kullanan grup , T-KOL: Total kolesterol, HDL-KOL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü , TG: Trigliserit, LAD: Sol ön inen arter, CX: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, DM : Diabetes mellitus

Bazal hsCRP değerleri istatistiksel olarak benzer ($p>0.05$) olan grupların 1. ay sonundaki hsCRP düzeylerinde belirgin şekilde düşme gözlemlendi. Ancak 1. ay sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9).

Bununla birlikte gruplar arasında 3. ay hsCRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p:0.001$) (Tablo 9). ÇMS1 ile ÇMS6 grupları ve ÇMS1 ile İSS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken (ÇMS1: 4.7 ± 2.1 mg/L, ÇMS6 3 ± 1.7 mg/L , $p:0.018$; ÇMS1: 4.7 ± 2.1 mg/L , İSS: 2.4 ± 1.6 mg/L, $p:0.01$) ÇMS6 grubu ile İSS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (ÇMS6 : 3 ± 1.7 mg/L , İSS: 2.4 ± 1.6 mg/L , $p:0.544$).

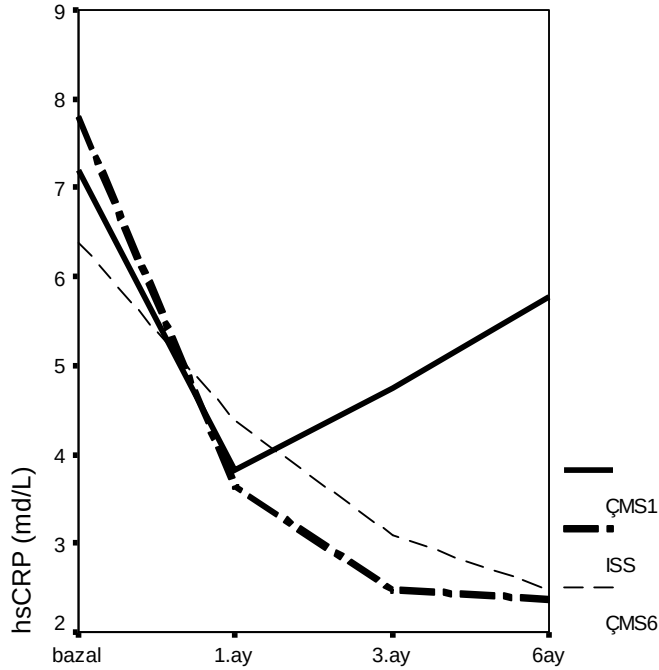
Gruplar arasında 6. ay hsCRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0.01$) (Tablo 10). ÇMS1 ile ÇMS6 grupları ve ÇMS1 ile İSS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken (ÇMS1: 5.7 ± 2.2 mg/L, ÇMS6 2.4 ± 2.5 mg/L , $p<0.01$; ÇMS1: 5.7 ± 2.2 mg/L , İSS: 2.3 ± 2.4 mg/L, $p<0.01$) ÇMS6 grubu ile İSS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (ÇMS6 : 2.4 ± 2.5 mg/L , İSS: 2.3 ± 2.4 mg/L , $p:0.990$).

Tablo 9: hsCRP (mg/L) takip değerleri

	ÇMS1 (n=20)	ÇMS6 (n=20)	İSS Grubu (n=20)	P
Bazal	7.1 ± 1.9	6.3 ± 2.8	7.7 ± 2	0.163
1. Ay	3.8 ± 2.3	4.3 ± 2.5	3.6 ± 2.4	0.606
3. Ay	4.7 ± 2.1	3 ± 1.7	2.4 ± 1.6	0.001(*, &, ß)
6. Ay	5.7 ± 2.2	2.4 ± 2.5	2.3 ± 2.4	<0.001(£, µ, ¥)

ÇMS1: Çıplak metal stent takılan 1 ay clopidogrel kullanan grup , ÇMS6: Çıplak metal stent takılan 6 ay clopidogrel kullanan grup , İSS:İlaç salınımlı stent takılan 6 ay clopidogrel kullanan grup , *:3. ay ÇMS1 –ÇMS6 $p: 0.018$, &: 3.ay ÇMS1-İSS $p:0.01$, ß: 3. ay ÇMS6-İSS $p:0.544$, £:6. ay ÇMS1 –ÇMS6 $p<0.01$, µ:6.ay ÇMS1-İSS $p<0.01$, ¥:6. ay ÇMS6-İSS $p:0.990$

Hs CRP bazal değerleri ile 1. ay değerleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda hsCRP değerlerinde düşüş gözlenmiştir (Tablo 9) (şekil 4). Fakat bu düşüş MS1 grubu ile ISS grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.005$) MS6 grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.005$). Bazal değerler ile 3. Ay değerleri karşılaştırıldığında ; MS1 grubunda 3. ay hsCRP düzeylerinde 1. ay düzeylerine göre yükselme gözlenmesine rağmen bazal değerler ile 3. Ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.005$). MS6 ile ISS gruplarında 3.ayda hsCRP düzeylerindeki düşüşün devam ettiği izlenmiş ve bazal değerler ile 3. Ay hsCRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.005$). Bazal değerler ile 6. Ay hsCRP değerleri karşılaştırıldığında ; MS 1 grubunda 3.ayda gözlenen yükselişin 6.ayda da devam ettiği gözlenmiş ve bazal hsCRP düzeyleri ile 6.ay değerleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.005$). MS6 ve ISS gruplarında 6.ayda hsCRP düzeyindeki düşüşün devam ettiği gözlenmiş (Tablo 9) (şekil 4) , bazal ve 6. ay hsCRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.005$).



şekil 4: Grupların hsCRP takip değerleri

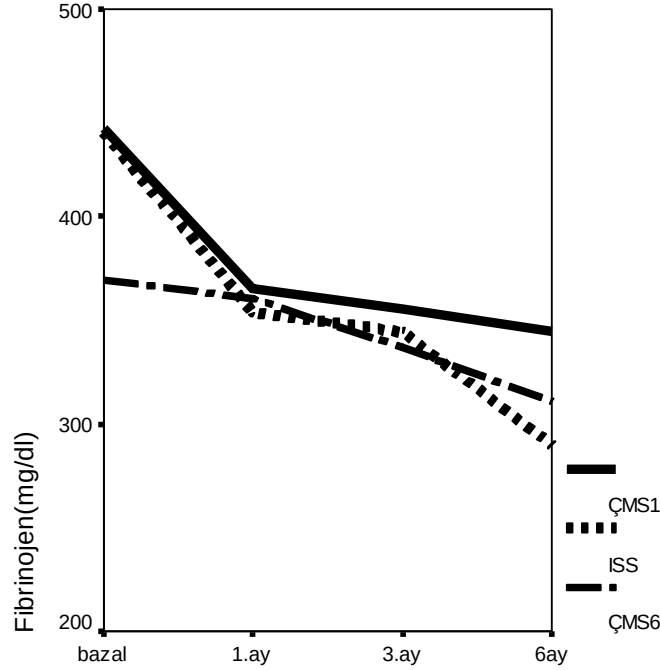
Gruplar arasında bazal, 1. ay, 3. ay ve 6. ay fibrinojen değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Fibrinojen (mg/dl) takip değerleri

	MS1 (n=20)	MS6 (n=20)	İSS Grubu (n=20)	P
Bazal	442 $\pm$ 112	369 $\pm$ 100	440 $\pm$ 114	0.063
1. Ay	364 $\pm$ 105	360 $\pm$ 76	353 $\pm$ 65	0.915
3. Ay	355 $\pm$ 107	336 $\pm$ 52	344 $\pm$ 62	0.744
6. Ay	344 $\pm$ 127	310 $\pm$ 56	289 $\pm$ 50	0.134

MS1: Çıplak metal stent takılan 1 ay clopidogrel kullanan grup , MS6: Çıplak metal stent takılan 6 ay clopidogrel kullanan grup , İSS:İlaç salınımlı stent takılan 6 ay clopidogrel kullanan grup

Fibrinojen bazal değerleri ile 1. ay değerleri karşılaştırıldığında; tüm gruplarda fibrinojen düzeylerinde düşüş gözlemlendi (Tablo 10).(Şekil 5). Bu düşüş ÇMS1 ve ÇMS6 gruplarında istatistiksel olarak anlamsız bulunurken ($p>0.005$), İSS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.005$). Tüm gruplarda fibrinojenin 3.ay değerlerinde düşüş izlendi (Tablo 10).(Şekil 5). Bu düşüş bazal ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında ÇMS1 ve ÇMS6 gruplarında istatistiksel olarak anlamsız iken ($p>0.005$), İSS grubunda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.005$). Tüm gruplarda fibrinojenin 6.ay değerlerinde önceki değerlere göre düşüş gözlemlendi (Tablo 10).(Şekil 5). Bu düşüş bazal ve 6.ay fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında; ÇMS1 ile İSS grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.005$), ÇMS6 grubunda istatistiksel olarak anlamsız idi ($p>0.005$).



Şekil 5: Grupların fibrinojen takip değerleri

Gruplar arasında bazal ve 1. ay vWF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 11).

Üçüncü ay vWF değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p:0.007$) (Tablo 11). ÇMS1 ile ÇMS6 ve ÇMS1 ile İSS grupları istatistiki olarak benzer iken (ÇMS1: 163.1 ± 35.5 (%) , ÇMS6: 183.7 ± 47 (%), $p:0.298$; ÇMS1: 163.1 ± 35.5 (%), İSS: 138.9 ± 46.5 (%), $p:0.191$), ÇMS6 grubu ile İSS grubu arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık izlendi (ÇMS6: 183.7 ± 47 (%), İSS: 138.9 ± 46.5 (%) , $p:0.005$).

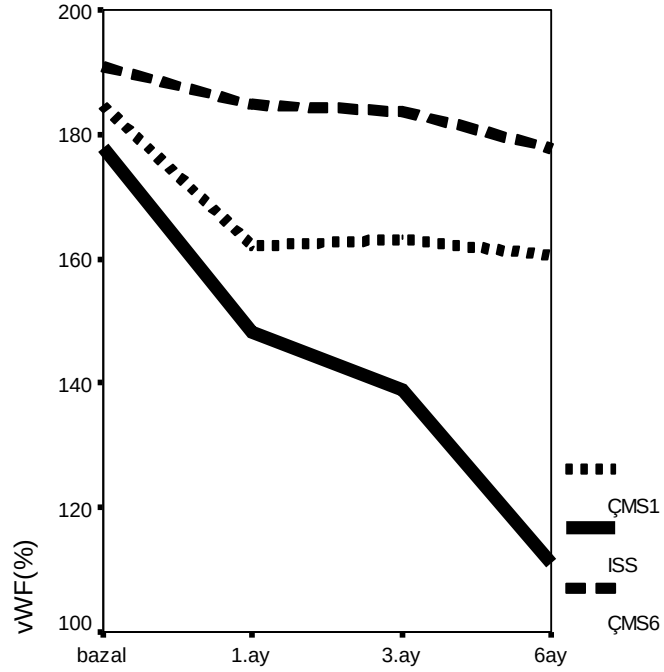
Altıncı ay vWF değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p:0.002$). ÇMS1 grubu ile ÇMS6 grubu istatistiki olarak benzer iken (ÇMS1: 160.5 ± 60.2 (%) , ÇMS6: 177.8 ± 50.4 (%) , $p:0.624$). ÇMS1 ile İSS ve ÇMS6 ile İSS grupları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık (ÇMS1: 160.5 ± 60.2 (%) İSS: 111.2 ± 63.5 (%) , $p:0.027$; ÇMS6: 177.8 ± 50.4 (%), İSS: 111.2 ± 63.5 (%), $p:0.002$) izlendi.

Tablo 11: vWF (%) takip değerleri

	ÇMS1 (n=20)	ÇMS6 (n=20)	İSS Grubu (n=20)	P
Bazal	184.6 ± 38	190.8 ± 57.8	177.9 ± 50.8	0.714
1. Ay	162.1 ± 42.3	184.7 ± 56.4	148.1 ± 65	0.71
3. Ay	163.1 ± 35.5	183.7 ± 47	138.9 ± 46.5	0.007(*, &, ß)
6. Ay	160.5 ± 60.2	177.8 ± 50.4	111.2 ± 63.5	0.002(£, µ, ¥)

ÇMS1: Çıplak metal stent takılan 1 ay clopidogrel kullanan grup , ÇMS6: Çıplak metal stent takılan 6 ay clopidogrel kullanan grup, İSS:İlaç salınımlı stent takılan 6 ay clopidogrel kullanan grup , *:3. ay ÇMS1 –ÇMS6 p: 0.298, &: 3.ay ÇMS1-İSS p:0.191 , ß: 3. ay ÇMS6-İSS p:0.005, £:6. ay ÇMS1 –ÇMS6 p:0.624, µ:6.ay ÇMS1-İSS p:0.027 , ¥:6. ay ÇMS6-İSS p:0.002

Bazal vWF değerleri ile 1. ay değerleri karşılaştırıldığında; tüm gruplarda vWF değerlerinde düşüş izlendi (Tablo 11).(Şekil 6). Fakat tüm gruplardaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamsız idi ($p>0.005$). Üçüncü ay vWF değerleri bazal değerleri ile karşılaştırıldığında ; tüm gruplarda istatistiki olarak anlamsız idi ($p>0.005$). Altıncı ay vWF değerleri bazal değerleri ile karşılaştırıldığında; ÇMS1 ile ÇMS6 gruplarında istatistiki olarak anlamlı farklılık izlenmezken ($p>0.005$) , İSS grubunda istatistiki olarak anlamlı farklılık izlendi. ($p<0.005$)



Şekil 6: Grupların vWF takip değerleri

Tüm gruplardaki 1.ay ve 6. ay hsCRP değerleri ile 1.ay ve 6. ay fibrinojen takip değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir kor elasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yine tüm gruplardaki 1.ay ve 6. ay hsCRP değerleri ile 1. ve 6. ay vWF takip değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Kardiyolojide en önemli sorunlardan biri KAH'nın tedavisidir. PKG teknik ve teknolojisinde pek çok ilerleme kaydedilmiştir. Stenotik koroner arterin PKG ile başarılı tedavisinin en önemli sınırlılıkları akut damar tıkanması ve restenozdur. Restenoz; genellikle PKG sonrası erken dönemde görülmektedir (134). Restenozun klinik belirtisi ise PKG'dan aylar sonra iskemik kalp hastalığının (133, 134) semptomlarının tekrarlaması şeklinde olmaktadır. PTKA akut ve kronik KAH tedavisinde başarılı bir işlemdir. Ancak ilk 6 ayda restenoza bağlı olarak % 30 -50 arasında tekrarlayan işlemlere gereksinim duyulur (135). Stent içi restenozun ilerlemesinde anahtar mekanizma neointimal proliferasyondur. İlaç salınlı stentler antiproliferatif etkileri ile neointimal proliferasyon üzerinden etki ederek restenozu azaltmakta ve çıplak metal stentlerle karşılaştırıldıklarında daha düşük oranlarda restenoza neden olmaktadır.

Stent trombozu, trombüs oluşumuna bağlı olarak stent yerleştirilmiş bir koroner arterin ani tıkanması olarak tanımlanmaktadır. Çıplak metal stentler için bildirilmiş stent trombozu insidansı % 1.2 dir . İSS' de stent trombozu insidansı % 0 (RAVEL, TAXUSII, ELUTES (European evaluation of paclitaxel Eluting Stent) düşük doz grubu çalışmaları) ile % 2.7 (ELUTES çalışması yüksek doz grubu) arasında değişmektedir (141). İlaç salınlı stent uygulamalarından sonra stent trombozunun daha fazla olabileceği öne sürülmüştür. İlaç salınlı stentlerle yapılan randomize çalışmalarda 2-6 ay süreyle ikili antiagregan tedavi uygulanmış , bu sürenin sonunda aspirin ile tekli antiagregan tedaviye devam edilmiştir. Bu çalışmalarda ilaç salınlı stentlerdeki hem erken (ilk 30 gün) hem de geç (>30 gün) stent trombozu sıklığı çıplak metal stentlerden farklı bulunmamıştır (100, 102).

İkili antiagregan (aspirin ve clopidogrel) tedavinin erken sonlandırılması veya tamamen uygunsuz olarak kesilmesi İSS trombozundaki en önemli etkenlerden biridir (139). Yapılan analizlerde antiplatelet tedaviyi erken bırakanların % 30'unda stent trombozu görülmektedir (140). İSS kullanımında metal stentlerden farklı olarak stent üzerine yüklenen ilaç veya polimere bağlı olarak geç dönemde bile damar duvarında geciken iyileşmeye bağlı olarak artmış fibrin , eozonofil ve lenfosit birikimi olduğu gösterilmiştir. İnflamasyonun endotelizasyonu geciktirdiği ve stent

implantasyonundan sonra ortalama 220 gün sonra bile devam ettiği gösterilmiştir (142). Bu bulgulara paralel olarak İSS'le yapılan randomize çalışmaların uzun dönem takiplerinde, İSS' de metal stentden anlamlı olarak daha fazla stent trombozu görüldüğü bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında özellikle geç stent trombozundan korunma konusunda ikili antiplatelet tedavi uygulama süresinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz (143). Stent trombozu için yüksek riskli kabul edilen lezyonları olan (bifurkasyon lezyonları, uzun lezyon, küçük çaplı damar) ve diğer sistemik risk faktörleri bulunan (diyabet, düşük ejeksiyon fraksiyonu) hastalara ikili antiplatelet tedavi 1 yıl veya ömür boyu gerekebilir.

CRP kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde prediktör ve markır olarak kabul edilmektedir. Diğer incelenen inflamatuvar belirteçler ile kıyaslandığında koroner arter hastalığı ile ilişkisine dair en güçlü kanıtlar CRP ile bulunmuştur. Günümüzde vasküler risk ve prognoz belirlemeye yönelik çalışmalarda hsCRP ölçümlerine başvurulmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda clopidogrel'in muhtemel antiinflamatuvar etkisini ortaya çıkarmak için hsCRP' yi kullanmayı uygun gördük. Bunun yanında clopidogrel'in vWF ile fibrinojen üzerine olan etkisini de araştırdık.

Clopidogrel'in perkütan girişim sonrası ve akut koroner sendromlarda iskemik komplikasyonları azalttığı bilinmektedir (144). İnflamasyonun perkütan girişim uygulanan olgularda gerek işlem başarı sı gerekse olguların izleminde önemli olabileceği düşünülmektedir. Bir çok kanıt PTKA uygulanan olgularda işlem sonrası akut koroner sendromların ve geç stenozun gelişmesinde inflamasyonun kilit rol oynadığını göstermektedir (145, 146, 147). Bazı çalışmalarda işlem öncesi kan CRP düzeyleri erken ve geç dönem kardiyak olaylar ve stenozun gelişmesinde güçlü bir belirleyici olarak saptanmıştır (147, 148, 149). PTKA sonrası etkinliği kanıtlanmış olan clopidogrel trombosit ADP reseptörünü kısmi olarak bloke etme kte ve bu blokaj olgular arasında değişkenlik göstermektedir (150). Clopidogrel'in etkisinin ADP bağımlı trombosit aktivasyonunun inhibisyonu dışında ek mekanizmalar ile de olabileceği düşünülmektedir. Zihui ve ark. çalışmalarında akut koroner sendromlu olgularda trombositlerden salınan sCD40 ligand düzeylerinin clopidogrel tedavisi ile anlamlı olarak düştüğünü göstermişlerdir (151). Buna karşı CURE çalışmasında ise

clopidogrel'in soluble p-selektin düzeylerine anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür (152). Diğer antitrombositler ajanlar ile yapılan çalışmalarda beklenen antiinflamatuvar etki görülmemiştir. Aspirin ile sCD40 ligand salınımı nın azalmadığı saptanmıştır (153). Ancak Chew ve ark. perkütan girişim öncesi clopidogrel tedavisi ile hsCRP düzeylerindeki düşüşü göstermiştir (127). Bu sonucu ise clopidogrel'in trombositler üzerinde bulunan P2Y₁₂ reseptörlerini bloke etmesine dayandırmışlardır. .Bununla birlikte halen bazı araştırmalarda çelişkili sonuçlar da elde edilmiştir. Rabih R. Azar ve ark. yaptıkları bir çalışmada stabil koroner arter hastalığında clopidogrel'in hs-CRP düzeylerini değiştirmediğini göstermişlerdir (154).

Çalışmamızda clopidogrel'in hsCRP düzeylerinde düşüşe neden olduğunu saptadık. Birinci ayın sonunda yapılan değerlendirmede clopidogrel tedavisi alan her üç grupta da hsCRP düzeylerinde düşüş saptadık. Bu düşüş her üç grupta da benzerdi (Tablo 9) (Şekil 4). Bu düşüş bazal değerler ile karşılaştırıldığında ÇMS1 ile İSS grubunda anlamlı iken ÇMS6 grubunda anlamsız idi. Üçüncü ayda yapılan değerlendirmede; birinci ayın sonunda clopidogrel tedavisi kesilen ÇMS1 grubundaki hsCRP değerlerinde 1. aydaki değerlere göre yükselme saptadık. Clopidogrel tedavisi almaya devam eden ÇMS6 ve İSS gruplarında ise 1.ayda gözlenen hsCRP düzeylerindeki düşüşün devam ettiği görüldü (Tablo 9) (Şekil 4). Aynı zamanda 6.ayda yaptığımız değerlendirmede; ÇMS 1 grubundaki hsCRP düzeylerinin yükselmeye devam ettiğini ve bazal hsCRP düzeylerine benzer değerlere ulaştığını saptadık (Tablo 9) (Şekil 4). ÇMS6 ve İSS gruplarındaki hsCRP düzeylerindeki düşüşün devam ettiğini ve bazal hsCRP düzeyleriyle karşılaştırıldığında, bu düşüşün anlamlı olduğunu saptadık. Bu veriler ışığında clopidogrel tedavisinin stentli hastalarda uzun süreli olması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda Woodward ve ark. yaptıkları bir çalışmada akut myokard infarktüsü geçiren hastalara 6 ay boyunca günde 75 mg clopidogrel tedavisi uygulanmış ve 1. ay sonundaki CRP seviyelerindeki düşüşün 6. ay sonundaki CRP seviyelerindeki düşüş kadar olmadığı göstermiş olmaları bu konudaki düşüncemizi destekler niteliktedir (155).

Yaptığımız çalışmada her üç grupta da fibrinojen düzeylerinde düşüş saptadık (Tablo 10) (Şekil 5). İSS grubunda bu düşüş 1. ay sonunda anlamlı bulunurken ,

ÇMS1 grubunda ancak 6.ayın sonunda anlamlı değerlere ulaştı. ÇMS6 grubunda ise , düşüşün anlamlı olmadığı görüldü. Bir ay süreyle clopidogrel tedavisi alan ÇMS1 grubunda fibrinojen düzeylerindeki düşüşün 1. ay sonunda anlamsız olup clopidogrel tedavisi kesildikten sonra 6. ayda anlamlı olması ve 6 ay süreyle clopidogrel tedavisi almasına rağmen ÇMS6 grubundaki düşüşün anlamsız olması nedeniyle fibrinojen düzeylerindeki düşüşün clopidogrel tedavisi ile ilişkili olmadığını düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada vWF düzeylerinde sadece İSS grubunda anlamlı bir düşüş saptadık (Tablo 11) (Şekil 6). ÇMS1 ve ÇMS6 gruplarında vWF düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. Bir ay süreyle clopidogrel tedavisi alan ÇMS1 grubunda 1. ayın sonunda vWF düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmaması ve 6 ay süreyle clopidogrel tedavisi alan ÇMS6 grubunda 6. ayın sonunda vWF düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmaması nedeniyle clopidogrel tedavisinin vWF değerlerinde bir değışikliğe neden olmadığını düşünmekteyiz.

Clopidogrel tedavisi ile hsCRP düzeylerinde tüm gruplarda gözlemlediğimiz düşüşün benzer bir şekilde çalışma gruplarındaki fibrinojen ve vWF düzeylerine yansımaması veya korele olmaması bir çelişki oluşturduğunu düşündürmektedir. Ancak hasta sayımızın az olması ve çalışma süresinin 6 ay g ibi kısa olması bu çelişkiye yol açmış olabilir. Ayrıca stent üzerindeki ilacın ve clopidogrel'in fibrinojen ve vWF düzeyleri üzerindeki etkisi halen bilinmemektedir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

Sonuç olarak; çalışmamızda clopidogrel'in hsCRP düzeylerini düşürdüğünü ve bu düşüşün clopidogrel tedavi süresi ile ilişkili olduğunu saptadık. Her ne kadar clopidogrel tedavisi ile fibrinojen ve vWF düzeyleri arasında bir korelasyon yok gibi görünse de clopidogrel'in antiinflamatuvar etkisini hsCRP düzeylerini düşürerek kanıtladığını düşünmekteyiz. Ayrıca c lopidogre'lin hem antiinflamatuvar hem de geç trombozları azaltmadaki önemi göz önüne alındığında clopidogrel tedavi süresinin daha da uzatılması gerektiğini düşünmekteyiz. Clopidogrel'in antiinflamatuvar etkilerinin ortaya konması ve bu etkilerinin tedavi süresi ile ilişkisinin saptanması için yapılacak başka çalışmalara gereksinim vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Braunwald Gaziano JM, Braunwald E, Zipes D, Libby P. Editors. Global Burden of Cardiovascular Disease. Heart Disease, 6th edition. W.B. Saunders Company: 2001; Chapter1.
2. Onat A. Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. Int J Cardiol 1993;39:23.
3. American Heart Association 2001 Heart and Stroke Statistical Update , American Heart Association, Dallas , Texas (2000).
4. Osler W. The principles and practice of medicine. Baltimore , Apleton , 1982.
5. Wirchow R. Cellular Pathology. London , Jhon Churchill, 1858.
6. Rokitansky K : The organs of circulation . A manual of pathological anatomy. Philadelphia , Blanchard&Lea, Vol IV. 1855.
7. Anitshow N, Chalatow S: On experimetal cholestirin steatosis and its significance in the origin of some pathological processes . Reprinted in Atherosclerosis 3:178-182.1983.
8. Ross R, Glomset , JA. The pathogenesis of atherosclerosis . N Eng J Med 1976;295:420 -05.
9. Ross R, Atherosclerosis- An inflamatory disease 1999;340:115-126.
10. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Tokgözoğlu L (editor). Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002:2-22.
11. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2001:31-66.
12. Koroner Arter Hastalığı Yaklaşım ve Tedavi Klavuzu , Türk Kardiyoloji Derneği 2002.
13. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486 -2497.
14. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. Circulation 1998;97:1876-1887
15. Öngen Z. Aterotrombozun Fiziopatolojisi. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz 2004;4:186-191.
16. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner Arter Hastalığının Yeni Risk Faktörleri . Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma 2003;1:4 -15.

17. Domanıç N. Koroner Kalp Hastalığından Korunmada Statinler. Türk Kardiyoloji Seminerleri Dergisi; Kardiyovasküler Korunma 2003;1:61-73.
18. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection , Evaluation and treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-3421.
19. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E. Crawford Kardiyoloji. Ülker T (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: AND, 2003;62-65
20. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress. Circ Res 2000;87:840-844.
21. Wight TN: The extracellular matrix and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1995;6:326-334.
22. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. J Intern Med. 2000;247:349-358.
23. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115-26.
24. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. J Intern Med 2002;252: 283-94.
25. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995;91:2844-50.
26. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. J Biol Chem 2004;279:48487-90.
27. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? Ann N Y Acad Sci 1995;762:102-7.
28. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. J Exp Med 1986;164:321-6.
29. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol 1997;145:408-15.
30. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003;107:1303-7.
31. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation 2000;102:2165-8.
32. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation 2001;103: 1194-7.

33. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47: 426-30.
34. Frohlich M, Sund M, Russ S, Hoffmeister A, Fischer HG, Hombach V. Seasonal variations of rheological and hemostatic parameters and acute-phase reactants in young, healthy subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2692-7.
35. Frohlich M, Sund M, Thorand B, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 2002;48:575-7.
36. Khuseyinova N, Imhof A, Trischler G, Rothenbacher D, Hutchinson WL, Pepys MB. Determination of C-reactive protein: comparison of three high-sensitivity immunoassays. *Clin Chem* 2003;49:1691-5.
37. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
38. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:252-7.
39. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
40. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7.
41. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
42. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
43. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:603-10.
44. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
45. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-9.

46. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;288:980 -7.
47. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-97.
48. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
49. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
50. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
51. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
52. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
53. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
54. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
55. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000;343:1139-47.

56. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13.
57. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med.* 2003;114:715-22.
58. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992-7.
59. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Rosin P, Auch-Schwelk W, Schachinger V, et al. Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2006-12.
60. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
61. Green F, Humphries S. Control of plasma fibrinogen levels. *Baillieres Clin Haematol* 1989; 2: 945.
62. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin -6. *Eur Heart J* 2000; 21: 1574.
63. Onat A., Ceyhan K. , Sansoy V. , Keleş İ. , Erer B. , Uysal Ö.: Erişkinlerimizin yanında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi . *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001; 29:274-285.
64. Ma J, Hennekens CH, Ridker PK. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347.
65. Tırıklı A. İmmünoşüpressif İlaç Olan Micophenolatemofoetil'in Stent Sonrası Gelişen İntimal Hiperplazi Üzerindeki Etkisi. Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Elazığ;2004.
66. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61 -8.
67. Baim DS. New devices for percutaneous coronary intervention are rapidly making bypass surgery obsolete. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:593–597.
68. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease: Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.

69. Fischman DL, Leon MB, Baim DS. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease: Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
70. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II) *Lancet* 1998;352:673-81.
71. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for © 2005 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. Percutaneous Coronary Intervention).
72. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry (ACC – NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1096-1103.
73. Levine GN, Kern MJ, Berger PB. Management of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization. *Ann Intern Med*. 2003;139:123-136.
74. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis : a review of mechanisms and management . *Am J Med* 2003;115:547-53.
75. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus - coated stents in human coronary arteries. *Circulation* 2001;103:192-95.
76. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164 - 70
77. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A. Late (two year) follow up from the First In Man (FIM) experience after implantation of sirolimus eluting stents (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2002;39 Suppl A:21A
78. Morice MC, Serruys PX, Sousa JE. A randomized comparison of sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773 -80.
79. Moses J, Lavella T, Leon MB, Berezin RH. The US multicenter, randomized, double blinded study of sirolimus eluting stent in coronary lesions early (30 day) safety results. *Circulation* 2001;104 Suppl II:II464.
80. Serruys PW, Sousa JE, Tanabe K, Regar E. Sirolimus eluting stents abolish neointimal hyperplasia in patients with in stent restenosis: Late angiographic and IVUS results. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 Suppl A:37A.

81. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362:1093-1099.
82. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M. The Canadian study of the sirolimus eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesion in small native coronary arteries (C-SIRIUS) *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1110-17.
83. Serruys P W, Lemos P A and van Hout B A. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the arterial revascularisation therapies study part II (ARTS II) , *Heart* 2004;90;995-98.
84. Franz-Josef Neumann FJ, Desmet W, Grube E. Effectiveness and Safety of Sirolimus-Eluting Stents in the Treatment of Restenosis After Coronary stent Placement. *Circulation* 2005;111;2107 - 11.
85. Lemos P A, Lee C, Degertekin M. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation patients with acute coronary syndromes: Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry, *J Am Coll Cardiol*. 2003;41;2093-99.
86. Bennett MR. In- stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003; 89:218-224.
87. Honda Y, Grube E, de La Fuente LM, Yock PG, Stertzer SH, Fitzgerald PJ. Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2 -eluting polymer stent system. *Circulation* 2001; 104:380 - 383.
88. Kataoka T, Grube E, Honda Y. 7-Hexanoyl taxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the Study to COmpare REstenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). *Circulation* 2002; 106:1788-93.
89. Grube E, Gerekens U, Müller R. TAXUS 1, *Circulation* 2001;104 suppl II:II463
90. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A. TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate- release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003 Aug 19;108:788 -94.
91. Grube E, Patrick W, Serruys MD, Pieter C, Smits MD . TAXUS III, *J Am Coll Cardiol* 2002;39 Suppl A:58A.
92. Stone GW, Ellis SG, Cox DA. One-year clinical results with the slow-release, polymer -based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004 Apr 27;109:1942 -47.
93. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in- stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006 15;295:1253-63.

94. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005;112:3306-13.
95. Morice MC, Colombo A, Meier B. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:895-904.
96. Simonton CA, Brodie BR, Wilson H. Angio- Jet Experience from the Multi-Center STENT Registry. *J Invasive Cardiol*. 2006 ;18 Suppl C:22C-23C.
97. Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:494-503.
98. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
99. Lablanche JM, McFadden EP, Bonnet JL, Grollier G, Danchin N, Bedossa M, et al. Combined antiplatelet therapy with ticlopidine and aspirin. A simplified approach to intracoronary stent management. *Eur Heart J* 1996; 17: 1373-80.
100. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999;83:1617-22.
101. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-9.
102. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* 1995;32:1001-14.
103. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. . 1243-79.
104. Giugliano PR, Braunwald E. The year in non-ST segment acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 906-19.
105. Gluckman TJ, Sachdev M, Schulman SP, Blumental RS. A simplified approach to the management of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 293: 349-57.
106. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G. Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
107. The RISC Group: Risks of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-30.

108. Konkle BA, Schafer AI. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease. 7 th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. . 2067-92.
109. Schafer AI. Antiplatelet therapy with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and other novel agents. Tex Heart Inst J 1997; 24: 90 -6.
110. Cavallini C, Chirillo G. Non-ST-elevation acute coronary syndromes management: a fresh look at glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Eur Heart J S uppl 2005; 7: K10-4.
111. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. N Engl J Med 1983; 309: 396 -403.
112. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. N Eng J Med 1985; 313: 1369 -75.
113. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non -ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970 -1062.
114. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non -ST Segment Elevation Myocardial Infarction-2002: Summary Article. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines(Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Circulation 2002; 106: 1893-900.
115. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST -segment elevation. The Task Force on Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2002; 23: 1809 -40.
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 -5.
117. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel. Efficacy, safety and the issue of drug resistance. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1980 -7.
118. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 9-14.

119. Inoue T, Kato T, Uchida T, Sakuma M, Nakajima A, Shibasaki M, et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 239-45.
120. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
121. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein HP, Schmitt C, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (cooling-off strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593 - 9.
122. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000; 21: 1152-8.
123. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, Volbracht L, Schulz R, von Birgelen C, et al. Pre-procedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 2180-3.
124. Entmann ML, Ballantyne CM. Inflammation and acute coronary syndromes. *Circulation* 1993;88:800-3.
125. Libby P. Current concept of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
126. Aukrust P, Waehre T, Damas JK, Gullestad L, Solum NO. Inflammatory role of platelets in acute coronary syndromes. *Heart* 2001;56:605-606.
127. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA. Effects of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001;88:672-4.
128. Feldman M, Jilal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low dose aspirin and thromboxane B2 concentrations : a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2036-41.
129. Bhatt DL, Zidar F, Chew DP. Effect of clopidogrel pretreatment marker expression in patient undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;93(6):679-84
130. Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, Broderick TM. Thrombosis and drug eluting stents: Apex critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:9-15.
131. Karillon GJ, Morice MC, Benveniste E. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation* 1996;94:1519-1527.

132. Colombo A., Hall P., Nakamura S. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1688.
133. American Heart Association. 2003 heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 2002;248-55
134. Popma JJ, Kuntz RE. Percutaneous coronary and valvular intervention. In Braunwald E, ed. *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001;1364-405.
135. Nobuyoshi M, Kimura T, Mosoka H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.
136. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during instability in coronary artery disease. Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
137. Horrevoets AJ, Fontijn RD, van Zonneveld AS, de Vries CJ, Ten Cate JW, Pannekoek H. Vascular endothelial genes that are responsive to tumor necrosis factor- α *in vitro* are expressed in atherosclerotic lesions, including inhibitor of apoptosis protein-1, stannin and two novel genes. *Blood* 1999; 93: 3418-3431.
138. Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD 40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100: 614-620.
139. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:2088-92.
140. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stanković G, Airodi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvoja N, Briguri C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005;293:2126-30.
141. van der Hoeven BL, Pires NM, Warda HM, Oemrawsingh PV, van Vijmen BJ, Quax PH, Schalij MJ, van der Wall EE, Jekume JW. Drug eluting stents: results promises and problems. *Int J Cardiol* 2005;99:9-17.
142. Joner MFA, Farb. Pathology of drug eluting stents in Humans. *JACC*. 2006;48.
143. Pfisterer ME, Rocca HP, Bader F. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between DES vs BMS. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2584-91.

144. Steinhubl RR, Berger PB, Mann III T. For the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288:5411-2420.
145. Van der Wall AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
146. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Manaco C, et al. Elevated concentrations of interleukin-6 in unstable angina. *Circulations* 1996;94:874-877.
147. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated concentrations of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-860.
148. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG, et al. Preprocedural serum concentrations of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1512-1521.
149. Yip HK, Hang CL, Fang CY, Hsieh YK, Yang CH, Hung HW, et al. Level of high sensitivity C-reactive protein is predictive of 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest* 2005 (in press).
150. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13.
151. Zihui X, Pierre T. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1982-8.
152. Eikelboom JW, Weitz J, Budaj A. Clopidogrel does not suppress blood markers of coagulation activation in aspirin treated patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002;23:1771-9.
153. Klinkhardt U, Graff J, Harder S. Clopidogrel but not abciximab reduces platelet leukocyte conjugates and P-selectin expression in a human ex vivo in vitro model. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:176-185.
154. Rabi R. Azar, Roland Kassab, Antoine Zoghbi, Simon Aboujaoude, Hazem El-Osta, Mirna Germanos, PharnD, and Elie Salame. Effects of clopidogrel on soluble CD40 ligand and on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2006;151:521.e1-521.e4.
155. Woodward M, Lowe GD, Francis LM, Rumley A, Cobbe SM. CADET study Investigators. A randomized comparison of the effects of aspirin and clopidogrel on thrombotic risk factors and C-

reactive protein following myocardial infarction : The CADET trial.J Thromb Haemost 2004;11:1934-1940.

- 156.** Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPAR gamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPAR gamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. Am J Pathol 1998; 153: 17-23.
- 157.** Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1 RA and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. Circulation 1999; 99: 2079-284.

6. ÖZGEÇMİŞ

Şanlıurfa’da, 1978 yılında doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimini Şanlıurfa’da tamamladım. Daha sonra, 1996-2002 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimi gördüm. Şanlıurfa’nın Suruç ilçesinde 2002 -2003 tarihleri arasında pratisyen hekim olarak görev yaptım. Kasım 2003’te Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım.