

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST YÜKSEKLİĞİ OLMAYAN AKUT KORONER  
SENDROMLU HASTALARDA CLOPIDOGREL  
TEDAVİSİNİN PERKÜTAN KORONER  
GİRİŞİM ÖNCESİ VE SONRASI  
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**DR. EBRU ÖZPELİT**  
**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2006**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST YÜKSEKLİĞİ OLMAYAN AKUT KORONER  
SENDROMLU HASTALARDA CLOPIDOGREL  
TEDAVİSİNİN PERKÜTAN KORONER  
GİRİŞİM ÖNCESİ VE SONRASI  
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR.EBRU ÖZPELİT**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR.ÖNDER KIRIMLI**

**İZMİR-2006**

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen DEÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof Dr. Sema Güneri başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof Dr.Özhan Göldeli'ye,Prof Dr. Ömer Kozan'a,Prof Dr.Önder Kırmırlı'ya,Doç Dr.Özer Badak'a,Doç Dr.Özgür Aslan'a,Yrd.Doç Dr. Bahri Akdeniz'e ve Yrd. Doç Dr. Nezihi Barış'a teşekkür ederim

Bu tezin hazırlanması sırasında ,bana her konuda yardımcı olan, tez danışmanım sayın Prof Dr.Önder Kırmırlı'ya anlayışlı,destekleyici ve kolaylaştırıcı tavırları nedeniyle gönülden teşekkür ederim.Yine bu süreçteki katkılarından dolayı, sayın Doçent Dr.Mehmet Ali Özcan'a, sevgili asistan arkadaşlarıma, Berna Doğukargın ve Aylin Çandarlı başta olmak üzere tüm KYB hemşirelerine, tüm Kardiyoloji servis hemşirelerine, KAG çalışanlarına ve Hematoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca, her türlü sorunumda yanımda olan,sabrına ve anlayışına hayran olduğum en iyi arkadaşım ve çok sevgili eşim Dr.Mehmet Emre Özpelit'e gönülden teşekkür ederim.Bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük katkıları olan, sevgili annem,babam ve ağabeyime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.Uzmanlığa hazırlık sürecimde, hayatıma kattığı hareket,heyecan ve mutluluk nedeniyle, kavuşmayı iple çektiğim canım kızıma teşekkür ederim.

Dr.Ebru Özpelit

## İÇİNDEKİLER:

1-)GENEL BİLGİLER:.....	5
İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ:.....	5
İNFLAMASYON VE AKUT KORONER SENDROMLAR:.....	7
İNFLAMASYONUN MEDIATÖRLERİ VE BELİRTEÇLERİ:.....	9
• IL-1:.....	10
• TNF- $\alpha$ :.....	11
• IL-6:.....	11
• Kemoatraktan sitokinler:.....	11
• Adezyon Molekülleri:.....	11
• SAA:.....	12
• Fibrinojen:.....	12
CRP:.....	12
1-hsCRP ve Kardiyovasküler Risk:.....	13
2-hs CRP Risk Prediktörü Olmanın Ötesinde Aterogenezin Bir Mediatörü müdür?.....	16
3-hs CRP ve Akut Koroner Sendromlar:.....	18
CD40-CD40L:.....	20
CD40-CD40L Sistemi ve Ateroskleroz:.....	21
PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER VE İNFLAMASYON:.....	22
1-PKG Sonrasındaki İnflamasyon Aktivasyonunun Prognostik Değeri:.....	23
2-PKG Öncesindeki İnflamatuvar Durumun Prognostik Önemi:.....	25
CLOPIDOGREL:.....	27
1-Klinik Kardiyolojide Clopidogrel'in Yeri:.....	27
2-Clopidogrel'in Antiinflamatuvar Etkinliği:.....	29
ST ELEVASYONU OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLAR:.....	30
1-ST Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Epidemiyolojisi:....	30
2--ST Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendromlarda Erken İnvaziv Tedavinin Yeri:.....	31
2-)AMAÇ:.....	34
3-)GEREÇ ve YÖNTEMLER:.....	35



<b>4-İSTATİSTİKSEL ANALİZ:</b> .....	<b>36</b>
<b>5-BULGULAR:</b> .....	<b>37</b>
<b>6-TARTIŞMA:</b> .....	<b>50</b>
<b>7-SONUÇLAR:</b> .....	<b>55</b>
<b>8-ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI:</b> .....	<b>56</b>
<b>9-ÖZET:</b> .....	<b>57</b>
<b>10-SUMMARY:</b> .....	<b>59</b>
<b>11-KAYNAKLAR:</b> .....	<b>61</b>

## 1-) GENEL BİLGİLER

### İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ

İnflamasyon, etken ajanı lokalize etme, doku hasarını sınırlama ve doku normalliğini yeniden sağlamak amacıyla canlı dokuların hücre hasarına verdiği fizyolojik bir yanıttır. Akut olabileceği gibi kronik de olabilir. Akut inflamasyonda yabancı ajana karşı ani ve erken yanıt meydana gelir. Klinik bulgular patofizyolojik olarak vasküler permeabilitedeki artış ve lökositlerin kan damarlarından damar dışı doku boşluklarına geçişi ile karakterizedir. Kronik inflamasyonda ise olaylar yavaş ve düşük derecede başlayarak uzun dönem devam eder. Kronik inflamasyon ateroskleroz dahil birçok hastalıktan sorumludur (1,2).

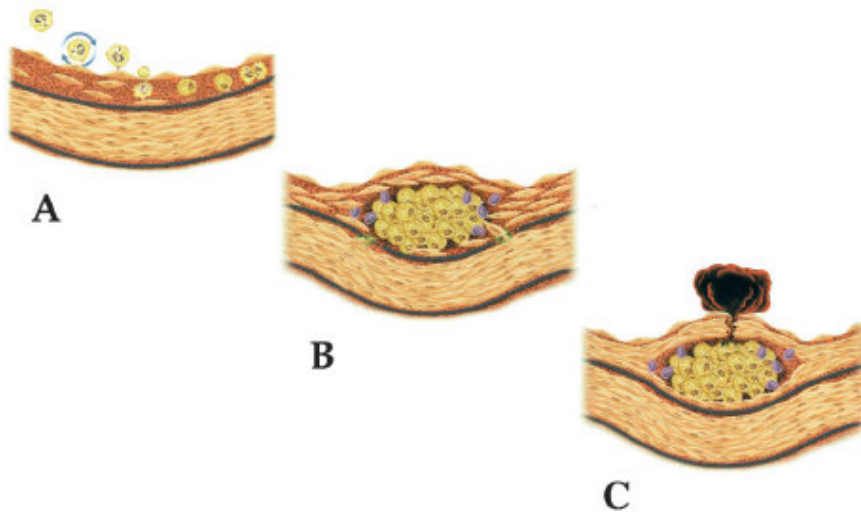
Daha önce subendotelyal aralıkta lipid birikimiyle karakterize olduğu varsayılan ateroskleroz, günümüzde inflamasyonun önemli rol üstlendiği bir hastalık olarak bilinmektedir. Hatta Ross aterosklerozu 'kronik inflamatuvar ilerleyici bir hastalık' olarak tanımlamaktadır (3). Aterogenezdeki inflamasyonun tetikleyicileri; hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, homosistein, sigara ve enfeksiyonlar gibi klasik risk faktörleridir. Bu aterojenik uyarılar, arter duvarında hasara neden olurlar. Yine Ross tarafından tanımlanan 'hasara yanıt' teroisine göre bu hasar sonrasında tetiklenen inflamatuvar ve fibroproliferatif cevap sonucunda ateroskleroz meydana gelmektedir (3). İnflamatuvar cevap sadece aterosklerotik süreci başlatmakla kalmayıp, ateromanın büyümesine ve akut trombotik olayların gelişmesine de neden olmaktadır (3-7).

Dolaşan kan ile kontakt halindeki normal arter endoteli ,lökositlerin adezyonuna dirençlidir (8,9).İnflamatuvar aktivasyonu takiben, endotelyal hücreler çeşitli lökosit adezyon molekülleri (E-selektin, P-selektin, ICAM-1, VCAM-1) salgılayarak monositlerin ve T lenfositlerin arter duvarındaki endotel hücrelerine bağlanmasına yol açarlar (10,11). Arter duvarındaki T lenfositleri okside LDL ve ısı-şok proteinleri gibi antijenlerle etkileşerek aktive olur ve sitokin üretirler. T lenfositleri ya proinflamatuvar sitokin üreten (IL-1, TNF, IF gamma) TH1 hücrelerine yada antiinflamatuvar sitokin üreten (IL-4,IL-10) TH2 hücrelerine dönüşürler. Aterom plaklarında, monosit/makrofaj aktivasyonuna neden olan IF-gamma üreten TH1 hücreleri baskın olarak bulunmaktadır (12). Monositlerin kemotaksisi ve subendotelyal aralığa geçişi, endotel hücreleri tarafından salgılanan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), interlökin-8 (IL-8) gibi mediyatörler aracılığıyla olmaktadır. Monositler arter duvarını geçtikten sonra, makrofaj koloni uyarıcı faktör etkisiyle doku makrofajlarına dönüşmektedir. Doku makrofajlarının, okside LDL partiküllerini fagosit etmeleriyle köpük hücreleri oluşmaktadır. Bu köpük hücreleri, erken

aterosklerotik lezyon olan yağlı çizgilenmenin yapıtaşlarıdır. Yağlı çizgilerin oluşmasıyla musküler tabakadaki düz kas hücreleri intimaya doğru göç eder. Burada çoğalarak tipik aterosklerotik plağın fibröz başlığını oluştururlar (13).

Olgun bir aterosklerotik plak, kollajen lifleri ve düz kas hücrelerinden zengin fibröz başlıktan ve köpük hücreleri, makrofajlar ve sellüler nekrotik debristen zengin iç tabakadan oluşmaktadır (3,4). İç tabakadaki makrofajlar apoptoz sırasında matriks metalloproteinazlar (MMP) salgılayarak fibröz başlığın zayıflamasına ve plak yırtılmasına yol açmaktadır (14-17). Bunun sonucunda da yine makrofajlar tarafından salgılanan ve prokoagülan bir protein olan doku faktörü kan ile temas ederek koagülasyon kaskadını başlatmaktadır.

Özetle ateroskleroz sürekli ve aktif inflamasyonla karakterize kronik bir süreçtir. İnflamasyon sadece aterosklerotik süreci başlatmakla kalmayıp, aterosklerotik plağın olgunlaşmasında ve komplikasyonlarında da önemli rol oynamaktadır. Aterojenik uyarıya inflamatuvar yanıtın değişkenliği, kişiler arasında aterosklerozun prognozu ve klinik sonuçları açısından mevcut olan farklılıkları belirlemektedir. Aterojenik uyarana daha fazla inflamatuvar yanıt gösteren kişilerde aterosklerozun klinik manifestasyonları daha çok görülmektedir. Her ne kadar aterosklerozun erken evresindeki inflamatuvar tetikleyiciler ve diğer mekanizmalar günümüzde iyi bilinse de akut trombotik komplikasyonlardaki inflamatuvar tetikleyiciler ve diğer mekanizmalar halen çok iyi bilinmemektedir.



**Resim-1: Aterosklerozun tüm evrelerinde inflamasyonun rolü: A- Endotelin inflamasyonu ile adezyon molekülleri salınarak, lökositler lezyon yerine çekilir. B- İntimaya ilerleyen T hücreleri ve makrofajlar sitokin ve büyüme faktörleri salgılayarak, düz kas hücre göçüne ve proliferasyonuna sebep olurlar. C- Ortadaki köpük hücrelerinden salınan kollejenazların, inflamatuvar sitokinler yoluyla artmasıyla, fibröz başlık inceler ve yırtılır. Açığa çıkan doku faktörü trombotik süreci başlatır. (Circulation. 2002;105:1135-1143.)**

## **İNFLAMASYON VE AKUT KORONER SENDROMLAR**

Yaygın ateroskleroza olup yıllarca stabil kalan hastalara karşın bazı hastaların niçin minör ateroskleroz varlığında dahi akut koroner sendrom (AKS) kliniği ile karşımıza çıktıkları halen cevaplanamamış sorulardan biridir. AKS'ların aniden ortaya çıkıp, çoğu zaman rekürren iskemik olaylara sebep olup daha sonra uzun yıllar sessiz seyreden stabil iskemik kalp hastalıklarına dönüştükleri göz önüne alınacak olursa AKS'lerin bir takım destabilize edici uyarıların artıp azalması ile ilişkili olduğu düşünülebilir (18,19).

Anstabil anjina pektorisli (UAP) hastaların postmortem çalışmaları göstermiştir ki bu hastalarda, yırtılmış bir aterosklerotik plak ve bu noktada çoğunlukla tam tıkaçıcı olmayan ve yine çoğunlukla distal embolizasyonla birlikte olan mural koroner trombüsler görülmektedir (20-22). Bu aterosklerotik plağın yırtılmasından başlıca 2 faktör sorumlu tutulmaktadır; inflamasyon, ve kollajen ile diğer matrix bileşenlerinin artmış yıkımı. Plak hasarının olduğu bölgede monositlerin, makrofajların, T hücrelerinin ve nötrofillerin arttığı saptanmıştır (23-25). Aktive T hücrelerinde salgılanan IF-gamma kollajen sentezini engellemekte, makrofajlardan salınan metalloproteinazlar fibröz başlığın zayıflamasına sebep olmakta ve yine makrofajlardan salınan doku faktörü de trombüs oluşumunu başlatmaktadır. Her ne kadar inflamasyonun plak yırtılmasının olduğu külprit lezyon bölgesinde olduğu düşünülse de bazı çalışmalar göstermiştir ki akut koroner sendrom sırasında inflamasyon tüm koroner arter sistemi boyunca yaygın olarak artmaktadır. Otuz üç UAP'lı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalardan, aort, büyük koroner ven, ve sol koroner arterden kan örnekleri alınmış ve bu bölgelerdeki nötrofil aktivasyonu nötrofil myeloperoksidaz miktarının ölçülmesi yoluyla değerlendirilmiştir (25). Sonuçta külprit lezyon sağ koroner yada sol koroner de olsun sol koroner arterde nötrofil aktivasyonun arttığı ancak kararlı anjinası olanlarda koroner dolaşımdaki inflamasyonun belirgin olarak daha zayıf olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda koroner inflamasyonun hassas plak belirteci olduğu düşünülürse, AKS'lu hastalarda birden çok hassas plak olabileceği düşünülmüştür. Yine bunun sonucunda koroner sirkulasyondaki artmış inflamatuvar aktivitenin sistemik dolaşıma da yansiyabileceği fikri doğmuştur. Nitekim ciddi UAP'lı hastaların %70'de, önceden anstabil anjina tarifleyip akut miyokard infarktüsü (AMI) ile gelen hastaların yaklaşık %100'ünde, AMI'lı hastaların %50'inden azında ve stabil anjinalı hastaların ise %20'inden azında periferik dolaşımda artmış CRP düzeyleri (>3mg/L) olduğu ortaya konmuştur (26-29). Yapılan başka bir çalışmada ise AMI'lı hastalarda yapılan perkütan koroner girişim sırasında lezyon bölgesindeki ve periferik dolaşımdaki IL-6 ve serum amiloid A düzeyleri ölçülmüş ve lezyon bölgesindeki değerlerin sistemik

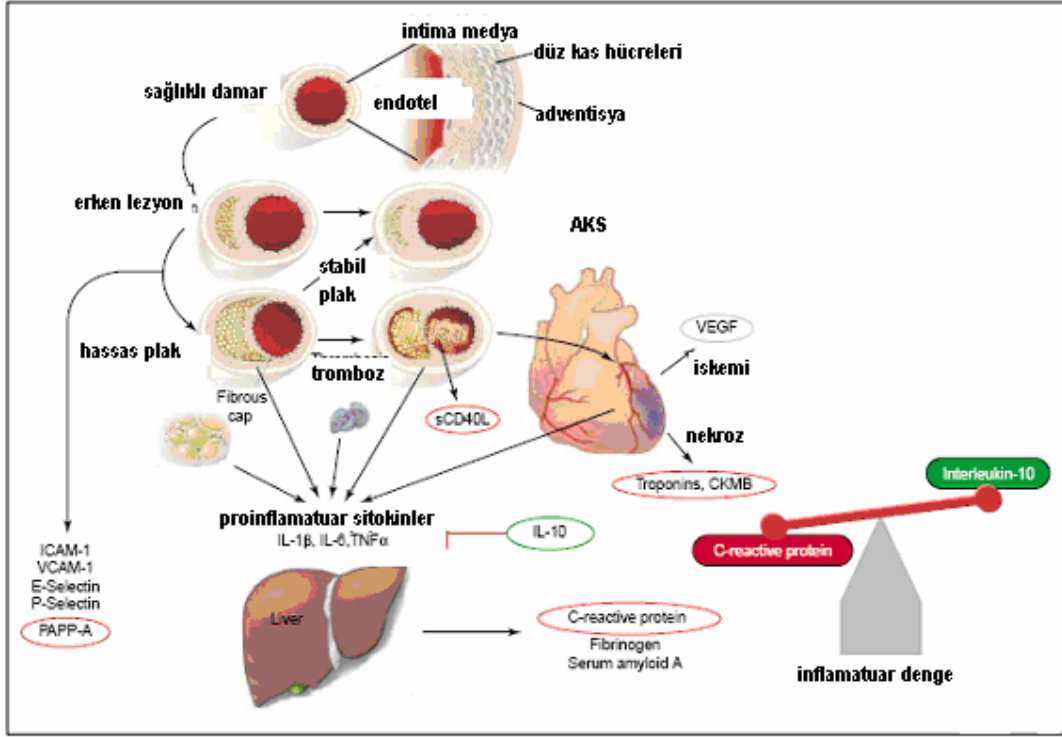


dolaşımdan daha yüksek olduğu bulunmuştur (29). Bu gözlem inflamatuvar sitokinlerin lokal olarak lezyon bölgesinden salındığı fikrini doğrulamıştır.

Liuzzo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (26), AMI'nin ilk 6 saatinde hastaneye başvuran ve troponin seviyeleri normal olan UAP'lı hastalarda da serum CRP düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu gözlem, AKS'lardaki CRP artışının myokardial nekroza ikincil gelişmediğini ortaya koymuştur. AKS'lardaki inflamasyon alevlenmesi eşlik eden bir klinik gözlemden ziyade, AKS'un primer patojenik komponentidir. İnflamasyon artışı myokard nekrozuna dayandırılmayacağı gibi, aterosklerozun ciddiyeti ile de ilişkilendirilemez. Çünkü kronik stable anjinası yada periferik arter hastalığı olanlarda akut faz reaktanları ile aterosklerozun derecesi arasında bir korelasyon bulunmamıştır (30). Varyant anjinalı hastalarda iskemik episodların sıklığına rağmen CRP düzeylerinde artış olmaması, AKS'lardaki bu artışın iskemik reperfüzyon hasarına da bağlı olamayacağını ispatlamıştır. İnflamasyon artışı plak yırtılmasının bir sonucu mu yoksa sebebi midir tartışmaları ise, bazal CRP düzeyleri düşük olan hastalarda PTCA sırasında oluşturulan plak yırtılması ile serum IL-6 ve CRP düzeylerinde artış olmaması neticesiyle sonlanmış ve inflamasyon artışının bir sonuç değil sebep olduğunu ortaya koymuştur (31).

İnflamasyon AKS'da trombüs oluşumunu hem lokal hem de sistemik olarak indükler. Lokal olarak; endotel hücreleri ve makrofajlardan sitokin aracılıklı doku faktörü salınımının artırır ve indirekt yolla fibröz başlığın incilmesi ve plak yırtılmasına bağlı olarak trombüs oluşumuna neden olur. Sistemik olarak ise, IL-6 aracılığıyla hepatositlerden akut faz reaktanı salınımına yol açarak fibrinojen ve PAI-1 gibi protrombotik faktörlerin artışına yol açar. Yine inflamasyon ile tetiklenen CD40-CD40L etkileşimi de makrofajlardan doku faktörü salınımını arttırmak yoluyla tromboza aracılık eder (32,33).

İnflamasyon bu şekilde lokal ve sistemik olarak trombozu tetiklediği gibi, trombotik süreçte anahtar rol oynayan plateletler de inflamasyonu tetiklemekte ve arttırmaktadır. Aktive olmuş plateletler, lökositlerin subendotelyal matrikse geçişine, LDL oksidasyonuna, düz kas hücre proliferasyonuna ve CD40L salınımına yol açmakla inflamasyonu arttırmaktadır. Bu şekilde inflamatuvar ve trombotik süreçler birbirini karşılıklı olarak tetiklemekte ve böylece kırılması zor bir kısır döngü oluşmaktadır.



**Resim 2: Aterosklerotik lezyonun başlangıcı, gelişimi ve destabilizasyonu:** Aterosklerozun erken evresinde serum düzeyleri artan çeşitli inflammatuar belirteçler, gelecekteki kardiyak olay riskini belirlemede kullanılmaktadır. (ICAM, VCAM, CRP, SAA, fibrinojen). AKS sırasında ise PAPP-A ve sCD40L gibi yeni ve spesifik belirteçlerin kandaki artışı prognostik önem taşımaktadır. Risk sınıflamasında troponin, CKMB ve VEGF değerleri de kullanılmaktadır. İnflammatuar dengeyi sağlayabilmek için, bir yandan da antiinflammatuar sitokinler (IL-10) salınmaktadır. Current Opinion in Pharmacology 2004, 4:124–131

## İNFLAMASYONUN MEDIATÖRLERİ VE BELİRTEÇLERİ

Aterosklerozun en erken aşaması olan yağlı çizgilenme, başlıca makrofaj ve T lenfositlerden oluşan inflammatuar bir lezyondur (34). Okside LDL, serbest radikaller, sigara, homosistein, ve infektif organizmalar gibi proinflammatuar uyarılar endotel disfonksiyonuna neden olarak, normal endotelyal cevabı bozar ve kompanzatuvar reaksiyona neden olurlar (35). Köpük hücrelerinin oluşumu daha sonra yağlı çizgilenmenin gelişimi ve son olarak kararlı ya da kararsız plak oluşumu ile giden kaskad, endotel hücreleri ve vasküler düz kasta salgılanan proinflammatuar sitokinler, kemoktan sitokinler (kemokin), büyüme faktörleri, ve adezyon molekülleri aracılığıyla devam etmektedir (3,35-38). Proinflammatuar risk faktörleri, lokal ya da sistemik inflamasyonu tetikleyerek, IL-1 ve TNF-alfa gibi proinflammatuar sitokinlerin oluşmasına neden olurlar (39,40). Bu sitokinlerin serumda ölçülmesi kişinin inflammatuar derecesi hakkında bilgi

vermektedir (41). Proinflamatuvar sitokinler ve okside LDL ile aktive olan endotelden salınan adezyon molekülleri inflamatuvar hücrelerin lezyon bölgesinde toplanmasını sağlarlar (37,42).

Bu adezyon molekülleri kan dolaşımına çözünebilir halde salınarak vasküler inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilirler (41,43-46). Tüm bunlara ilaveten yine proinflamatuvar sitokinler aterogeneizde önemli rol oynayan kemokinlerin salınımını arttırmaları (40). Sekonder proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 salınımı da yine primer proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla olmaktadır. IL-6 karaciğerden, CRP, serum amiloid A (SAA) ,fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının üretimini artırır. IL-6 ve diğer akut faz reaktanları da yine inflamatuvar belirteçler olarak kullanılabilirler. Bu şekilde aterosklerotik inflamasyonun çeşitli evrelerinde rol alan inflamatuvar mediatörler, hastanın inflamasyon derecesini belirlemede kullanılabilirler. Başlıca kullanılan inflamatuvar belirteçler Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo: 1 İnflamatuvar Belirteçler**

**1-) Sitokinler:**

- **Primer proinflamatuvar sitokinler: IL-1, TNF- $\alpha$**
- **Sekonder proinflamatuvar sitokinler: IL-6**
- **Kemoatraktan sitokinler: IL-8, MCP-1**

**2-)Adezyon Molekülleri:**

- **Selektinler: P-selektin, E-selektin, L-selektin**
- **Adezyon molekülleri: ICAM-1, VCAM-1**

**3-)Akut Faz Raktanları:**

- **Yüksek konsantrasyonda üretilenler: CRP, SAA**
- **Düşük konsantrasyonda üretilenler: Fibrinojen**

**Interlökin-1 (IL-1)**

Primer proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 glikoprotein yapısında olup başlıca 2 aktif forma sahiptir; IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ . IL-1, 2 farklı reseptör aracılığıyla etki etmektedir; IL-1R tip 1 ve tip 2. Dolaşımda aynı zamanda kendiliğinden oluşan IL-1 tip 1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) bulunmaktadır.

İnflamasyondaki anahtar mediatörlerden biri olan IL-1, koroner arter hastalığı (KAH) patogenezinde önemli rol oynamaktadır. İnsan arter plaklarında IL-1 sentezinin arttığı gösterilmiştir (47-48). Minör KAH’lı olanlarda dahi serum IL-1 $\beta$  düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (49). UAP’lı hastalarda artmış IL-1Ra düzeylerinin hastane içi istenmeyen olaylarla ilişkili olduğu belirlenmiştir (50).

### **Tumor Nekroz Faktör-A (TNF- $\alpha$ )**

Primer proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ , non glikolize bir protein olup, 2 farklı reseptör aracılığıyla etki etmektedir; TNF reseptör 1 ve 2 (51-52). Başlıca monosit ve makrofajlardan olmakla birlikte bağışıklık sisteminin diğer elemanlarından da salınabilmektedir. Biyolojik aktivitesi IL-1 ile hemen hemen aynıdır, bu nedenle TNF- $\alpha$  da aterosklerozda rol oynamaktadır. AMI sonrası TNF- $\alpha$  düzeylerinde ve TNF reseptör sayısında artış olduğu saptanmıştır (53).

### **İnterlökin-6 (IL-6)**

IL-6, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, lenfosit ve makrofajlardan salınan, sekonder multifonksiyonel proinflamatuvar bir sitokindir. Akut faz reaktanlarının majör uyarıcısıdır. IL-6'nın kendisi prokoagülan özellikte olup, trombositleri direkt olarak aktive edebilmektedir. Aynı zamanda düz kas hücreleri için mitojenik aktiviteye sahiptir (54-58). İnsan aterosklerotik plaklarında yüksek oranlarda IL-6 olduğu tespit edilmiştir (59). Büyük kesitsel bir çalışmada EKG anormalliklerinin yüksek IL-6 düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (60). Gelecekteki kalp hastalıklarını öngörmede prediktif değere sahip olduğu ve UAP'lı hastalarda stabil hastalara göre düzeylerinin artmış olduğu da yine çalışmalarla ortaya konmuştur (61-62). UAP'lı hastalarda artmış IL-6 düzeylerinin kötü prognoz göstergesi olduğu da yine çalışmalarla gösterilmiştir (27,63).

### **Kemoatraktan Sitokinler (Kemokinler)**

Lökosit ve çeşitli hücrelerin migrasyonuna, büyümesine ve aktivasyonuna aracılık eden polipeptid yapıda moleküllerdir. Başlıcaları monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve IL-8'dir. MCP-1 makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinden salınmaktadır, IL-8 ise başlıca makrofajlardan salınmaktadır (64-68). Her ikisi de monosit ve aktive T hücrelerinin lezyon bölgesine göçüne ve makrofajların endotele adezyonuna aracılık etmektedir. IL-8 aynı zamanda anjiyojenik bir faktör olup, vasküler düz kas hücre proliferasyonuna ve migrasyonuna aracılık etmektedir. Her ikisi de aterogenezde majör rol oynamaktadır. MCP-1 eksikliğinde ateroskleroz oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (69).

### **Adezyon Molekülleri**

Sirkulasyondaki lökositlerin endotele yapışması ve onların subendotelial aralığa göçü aterosklerozun en erken evresinde meydana gelir. Bu durumun meydana gelmesi için hücre adezyon moleküllerinin damar endotelial yüzeyinde eksprese olmaları gerekmektedir (70,71). Membrana bağlı vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1), intrasellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1), endotelial lökosit adezyon molekül-1 (ELAM-1) ve E-selektin endotel hücreleri, düz kas ve doku makrofajları tarafından eksprese olurlar

(72). Bu adezyon molekülleri monosit ve lenfositlerin subendotelyal göçü ve endotele sıkı yapışmasında önemli rol oynarlar. Artan ICAM, VCAM, E-selektin sağlıklı ve stabil anjinal hastalarda meydana gelebilecek akut koroner olay riskinin arttığını gösterir. Aynı zamanda bu moleküllerin artışı aterosklerotik kalp hastalığında kötü prognozu gösterir (73,74). Deneysel çalışmalar ICAM-1 eksikliğinde aterosklerotik plak gelişiminin azaldığını göstermektedir (75).

### **Serum Amiloid A (SAA)**

Majör akut faz reaktanlarından birisidir. Proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla karaciğerden sentezi uyarılır. Sentezlendikten sonra hemen HDL'ye bağlanarak kolesterol transportunda değişikliklere yol açar (76,77). HDL'nin doku yıkımına bağlı artmış kolesterol birikimi olan bölgelere yönlendirilmesine aracılık eder (78). Düz kas hücrelerinden kollajenaz sentezini uyararak plak remodelingi üzerine etki yapar (79). Aynı zamanda LDL oksidasyonunu arttırıcı ve inflamatuvar hücre migrasyonunu indükleyici etkileri de bulunmaktadır (80). SAA'nın AKS'larda arttığı ve bu artışın kötü prognozla birlikte olduğu gösterilmiştir (26).

### **Fibrinojen**

Karaciğer tarafından sentezlenen glikoprotein yapıda bir akut faz reaktanı olup, hemostaz, kan viskozite artışı, lökosit adezyonu ve düz kas hücre proliferasyonunda rol alır. Serum düzeyi KAH'ın yanı sıra pek çok KAH risk faktörü varlığıyla da ilişkilidir; yaş, sigara, LDL, fiziksel aktivite, kan basıncı (81). Hem akut hem de kronik iskemik koroner olaylarda serum düzeyi artmaktadır (82).

### **C REAKTİF PROTEİN (CRP)**

Çalışmalarda en çok kullanılan ve ateroskleroz patogenezinde hakkında en çok kanıta dayalı tıp verisi bulunan inflamatuvar belirteçtir. Bağışıklık sistemi proteinleri içinde pentraksin ailesine üyedir. 23kD ağırlığında 5 alt ünitelerden oluşmaktadır. CRP'nin serum düzeyleri herhangi bir uyaran varlığında hızla yükselir (6 saat içinde), maksimum düzeyine 48 saat içinde ulaşır, stabilizasyon sağlandıktan sonra hızla düşer. Plazma yarılanma ömrü 19 saattir. Herhangi bir akut hastalık sürecinde serum düzeyi bazalin 1000 katı kadar artabilir. Birçok inflamatuvar belirteçin aksine uzun yarılanma süresinin olması, uzun süre saklanabilme özelliği, diüurnal ve mevsimsel değişkenliğinin olmaması, yaşa ve cinsiyete bağımlı olmaması gibi özellikleri nedeniyle klinikte en çok kullanılan inflamatuvar belirteçtir (83,84).

### 1-hs CRP ve Kardiovasküler Risk

Bir çok toplum tabanlı çalışma, bazal CRP düzeylerinin, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiovasküler olayları predikte etmekteki yerini ortaya koymuştur. Bugüne dek yapılan bu çalışmalar sonucunda CRP'nin MI, KAH, inme, periferik arter hastalığı (PAH) ve ani ölüm gibi pek çok kardiovasküler olayı öngördürücü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalara dayanarak American Heart Association and Centers for Disease Control and Prevention, Framingham risk skoru %10-20 arasında olan bireylerde CRP'nin KAH için risk belirteci olarak kullanılmasını önermiştir. Bu öneriye göre CRP düzeyleri <1mg/l olanlar düşük riskli, 1.0-3.0mg/L olanlar orta riskli ve 3-10mg/L olanlar KAH için yüksek riskli bireyler olarak kabul edilmiştir. Bu risk değerlendirmesine göre en az 1 ay arayla yapılan 2 ölçüm aynı kategoride yer alıyorsa bunun güvenilir bir kriter olarak kullanılabileceği söylenmektedir. >10mg/L CRP değerlerinin kardiovasküler riski öngörmeye güvenilir olmadığı ve bunların dışlanması gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenle kardiovasküler risk belirteci olarak kullanılırken hs CRP ölçümünün yapılması ve hastanın en az 2 hafta süre içerisinde herhangi bir akut inflamatuvar durum geçirmemiş olması şartı öne sürülmüştür (85).

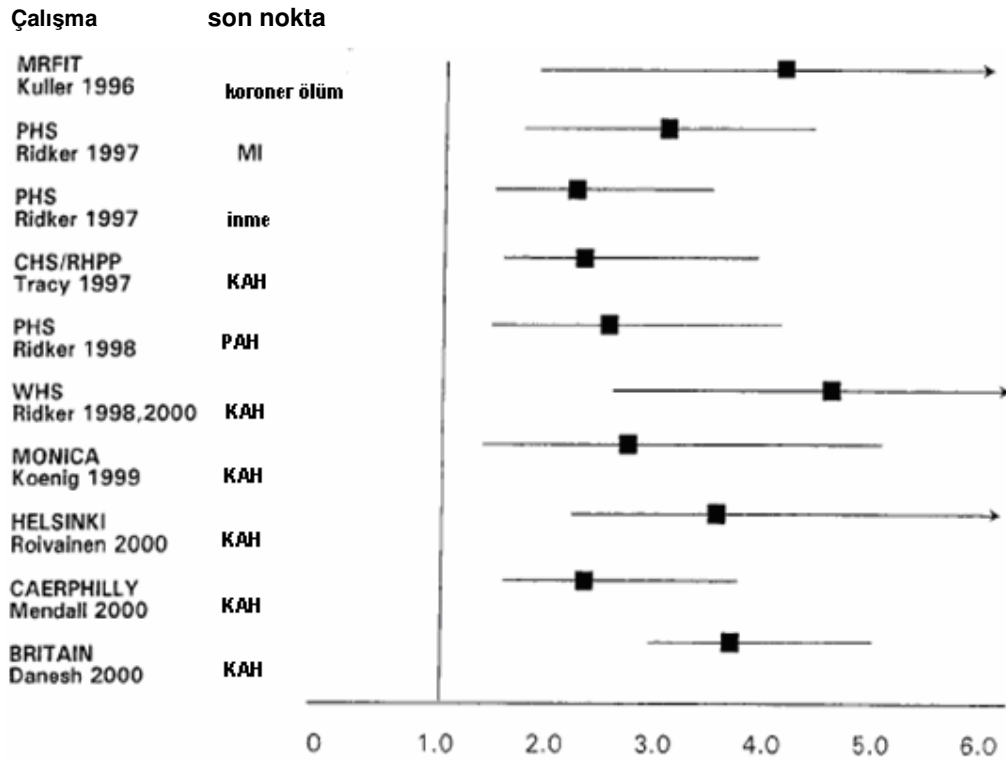
**Tablo- 2 hsCRP ve kardiyovasküler risk**

Framingham risk skoru (%10-20)	Risk
<1.0mg/L	Düşük
1.0-3.0mg/L	Orta
>3.0mg/L	Yüksek

ECAT Angina Pectoris Study Group tarafından, 2121 kararlı ve kararsız anjinali hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hs CRP'deki her bir standart deviasyon artış nonfatal MI ve ani kardiyak ölüme %45'lik rölaf risk artışına sebep olmuştur (86). CARE çalışmasında MI geçiren hastalardan hs CRP düzeyleri en yüksek dilimde olanların, 5 yıllık izlemde başka bir koroner olay geçirme riski %80 daha fazla bulunmuştur (87). Bu çalışmalar neticesinde hs CRP'nin hastaların risk stratifikasyonunda kullanılabilceği gündeme gelmiştir.

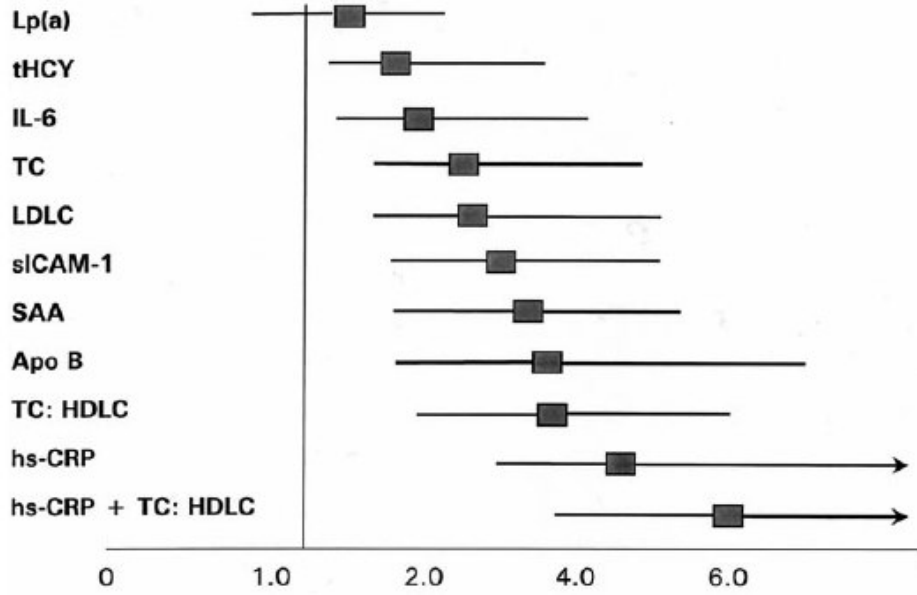
Belki de bunlardan daha önemli olarak, sağlıklı bireylerde yüksek hs CRP düzeylerinin ilk MI ve inmeyi predikte ettirmesidir. Bugüne kadar yapılan 10 prospektif çalışma göstermiştir ki sağlıklı kadın ve erkeklerde, hs CRP gelecekteki ilk MI, inme ve semptomatik PAH'ın kuvvetli bir öngördürücüsüdür. Multiple Risk Factors Intervention

Tiral (MRFIT) çalışması,17 yıllık izlemde CRP düzeyleri ile KAH mortalitesi arasında erkeklerde direkt bir ilişki olduğunu göstermiştir (88). Ancak bu ilişki sadece sigara içenlerde anlamlılık boyutunda bulunmuştur. Physicians' Health Study'de ise (PHS) yine sağlıklı erkeklerde benzer bir ilişki bulunmuş ancak bu ilişki hem sigara içen hem de içmeyenlerde sabit olarak saptanmıştır (89). The European MONICA Augsburg çalışması, hs CRP'deki bir standart deviasyon artışın koroner riski %50 arttırdığını ve en yüksek hs CRP dilimindeki hastaların gelecekte koroner bir olay geçirme riskinin 2.6 kat fazla olduğunu göstermiştir (6). Yine Helsinki Heart Study'e göre hs CRP'si en yüksek dilimde olanlar MI ve kardiyak ölüm açısından 3 kat riskli bulunmuştur. Women's Health Study (WHS), hs CRP'nin bayanlarda da gelecek kardiyovasküler olaylar için kuvvetli bir prediktör olduğunu göstermiştir. Hatta hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara ve aile öyküsü gibi hiçbir risk faktörü olmayan grupta da hs CRP yine koroner olaylarla ilişkili bulunmuştur (90,7). Bu çalışmadaki hs CRP değerleri daha önce erkeklerde yapılan çalışmalardaki değerlerden daha yüksek bulunmuştur. CRP'nin cinsiyet ile ilişkili olmadığı daha önceki çalışmalarla kanıtlandığı için bu yükseklik hormon replasman tedavisine bağlanmıştır.



Şekil-1: Sağlıklı kadın ve erkeklerde hsCRP-kardiyak olay riskinin değerlendirildiği prospektif çalışmalar

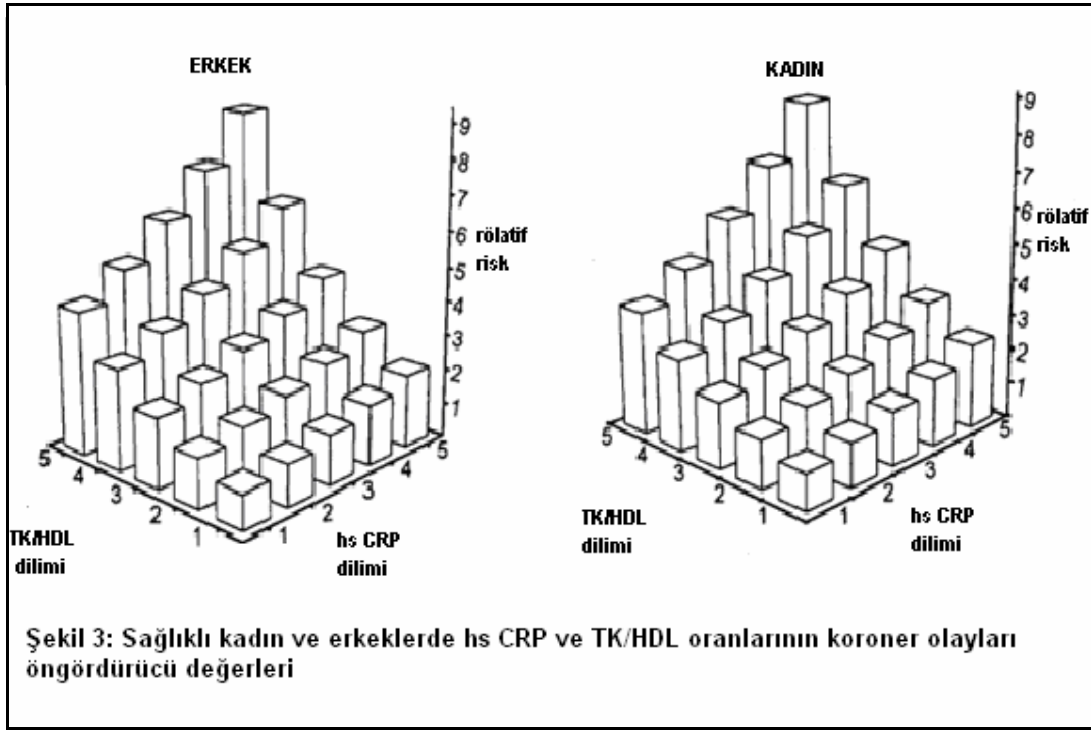
PHS ve WHS verileri göstermiştir ki hs CRP'nin prediktif değeri, tüm geleneksel biyokimyasal belirteçlerden (Total kolesterol, HDL, LDL, lipoprotein a, homosistein, apolipoprotein) daha güçlüdür (90,91). Yine WHS'de CRP, diğer inflamatuvar belirteçlere göre tek başına en güçlü prediktör olarak saptanmıştır. LDL-K daha az güçlü bulunmuştur. Diğer risk faktörleri (obesite, hipertansiyon, diyabet, aile öyküsü) gözönüne alınarak yapılan çok değişkenli analizde, sadece hsCRP ve TK/HDL-K oranı bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur.



**Şekil 2: WHS'de sağlıklı kadınlarda kardiyak olayları öngörmeye risk faktörlerinin RR değerleri**

Lipid parametreleri ile birlikte kullanıldığında hs CRP'nin prediktif değeri daha da artmaktadır. Erkeklerde hs CRP ve TK/HDL-K'e göre en yüksek dilimde olanlar, en düşükte olanlara göre 9 kat artmış koroner olay riskine sahip bulunmuştur (91). Aynı risk artışı bayanlarda 8 kat olarak saptanmıştır. Tüm bu analizler sonucunda lipid parametreleri ile birleştirilmiş prediktif modeller tek başına hs CRP'ye göre daha üstün bulunmuştur (90)





PHS ve WHS verilerine göre relatif risk bayanlar ve erkeklerde benzer bulunduğu için her iki cinsiyet için ortak bir risk algoritması önerilmektedir.

**Tablo 3: Gelecekteki koroner olayları öngörmeye hsCRP ve TK/HDL-K değerlerinin RR oranları**

TK/HDL dilimi	Erkek	Kadın	Hs CRP dilimi mg/L				
			1 (<0.7)	2 (0.7-1.1)	3 (1.2-1.9)	4 (2.0-3.8)	5 (3.9-15.0)
1	<3.4	<3.4	1	1.2	1.4	1.7	2.2
2	3.4-4.0	3.4-4.1	1.4	1.7	2.1	2.5	3
3	4.1-4.7	4.2-4.7	2	2.5	2.9	3.5	4.2
4	4.8-5.5	4.8-5.8	2.9	3.5	4.2	5.1	6
5	>5.5	>5.8	4.2	5	6	7.2	8.7

### 2-hs CRP Risk Prediktörü Olmanın Ötesinde Aterogenezin Bir Mediatörü müdür?

Son zamanlarda yapılan çeşitli in vivo çalışmalar CRP'nin aterogenezdeki mediatör rolünü ortaya koymuştur. Aterosklerotik lezyonlarda CRP mRNA'nın arttığı gösterilmiştir (92).

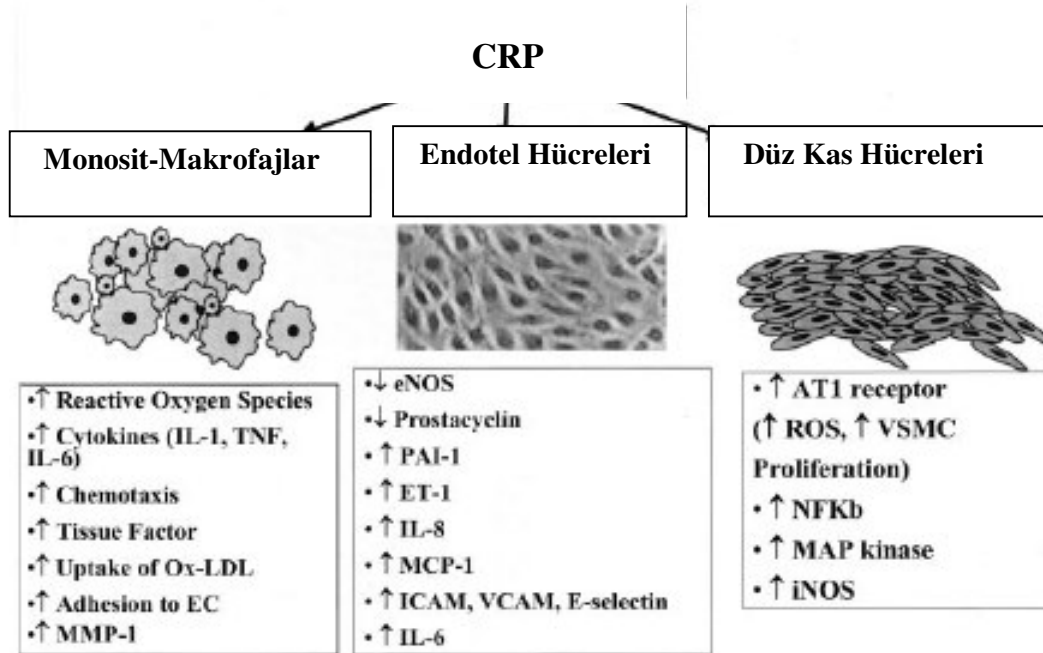
CRP endotelial hücrelerde nitrik oxide sentetaz (eNOS) enziminin mRNA düzeyinde stabilitesini bozarak salınımını azaltır. Böylece nitrik oxid (NO) miktarını

azaltarak endotelial disfonksiyona neden olur (93). Aynı zamanda CRP yine endotelial hücrelerde güçlü bir vazodilatör, trombosit agregasyon inhibitörü ve düz kas hücre proliferasyonu inhibitörü olan prostosiklin üretimini de azaltmaktadır (94,95). CRP'nin endotelial hücrelerdeki diğer bir etkisi de PAI-1 sentezini arttırmasıdır (96). Böylece CRP prokoagulan bir etkiye de sahip olmaktadır. Venöz endotelde CRP'nin endotelin-1 salınımını arttırdığı gösterilmiştir (97). IL-8 ve adezyon moleküllerinin endotelial hücrelerden salınımını arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (98).

Monosit ve makrofaj düzeyinde de CRP çeşitli yollarla aterogenetik süreçte rol oynamaktadır. Makrofajlar tarafından CRP'nin internalizasyonu ve degradasyonu ile birlikte reaktif O<sub>2</sub> bileşenleri açığa çıkmaktadır (99). İnsan monositlerinin CRP ile inkübasyonu sonrasında ortamdaki IL-1, IL-6 ve TNF gibi inflamatuvar mediatörlerin arttığı gösterilmiştir (100). CRP, okside LDL'nin makrofajlar tarafından fagositozunu arttırmaktadır (101). Yine CRP monosit ve makrofajlardan MMP-1 salınımını arttırmaktadır (102).

CRP düz kas hücre düzeyinde de anjiotensin tip 1 reseptörü ekspresyonunu arttırmak yoluyla düz kas hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu arttırmaktadır (103).

Özetle, CRP, endotel hücreleri, monosit-makrofajlar ve düz kas hücreleri düzeyindeki çeşitli etkileriyle aterotrombozda mediatör rol oynamaktadır.



**Resim 3: CRP'nin inflamasyondaki mediatör rolü**

### 3-hs CRP ve Akut Koroner Sendromlar

Her yıl ABD’de 1.4 milyon kişi ST elevasyonu olmayan AKS nedeniyle hospitalize edilmektedir. CKMB ve troponin gibi kardiyak nekroz belirteçleri bu hastalarda çok değerli tanı araçları olmalarının yanı sıra risk sınıflamasında da rutin olarak kullanılmaktadırlar. Ancak kardiyak nekrozun oldukça spesifik bir belirteçi olan troponin dahi AKS’larda kısmen düşük sensitiviteye sahiptir; UAP’lı hastaların sadece %22-%50’de troponin T ya da I pozitif olarak saptanmaktadır (83). Ancak hassas plağa sahip troponin negatif AKS’lu pek çok hasta gelecekteki iskemik olaylar için yüksek riske sahiptirler. Mesela CAPTURE çalışmasında troponin negatif hastaların 6 aylık ölüm ve non fatal MI riski %8.4 olarak bulunmuştur( 104). Bu nedenle kardiyak nekroz belirteçlerine ilaveten risk sınıflamasında yeni parametrelerin kullanılması gerekliliği gündeme gelmiştir. Bu noktada pek çok inflamatuvar belirteçin AKS’lardaki prognostik değeri araştırma konusu olmuştur. hs CRP bunlardan en yaygın kullanılanıdır.

CRP’nin UAP’lı hastalardaki prognostik değeri ilk kez Liuzzo ve arkadaşlarının 32 hasta üzerinde yaptığı çalışma ile ortaya konmuştur. Ciddi kararsız anjinası olan ancak miyokardial nekrozu olmayan bu hastalarda, hastaneye başvuru sırasında ölçülen hs CRP’nin >3mg/L olması artmış hastane içi rekürren anjina, koroner revaskülarizasyon, MI ve kardiovasküler ölüm ile ilişkili bulunmuştur (26). Ferreiros ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başvuru değerlerinden çok taburculuk sırasında ölçülen hs CRP değerlerinin 90 günlük klinik sonuçları öngörmeye daha değerli olduğu ortaya konmuştur (105). Biasucci ve arkadaşları ise, taburculuk sırasında >3mg/L hs CRP’nin başvuru sırasındaki >3mg/L hsCRP’ye göre 1 yıllık takipte yeni iskemik olayları öngörmedeki üstünlüğünü saptamışlardır (27).

ST elevasyonsuz AKS’lardaki CRP artışında en önemli nokta, bu artışın kardiyak nekroza ikincil mi yoksa kardiyak nekrozdan bağımsız mı olduğudur. Liuzzo ve arkadaşları bu soruya yanıt verebilmek için troponin düzeyleri <0.1µg/L olan 48 UAP’lı hastanın 96 saatlik seri CRP ölçümlerini yapmışlar ve kontrol grubunda da 20 varyant anjinalı hastayı incelemişlerdir (106). Bu çalışmada başvuru sırasındaki CRP değerleri UAP’lı hastalarda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak daha sonra Benamer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada troponin I artışı ile CRP artışı ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmaya göre troponin artışı olmayan UAP’lı hastalarda seri CRP değerlerinde de artış olmazken, troponin artışı olanlarda CRP değerleri takipte artmıştır (107). Kennon ve arkadaşları da benzer şekilde taburculuk sırasındaki CRP artışının troponin düzeyi ile ilişkili olduğunu ve bunun klinik sonuçlarla korele olduğunu saptamış ancak başvuru sırasında ölçülen CRP

değerinin ne troponin düzeyi ile ne de klinik sonuçlarla ilişkili olmadığını vurgulamışlardır (108).

Daha sonra yapılan büyük çalışmalarda da CRP'nin troponin değerlerinden bağımsız olarak AKS'lu hastalarda prognostik değere sahip olup olmadığı araştırılmıştır. TIMI 11B alt çalışmasında Morrow ve arkadaşları, hızlı troponin testi kullanılarak yapılan değerlendirmeye göre, CRP'nin troponin negatif hastalarda dahi kısa dönemde prognostik değere sahip olduğunu kanıtladılar (109). Ancak bu çalışma 0.2µg/L troponin değerlerini hesaba katmadığı için CRP'nin troponinden bağımsız bir risk prediktörü olduğunu kanıtlamada yeterli görülmemiştir.

7108 ST elevasyonsuz AKS hasta üzerinde yapılan 30 gün takip süreli GUSTO 4 çalışmasında CRP artışları troponin artışları ile paralel bulunmuştur. Ancak hem troponin hem de CRP 30 günlük mortalite üzerinde bağımsız birer prediktör olarak saptanmıştır. İlk 30 günde MI'ı öngörmeye ise troponin anlamlı bulunurken, CRP anlamlı bulunmamıştır (110).

ST elevasyonsuz AKS'lu hastalarda CRP'nin kısa ve uzun dönemdeki prognostik değerini araştıran büyük ölçekli çalışmaların hepsi (GUSTO 4, CAPTURE, FRISC) CRP'nin mortaliteyi öngörmedeki yerini doğrulamıştır. Ancak ölüm ve MI kombine son nokta olarak alındığında CAPTURE çalışması dışında hiçbir çalışmada CRP anlamlı bir prediktif değere sahip bulunmamıştır (110-112).

**Tablo 4: ST elevasyonsuz AKS'lu hastalarda CRP'nin prognostik öneminin değerlendirildiği büyük çalışmalar**

Çalışma	hasta sayısı	izlem süresi	CRP cut-off	ölüm için OR	ölüm ve MI için OR
Toss et al. (32), FRISC	965	5 months	>10	3.46 (1.51-7.92)	1.35 (0.92-1.98)
Lindahl et al. (33), FRISC	917	37 months	>10	2.6 (1.5-4.5)	ND
Heeschen et al. (34), CAPTURE	447	6 months	>10	ND	1.97 (1.21-3.59)*
Mueller et al. (35)	1,042	20 months	>10	4.1 (2.3-7.2)†	ND
James et al. (28), GUSTO IV	7,108	30 days	CRP quartiles	1.19 (1.05-1.35)	1.07 (0.87-1.31)
James et al. (36), GUSTO IV	6,809	1 yr	>10	1.5 (1.15-2.0)	ND

Çalışmalar, troponinin kısa dönem prognozu öngörmeye CRP'den üstün olduğunu ortaya koymaktadır. Çünkü troponin yüksekliği çoğunlukla kompleks trombotik bir lezyon varlığında oluşmaktadır, bu nedenle erken dönem rekürrensler için yüksek risk ifade etmektedir. CRP yüksekliği ise daha çok altta yatan destabilize edici uyaran varlığını gösterdiği için uzun dönemdeki prognozu göstermede daha etkili kabul edilmektedir (113).

## **CD40-CD40L**

Daha önceleri sadece T ve B lenfositleri arasında olduğu düşünölen CD40 ve CD40L etkileşiminin, oto immün ve kronik inflamatuvar hastalıklardaki rolü her geçen gün daha iyi anlaşölmaktadır. CD40 ve CD40L etkileşmi günümüzde bilinmektedir ki sadece T ve B lenfositleri arasında değil bağışıklık sistemindeki hemen hemen tüm hücreler arasında olmaktadır. Bu nedenle CD40-CD40L sisteminin inflamatuvar süreçlerde anahtar rol oynadığı düşünölmektedir. Bu gelişmeler ateroskleroz patofizyolojisinde de dikkatleri bu ikili üzerine çekmiştir. Günümüzde aterosklerozun tüm evrelerinde; (aterogenezin başlangıcı, aterom plağının gelişimi, akut komplikasyonların oluşması ), CD40-CD40L sisteminin çok önemli rol oynadığı bilinmektedir.

CD40 TNF reseptör ailesinden 50kD ağırlığında bir membran proteinidir. Önceleri sadece B lenfositlerinde bulunduğı düşünölmürken, günümüzde monosit ve makrofajlarda, epitelyal hücrelerde, endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde de bulunduğı bilinmektedir (114).

CD40L ise yine TNF ailesinin bir üyesi olup, 39kD ağırlığındadır. Önceleri sadece T lenfositlerinden salındığı düşünölen CD40L'ın artık monositler, makrofajlar, epitelyal ve endotelyal hücreler, düz kas hücreleri ve trombositlerden de salındığı bilinmektedir. Dolaşımda serbest halde yada hücre zarına bağlı halde bulunur (115).Günümüzde dolaşımdaki CD40L'ın %90'ından fazlasının aktive olmuş trombositlerden salındığı bilinmektedir (115).

CD40-CD40L etkileşimi ile inflamatuvar ve trombotik süreçler çeşitli yollarla aktive olmaktadır. CD40-CD40L etkileşimi sonucunda adezyon molekülleri, sitokinler, kemoatraktan moleküller, metalloproteinaz ve doku faktörü salınımı artmaktadır (114). İnflamatuvar ve trombotik kaskadlar arasındaki bu bağlayıcı ve anahtar rolü nedeniyle CD40-CD40L etkileşimi ateroskleroz gelişimi ve akut trombotik komplikasyonlarında odak noktası haline gelmiştir.

**Tablo:5 : CD40 / CD40L Etkileşimi ile Düzenlenen Aterom İlişkili Fonksiyonlar**

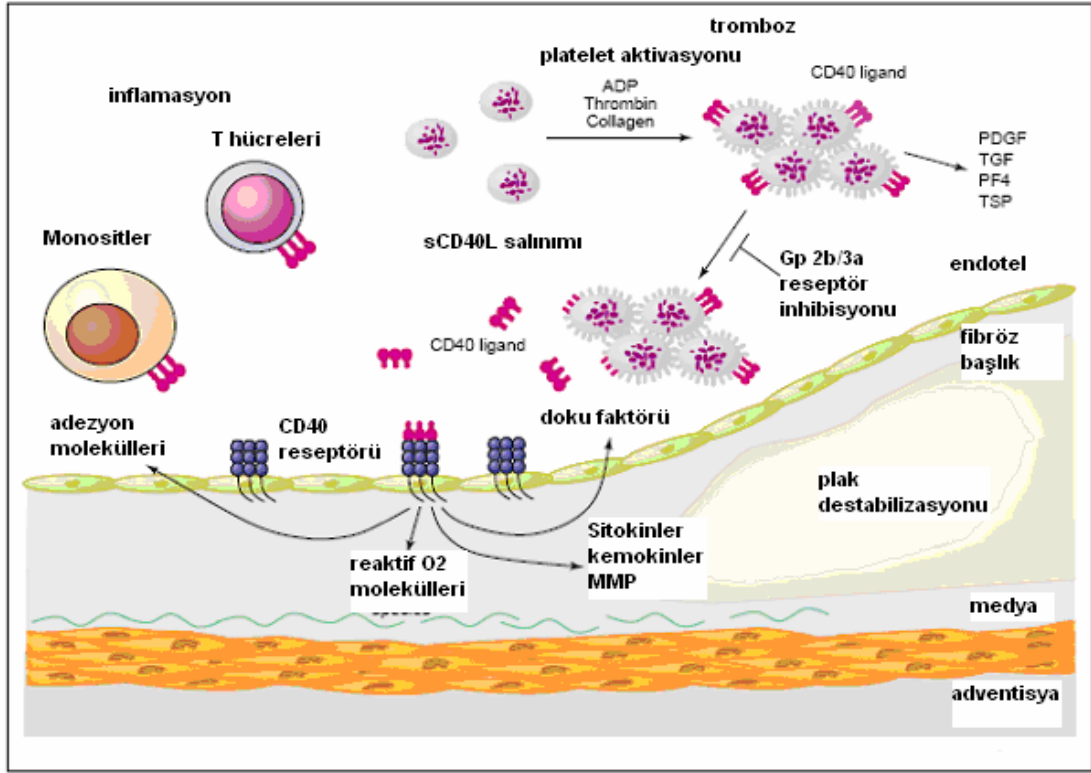
Adhezyon molekülleri	Kemokinler	Sitokinler	Büyüme Faktörleri	Metalloproteinazlar	Koagülasyon
↑ LFA-1 ↑ ICAM-1 ↑ VKAM-1 ↑ E-selektin ↑ P-selektin	↑ IL-8 ↑ MCP-1	↑ IL-1 $\alpha$ / $\beta$ ↑ IL-2 ↓ IL-4 ↑ IL-5 ↑ IL-6 ↑ IL-10 ↑ IL-12 ↑ IL-15 ↑ IL-18 ↑ TNF- $\alpha$ / $\beta$ ↑ IFN- $\gamma$	↑ VEBF ↑ FBF ↑ M-CSF ↑ GM-CSF ↓ TBF- $\beta$	↑ MMP-1 ↑ MMP-2 ↑ MMP-3 ↑ MMP-7 ↑ MMP-8 ↑ MMP-9 ↑ MMP-10 ↑ MMP-11 ↑ MMP-12 ↑ MMP-13	↑ Doku Faktörü ↓ Trombomodulin

### CD40-CD40L Sistemi ve Ateroskleroz

İnsan aterosklerotik plaklarında CD40 ve CD40L varlığı immunohistokimyasal yollarla gösterilmiştir (116.) İn vitro ve in vivo yapılan araştırmalarda insan vasküler endoteli, düz kas hücreleri ve mononükleer fagositler üzerindeki reseptörlerine CD40 ligandı bağlanması ile proaterojenik etkiler oluştuğu saptanmıştır (114,117,118 ).Aterom plağı içindeki CD40/CD40L sisteminin tetikleyicisi kesin bilinmemekle birlikte yeni bilgiler ışığında ox LDL'nin bu rolü oynadığı düşünülmektedir (119). CD40 ve CD40L'ın en yoğun olarak görüldüğü aterosklerotik lezyonlar hassas plaklar ve de rüptüre olmuş plaklardır (120). Aterosklerozun başlangıç lezyonu olan yağlı çizgilenmede az miktarda CD40-CD40L bulunurken, ilerlemiş lezyonlarda ve özellikle yırtılma olasılığı yüksek olan shear stres altındaki bölgelerde yüksek miktarlarda bulunmuştur (121). CD40-CD40L ekileşimi daha önce de değinildiği üzere plak yırtılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu ekileşim sonucunda MMP ve doku faktörü salınımı artmakta ve sonuç olarak plak yırtılması ve trombüs oluşumu indüklenmektedir (121).

Prospektif olarak yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde yüksek sCD40L düzeyleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili saptanmıştır (122). Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan yeni bir çalışmada ise yüksek sCD40L düzeyleri, yüksek ölüm veya ölümcül olmayan miyokardiyal infarktüs riskini göstermektedir (123). Klinik olarak önemli bir nokta ise yapılan çalışmalarda CD40 reseptör/ligand etkileşiminin önlenmesi

durumunda insanlardaki plak kompozisyonunda düz kas hücreleri ve fibriler kollajenin artması ve lipid birikimi ile makrofaj göçünün azalması ve bu etkiler ile yırtılma riski daha az olan stabil bir plak yapısının oluşmasıydı (124,125). Bu nedenle ateroskleroz ve trombotik komplikasyonların önlenmesinde CD40-CD40L sisteminin inhibe edilmesi önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir.



Resim 4: AKS'larda sCD40L'in patofizyolojik rolü: Plak yırtılması ile açığa çıkan kollajen, trombin ve ADP, trombosit aktivasyonuna yol açmakta, bunun sonucunda da aktive trombositlerden ve diğer bazı hücrelerden sCD40L salınımı ve endotel hücrelerinin yüzeyinde de CD40 ekspresyonu artmaktadır. sCD40L-CD40 etkileşimi sonucunda ve direkt sCD40L etkisiyle çeşitli inflamatuvar ve protrombotik mediatör salınmaktadır. Current Opinion in Pharmacology 2004, 4:124–131

## PERKÜTAN KORONER GİRİŞİMLER VE İNFLAMASYON

Perkütan koroner girişimler, günümüzde miyokardial iskemi tedavisinde uygulanan en yararlı ve basit tedavi yöntemidir. Fakat bu yöntemin en önemli limitasyonu geç dönemde %30-50 oranında görülen restenozdur. Restenoz gelişiminin kişiden kişiye çok büyük varyasyon göstermesi, kişilerin perkütan girişimler sırasında oluşan endotel hasarına verdiği inflamatuvar yanıtın derecesindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu noktada da kişinin işlem öncesinde lokal ve sistemik olarak mevcut olan inflamasyon

derecesindeki ve işlem sonrasında hasara karşı gelişen inflamasyon artışıdaki farklılıklar belirleyici rol oynamaktadır.

Arter duvarının balon ile dilatasyonu deendotelizasyona sebep olmakta, bunun sonucunda da hasarlanan bölgede trombosit ve fibrin birikimi olmaktadır (126). Aktive olmuş trombositlerden salınan CD40L aracılığıyla adezyon molekülleri salınmakta ve hasar olan bölgeye lökosit migrasyonu olmaktadır. Aynı zamanda yine CD40L aracılığıyla salınan büyüme faktörleri fibroblast proliferasyonuna yol açmakta ve fibroblastlar girişimden 3-14 gün sonra miyofibroblastlara dönüşmektedir (127). Miyofibroblastların proliferasyonu ile neointimal hiperplazi oluşmakta ve klinik olarak restenoz oluşmaktadır.

Yapılan bir çalışmada stent stratlarının inflamatuvar hücrelerce penetrasyon derecesi ile neointimal kalınlık arasında bir ilişki saptanmıştır. Neointimadaki inflamatuvar hücre içeriği restenoz olan segmentlerde 2.4 kat daha fazla saptanmıştır (128). PKG sonrası atarektomi örneklerinde restenotik lezyonlarda MCP-1 seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (129). Başka bir çalışmada ise yine atarektomi örneklerinde restenotik lezyonlarda makrofaj sayısının artmış olduğu gözlenmiştir (130). Bu sonuçlar makrofaj aktivitesinin lokal olarak artmasının intimal hiperplazi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

PKG sonrası prognozda inflamasyonun rolünün değerlendirildiği pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar başlıca 2 grupta toplanabilir; 1-PKG sonrası inflamatuvar yanıtın derecesi ile prognoz ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar 2-PKG öncesi inflamatuvar statünün derecesi ile PKG sonrası prognoz ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar

### **1-PKG Sonrasındaki İnflamasyon Aktivasyonunun Prognostik Değeri**

PKG'in lokal ve sistemik inflamasyonu tetiklediği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada anjioplastiden 15 dak sonra koroner sinüsten alınan kan örneklerinde nötrofil ve monositler üzerinde adezyon molekül ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (131). Stent implantasyonu sonrasında serum CRP düzeylerinde artış olduğu yapılan pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (132-134). Bu inflamatuvar yanıtın derecesi ile restenoz arasındaki ilişki pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Geç lümen kaybının PKG sonrası koroner sinüs kanında artmış IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (135). Bir diğer çalışmada restenoz olanlarda PKG sonrasındaki CRP artışının daha fazla ve daha uzun süreli olduğu saptanmıştır (136). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada stent implantasyonu sonrası periferik kanda ölçülen monosit sayısı ile 6 aylık izlemde instent neointimal hacim arasındaki pozitif korelasyon ortaya konmuştur (137). Ancak beyaz küre sayısı ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.



**Tablo 6: PKG sonrası inflamasyon düzeyinin, restenoz ve kardiyovasküler olaylarla ilişkisinin ortaya konulduğu çalışmalar**

çalışma	örnekleme	ajan	izlem	sonuçlar
<b>Pietersma ve ark; 139</b>	Per.kan	IL-1, IL-6, Lpa CRP,Fibrinojen	Anjiografik(6ay) 32 hst, MACE: 6 hst	Luminal daralma,IL-1 ve CD66 ile ilişkili
<b>Gattsauer-Wolf ve ark;134</b>	Per.kan	CRP	Anjiografik (6ay) 40 hst, MACE:11 hst	CRP ve restenoz ilişkili
<b>Hakimoto ve ark ;138</b>	Per.kan	MCP-1	Anjiografik (3 ay) 70 hst,MACE:27 hst	MCP-1 ve restenoz ilişkili
<b>Gaspardone ve ark; 140</b>	Per.kan	CRP	Klinik (12 ay) 76 hst,MACE:13 hst	CRP ve MACE ilişkili
<b>Schillinger ve ark; 141</b>	Per. Kan	CRP, SAA	IVUS (6 ay) 108 hst,MACE: 18 hst	48.saattteki CRP restenozla ilişkili
<b>Fukuda ve ark; 137</b>	Per.kan	monosit	IVUS (6 ay) 107 hst	İnstant neointimal hacim ve monosit sayısı korele
<b>Hakimoto ve ark; 142</b>	Aterektomi örnekleri	MCP-1 ve makrofajlar	Anjiografik(6ay) 27 hst	Restenotik lezyonda MCP-1 ve makrofaj daha fazla
<b>Moreno ve ark ;143</b>	Aterektomi örnekleri	Makrofaj ve düz kas hücreleri	Anjiografik (6 ay) 30 hst	Restenotik alanlarda makrofaj daha fazla
<b>Farb ve ark; 144</b>	postmortem	Makrofaj,T ve B hücreleri	10 ay 116 örnek	Restenotik lezyonlarda hücre sayısı 2.4 kat fazla

Bu sonuçlar PKG sonrası inflamatuvar cevabın varlığını ve bu inflamatuvar yanıtın derecesinin restenoz risk sınıflamasında kullanılabilirliğini ortaya koymaktadır. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda klinik restenoz son nokta kabul edildiği için anjiografik takibin olmaması çalışmaların kısıtlılıkları olarak gösterilmektedir. Anjiografik olarak restenozun ortaya konduğu 3 çalışmada CRP, lökosit ve MCP-1 seviyeleri ile restenoz arasındaki ilişki ortaya konmuştur (134,137,138).

## **2-PKG Öncesindeki İnflamatuvar Durumun Prognostik Önemi**

PKG ile oluşturulan vasküler hasar aterosklerotik plakta lokal inflamasyonu tetiklemektedir. Ancak stent implantasyonu sırasında aterosklerotik plaktaki inflamatuvar statü tüm hastalarda eşit değildir. İnflamasyonun yoğun olduğu bir plağa uygulanan PKG'in klinik ve anjiyografik sonuçları daha kötü olabilmektedir. Bu hipotez yapılan pek çok çalışmada desteklenmiştir.

Yapılan bir çalışmada UAP'lı ve bazal CRP, SAA ve IL-6 seviyeleri yüksek olan hastalarda anjioplasti sonrası gelişen inflamatuvar yanıtın bazal inflamasyon seviyesi normal olan bireylere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (145). Statin kullanmayan hastalarda işlem öncesi CRP seviyeleri 1 yıllık major kardiyak olayların bağımsız prediktörü olarak belirlenmiştir (146). Leyondaki inflamasyon derecesinin atektomi örneklerinin histolojik incelemesiyle değerlendirildiği bir çalışmada, lezyondaki inflamasyon ile PKG sonrası rekürren UAP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (147). Walter ve arkadaşları işlem öncesi CRP düzeylerinin majör kardiyak olaylar ve anjiyografik restenoz ile ilişkisini ortaya koymuştur (148). Buffon ve arkadaşları ise bazal CRP ve SAA düzeylerinin klinik restenozun bağımsız prediktörleri olduğunu saptamışlardır (149).

Bu çalışmalar göstermektedir ki PKG sırasındaki sistemik ve lokal inflamatuvar durum restenoz gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle klinik uygulamada PKG sonrası risk sınıflaması için PKG sırasında hastanın inflamatuvar durumunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Günümüzdeki kanıtlar göstermektedir ki anstabil kliniği olan ve monosit ve CRP düzeyleri yüksek olan kişiler restenoz için yüksek risklidirler. CD40-CD40L, SAA, IL-6, IL-1 ve fibrinojen gibi diğer inflamatuvar belirteçlerin ölçümü bu konuda ilave bilgi vermektedir. Plak düzeyinde lokal inflamatuvar statü hakkındaki bilgiler şu ana kadar sınırlıdır. Lokal inflamasyonun değerlendirilmesinde koroner termografi yararlı olabilmektedir. Bir çalışmada lokal sıcaklık ile klinik restenoz ilişkili saptanmıştır (150).

**Tablo 7: PKG öncesi inflamasyon düzeyinin, restenoz ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkisinin ortaya konulduğu çalışmalar**

Çalışma	örnekleme	ajan	izlem	sonuçlar
<b>Buffon ve ark ;149</b>	Per. kan	CRP	Klinik (12 ay) 121 hst, MACE:51 hst	CRP ve restenoz ilişkili
<b>Chan ve ark;151</b>	Per kan	CRP	Klinik (12 ay) 937hst MACE:326 hst	CRP ve MACE ilişkili
<b>Patti ve ark;152</b>	Per kan	IL-1 reseptör antagonisti	Klinik (18 ay) 73 hst,MACE:12	IL-1 Ra ve MACE ilişkili
<b>Rahet ve ark ;153</b>	Per kan	CRP, IL-6, Lpa, fibrinojen	Klinik (8ay) 600hst,MACE:54	CRP, LPa ve fibrinojen MACE ile ilişkili
<b>Pietersma ve ark; 154</b>	Per. kan	CD66, IL-1	Anjiyografik (6ay) 32 hst,MACE:6	CD 66 ve IL-1 geç lümen kaybı ile ilişkili
<b>Walter ve ark; 148</b>	Per. kan	CRP	Anjiyografik (6ay) 276hst, MACE:112	CRP ve restenoz ilişkili
<b>Dibra ve ark; 155</b>	Per kan	CRP	Anjiyografik (6 ay) 1152 hst MACE:82	Restenozla ilişkili değil,ölüm ve MI ile ilişkili
<b>Cipollone ve ark; 156</b>	Per kan	CD40L,E-selektin,P-selektin,MCP-1	Anjiyografik( 6 ay) 70 hst	Restenoz ve CD40L ilişkili
<b>Turker ve ark; 157</b>	Per.kan	CD40L ve hsCRP	Anjiyografik (6 ay) 36 hst	Restenoz ve CD40L ilişkili
<b>Stefanads ve ark; 150</b>	Koronar arterler	Lezyonun sıcaklığı	Klinik (18 ay) 86 hst MACE:21	Yüksek sıcaklık ve MACE ilişkili
<b>Meuwissen ve ark; 147</b>	Atarektomi örnekleri	Makrofaj ve T lenfosit	Klinik (12 ay) 110hst MACE:37	UAP ve inflam hücre sayısı korele

## **CLOPIDOGREL**

### **1.Klinik Kardiyolojide Clopidogrel'in Yeri**

Clopidogrel ADP aracılıklı trombosit aktivasyonunu engelleyen bir ajandır.ADP'nin trombositler üzerindeki reseptörlere bağlanmasının geri dönüşümsüz olarak bloke ederek trombosit aktivasyonunu engellemektedir..Klinik kardiyolojide clopidogrel kullanımı başlıca CAPRIE, CURE, PCI-CURE, CREDO, CLARITY, COMMIT ve CHARISMA çalışmaları ile şekillenmiştir.

CAPRIE çalışmasında aterosklerotik vasküler hastalığı olan 19.185 hastaya 325mg aspirin yada 75mg/gün clopidogrel verilmesi karşılaştırılmış ve clopidogrel kolunda iskemik inme, myokard infarktüsü ve vasküler ölüme %8.5'lik risk azalması saptanmıştır (158).

2001 yılında yayımlanan 12562 unstabil anjına yada NSTEMI'lı hasta grubu üzerine yapılan CURE çalışmasında ASA'ya clopidogrel eklenmesi kardiyovasküler ölüm, MI ve inmeyi %20 oranında azaltmıştır. Clopidogrel 300mg yükleme dozunda verilip,75mg/gün idame dozunda en az 1 ay an fazla 12 ay boyunca devam edilmiştir. CURE çoğunlukla invaziv olmayan merkezlerde yapılmıştı, araştırmaya katılan hastaların sadece %23'üne ilk hastaneye yatışları süresince PCI uygulanmıştı. Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları konservativ olarak tedavi edilen NSTEMI hastaları için genellenmişti. Erken invaziv tedavi stratejisinin uygulandığı NSTEMI hastalarında standart tedaviye clopidogrel eklenmesinin etkinliği konusunda yeterli veri sunmamaktadır. Yine bu çalışmada Gp2b3a inhibitörü + ASA + Heparin + Clopidogrel kombine kullanım oranı sadece %10 olduğu için standart tedavi+glikoprotein 2b3a inhibitörüyle birlikte clopidogrel kullanımının güvenirliliği ve etkinliği konusunda net bilgi vermemiştir (159). Daha sonra CURE çalışmasında PCI uygulanan 2658 hasta üzerine yapılan PCI-CURE alt çalışmasında, PCI uygulanan NSTEMI hastalarında da standart tedaviye clopidogrel eklenmesinin faydalı etkileri ortaya konmuştur. PCI öncesi clopidogrel tedavisi %31'lik risk azalması sağlamıştır (160). Ancak bu çalışmada PCI'ya kadar geçen ortalama süre 10 gün idi.Bu nedenle PKG'in daha erken uygulandığı (erken invaziv tedavi uygulanan) hastalarda etkinliği net ortaya konmamıştır.

CREDO çalışmasında, perküten koroner girişim sonrasında uzun dönem aspirin ve clopidogrel kombine tedavisi, tek başına aspirine göre ölüm, myokard infarktüsü ve inmede %27'lik risk azalması sağlamıştır. Bu çalışmada en fazla yarar, Clopidogrel'in işlemten en az 6 saat önce verildiği grupta olmuştur (161).

Yakın dönemde yayınlanan clopidogrel üzerine yapılan büyük çalışmalardan biri olan, CLARITY çalışmasında ST yükseklikli AMI ile başvuran 3491 hastaya aspirin ve fibrinolitik tedaviye ilaveten clopidogrel eklenmesinin 30 günlük ölüm, myokard enfaktüsü ve tekrarlayan girişimleri %36 oranında azalttığı gösterilmiştir (162).

Yine ST yükseklikli Mİ hastalarında yapılan ve 45852 hastayı kapsayan COMMIT çalışmasının Clopidogrel kolunda, 1 aylık takip sonunda, Clopidogrel primer son noktalarda %9, tek başına ölümden ise %7 anlamlı risk azalması sağlamıştır (163).

Son olarak Mart 2006'da NEJM'de yayınlanan CHARISMA çalışmasında, 15603 stabil kardiyovasküler hastalığı ya da yüksek risk faktörleri olan hasta grubunda 28 aylık takipte primer son noktalarda clopidogrel ve plasebo arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak doküman kardiyovasküler hastalığı olan grup ayrı olarak ele alındığında bu grupta anlamlı risk azalması gözlenmiştir (164).

Clopidogrel'in klinik uygulamadaki yerini belirleyen bu önemli çalışmaların yanı sıra, clopidogrel'in etkin antitrombotik etkinliğini sağlayan doz belirleme çalışmaları yapılmıştır. Her ne kadar clopidogrel'in antitrombotik etkinliği tek doz oral alımdan sonra saatler içerisinde başlasa da kararlı etkinliğe ancak 3-7 günlük tedavi sonrasında ulaşabilmektedir. 300mg yükleme dozunda maksimal antitrombotik etkinliğe ancak 24-48 saat sonra ulaşabilmektedir. 600mg yükleme dozu ile ise 2 saat içerisinde maksimum antitrombotik etkinlik sağlandığı kanıtlanmıştır. İki yüz elli beş stabil KAH yada AKS'lu hasta üzerinde yapılan ARMYDA 2 çalışmasında PKG öncesi 300mg ile 600mg yükleme dozu karşılaştırılmış ve yüksek doz ile 30 gün sonunda primer son noktalarda anlamlı risk azalması sağlanmıştır (165).

Tüm bu veriler ışığında Clopidogrel'in günümüzde ST yüksekliği olmayan akut koroner sendromlu hastalarda, yüksek riskli aterosklerotik hastalığı olanlarda ve perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda aspirine ilaveten rutin olarak kullanılması önerilmektedir.

Son yıllarda ateroskleroz ve inflamasyon ilişkisinin ortaya konması ve ateroskleroz ve akut koroner sendromları önlemede antiinflamatuvar tedavi stratejilerinin geliştirilmeye çalışılması doğrultusunda clopidogrel'in antitrombotik etkinliğinin yanı sıra antiinflamatuvar etkinliği de sorgulanmıştır.

## **2.Clopidogrel'in Antiinflamatuvar Etkinliği**

1998'de NATURE dergisinde yayınlanan makalede dolaşımdaki CD40 ligandın %90'ından fazlasının aktive trombositlerden salındığının ortaya konması ile, trombosit inhibisyonu ile antiagregasyonun ötesinde antiinflamasyon da sağlanabileceği fikri doğmuştur (115). Bu yönde yapılan ilk çalışmada, 7 gün süreyle sağlıklı bireylere 75mg/gün dozunda clopidogrel verilmiş ve ADP ile indüklenmiş trombositlerden CD40 ligand salınımı incelenmiştir. Sonuçta Clopidogrel verilen grupta CD40 ligand düzeylerinde anlamlı olarak azalma saptanırken, aspirin verilen grupta azalma gösterilememiştir (166). Klinik uygulamada clopidogrel'in antiinflamatuvar etkinliğini gösteren ilk çalışma, akut iskemik serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalara aspirin ve clopidogrel verilmesinin, aspirin ve IV heparin verilmesine kıyasla p-selektin ve CRP düzeylerinde anlamlı azalma sağladığı ortaya konmuştur (167). Daha sonra yayınlanan bir çalışmada PCI uygulanan stabil KAH'ı olan hastalarda, önceden Clopidogrel alan grupta ADP ve TRAP ile indüklenmiş plateletlerde bazal ve işlem sonrası CD40L ve P-selectin(CD62P) düzeylerinin, clopidogrel'i PCI sonrası dönemde alan gruba göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada serum sCD40L ve P-selektin düzeylerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(168)Ağustos 2004'de Am J Cardiol'de yayınlanan bir çalışmada PCI öncesi ve sonrasında Clopidogrel başlanan stabil anjinalı hastalar karşılaştırılmıştır. PCI'dan hemen önce ve <24 saat sonrasında alınan kan örneklerinde hs CRP çalışılmıştır. Önceden clopidogrel başlanan grupta PCI sonrası hsCRP artışının anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür (169). Yukarıda sözü geçen çalışmaların hepsi stabil koroner arter hastalarında yapılmış olduğu için, dolaşımda aktive trombosit sayısının azlığına bağlı olarak, Clopidogrel'den başlıca trombosit inaktivasyonu yolu ile elde edilen antiinflamatuvar etki de sınırlı olmuş olabilir. Bu nedenle akut koroner sendrom gibi trombotik ve inflamatuvar aktivitenin pik yaptığı, dolaşımda yüksek sayıda aktive trombosit ve diğer inflamatuvar hücrelerin bulunduğu bir süreçte Clopidogrel'in antiinflamatuvar etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur. Bu konuda şimdiye kadar yapılmış olan 2 çalışma bulunmaktadır. Kasım 2004'de J Am Coll Cardiol'de yayınlanan bir çalışmada AKS'lu 23 hastanın baseline ve 300mg clopidogrel verildikten 24 saat sonraki değerleri karşılaştırılmıştır (170). Platelet-lökosit konjugatları, P-selektin ve CD40L düzeylerinin clopidogrel tedavisi sonrası anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı bireyler kullanılmıştır. Bu nedenle inflamatuvar belirteçlerdeki azalmanın zaman içersinde destabilizasyonun spontan gerilemesi ile mi yoksa ilaç etkisiyle mi olduğu konusunda

yorum yapılamamıştır. Yine eşlik eden diğer tedavilerin de inflamasyondaki azalmaya katkısının olabileceği düşünülmektedir. Ancak AKS grubuna birçok ilaç verilirken, normal hastalara sadece ASA verildiği için aradaki farkın hangi tedaviden kaynaklandığı hakkında yorum yapmak mümkün değildir. Ayrıca bu çalışmada hastalara PKG uygulanmadığı için, AKS ve PKG birlikteliğinde Clopidogrel tedavisinin antiinflamatuvar etkinliği hakkında bilgi vermemektedir (170). Bu konuda yapılmış son çalışma ise UAP'ı olup PKG uygulanan 45 hastanın, yine tamamen normal 20 kişi ile karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonucunda daha önce yapılan tüm çalışmalardan farklı olarak PKG sonrası 24.saatte sCD40L değerinde girişim öncesine göre düşme gözlenmiştir. Yedinci günde ve 90.günde bakılan sCD40L değerlerinde de işlem öncesine göre düşme gözlenmesine rağmen, 90.gündeki sCD40L düzeyinin, 7.güne göre arttığı gözlenmiştir. Bunun olası sebebi olarak, clopidogrel tedavisinin işlem sonrası 3.ayda kesilmesi gösterilmiştir. Bu çalışmada da AKS'lu hastalardan oluşan bir kontrol grubunun olmaması nedeniyle elde edilen inflamasyondaki azalmanın diğer eşlik eden tedavilere ve hastalığın doğal seyrine mi yoksa sadece Clopidogrel'in etkisine mi bağlı olduğu konusunda yorum yapmak mümkün olmamaktadır (171).

Bu kısıtlı veriler ışığında Clopidogrel'in antiagregan bir ilaç olmanın ötesinde antiinflamatuvar etkinliğe de sahip olduğu düşünülebilmektedir. AKS gibi akut trombotik ve inflamatuvar bir süreçte uygulanan perkütan koroner girişimler sonrasında Clopidogrel'in klinik yararı her ne kadar PCI-CURE çalışmasıyla ortaya konmuş olsa da, bu yararın ilacın sadece antitrombotik etkilerine mi, yoksa olası antiinflamatuvar etkinliğine de mi bağlı olduğunu yanıtlayan net bir veri bulunmamaktadır. Bu noktada Clopidogrel'in antiinflamatuvar özelliklerinin laboratuvar bulgularıyla ortaya konması gerekliliği doğmaktadır. AKS sırasında uygulanan erken invaziv tedavi sürecinde inflamasyonun baskılanması muhtemeldir ki akut kardiyovasküler olayları azaltmanın ötesinde restenozda da etkili olacaktır.

## **ST ELEVASYONU OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLAR**

### **1-ST Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Epidemiyolojisi**

UAP / ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI), artmış kardiyak ölüm ve miyokard infarktüsüne sebep olan, çoğunlukla aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı olarak gelişen klinik bir sendromdur. Çoğunlukla koroner arterlerden bir yada daha

fazlasında hassas plağın yırtılması sonucunda tam tıkaçıcı olmayan mural koroner trombüs oluşumu ile karakterizedir.

Anstabil anjina terimi şu 3 karakterden birine uyan anjinalar için kullanılmaktadır:

- 1-istirahatte başlayan ve 20 dakikadan uzun süren anjina,
- 2-Son bir ay içerisinde, yeni başlayan anjina,
- 3-Kreşendo tarzında anjina

Bu 3 tanıma uyan iskemik semptomlarla gelen hastaların bir kısmında miyokardial nekroz gelişmektedir. Kanda kardiyak markerların artması ile birlikte anstabil anjina kliniğinin olması durumunda ST elevasyonsuz myokard infarktüsü varlığından söz edilir.

Anstabil anjina ve ST elevasyonsuz myokard infarktüsleri aynı patofizyoloji doğrultusunda geliştikleri ve benzer klinik sonuçlar doğurdıkları için, çoğunlukla ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom üst başlığı altında ele alınmaktadır.

UAP/NSTEMI, ABD’de acil servise başvuruların ve hastaneye yatışların en başta gelen nedenlerinden birini oluşturmaktadır. National Center for Health Statistics verilerine göre her yıl ABD’de 1.3 milyon kişi UAP/NSTEMI kliniği ile hastaneye başvurmaktadır. Bu sayı akut ST yükselmeli myokard enfarktüsü için ise 350.000 civarındadır. Stabil anjinalı hastalara göre anstabil anjina ve NSTEMI’lı hastalar kötü prognoza sahiptirler; stabil anjinalı bir hastanın yıllık ölüm ve non-fatal MI riski %2 iken NSTEMI’da bu oran %10-15 civarındadır (172-173).

Avrupa ve Amerika kılavuzları, NSTEMI’da heparin, antitrombositer ve antiiskemik ajanlardan oluşan medikal tedaviyi rutin olarak önermektedir (174).Yüksek riskli ve rekürren anjinası olan hastalarda ise PKG yada KABG yoluyla erken revaskülarizasyon önermektedir. Ancak rutin invaziv stratejinin yararı ve ne zaman uygulanması gerektiği konusunda görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Bu noktada ST elevasyonsuz AKS’larda erken invaziv ve konservatif tedavilerin karşılaştırıldığı pek çok randomize çalışma ve registri yapılmıştır.

## **2-ST Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendromlarda Erken İnvaziv Tedavinin Yeri**

1994-2002 yılları arasında yapılan 8 randomize çalışmada toplam 9000 ST elevasyonu olmayan hasta erken invaziv ve konservatif tedavi stratejileri açısından karşılaştırılmışlardır (175-181). Son olarak 2005 yılında yayınlanan ICTUS çalışması da bu çalışmalara eklenmiştir (182). Bu çalışmaların çoğunda erken invaziv tedavi hastaneye başvurudan itibaren ilk 72 saat içerisinde uygulanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları



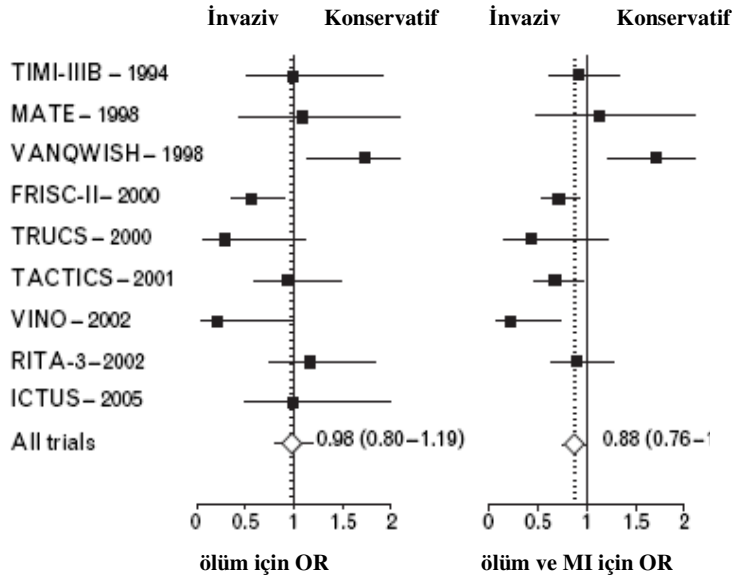
göstermiştir ki 1 yıllık takipte her iki tedavi stratejisi arasında mortalite açısından fark yoktur (%4.1-%4.2). Ancak ölüm ve nonfatal MI beraber değerlendirildiğinde erken invaziv tedavi kolunda %12'lik anlamlılığa yakın bir risk azalması sağlanmıştır (183). Bu çalışmaların çoğunda kullanılan medikal tedavi hekimin tercihine bırakıldığı için grupları medikal tedavi yönünden standardize etmek mümkün olmamıştır. Bu çalışmalar içerisinde VANQWISH çalışması diğerlerinden oldukça farklı sonuçlar vermiş ve konservatif tedavinin hem mortalite hem de ölüm ve MI'da belirgin olarak daha iyi olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmada konservatif tedavi kolundaki hastaların büyükçe bir kısmına (%33) 30 günlük izlemde koroner revaskülarizasyon uygulanmış olması, koroner revaskülarizasyon sırasında stent kullanılmamış olması ve KABG yapılan hastalarda oldukça yüksek mortalite oranlarının olması (%11,6) çalışmanın sonuçlarını etkilemiştir.

Kullanılan medikal tedavilerin daha güncel ve standart olduğu en son yapılan 5 çalışmanın ele alındığı ve bir meta analizde erken invaziv tedavi stratejisi ölüm ve MI'da %28'lik relatif risk azalması sağlamıştır (183).

En son yayınlanan ICTUS çalışmasında,1201 NSTEMI hastası erken invaziv ve selektif invaziv tedavi stratejileri açısından kıyaslanmış ve her iki grup arasında ölüme fark saptanmamıştır. Ancak önceki çalışmalardan farklı olarak erken invaziv grupta non fatal MI oranı daha yüksek saptanmıştır. Ancak bu çalışmada AMI kriterlerinin farklı olması nedeniyle bu MI'ların çoğunun girişim ile ilişkili kardiyak enzim yüksekliğinden oluştuğu düşünülmektedir. Erken invaziv tedavi bu çalışmada da anjina sıklığı ve hastaneye yatış açısından faydalı saptanmıştır (182,184).

**Tablo 8: ST elevasyonsuz AKS'larda invaziv ve konservatif tedavi stratejilerinin kıyaslandığı randomize çalışmalar**

Çalışma	yıl	izlem	Konservatif			İnvaziv		
			hasta	ölüm(/%)	ölüm-nonfatal MI	hasta	ölüm(/%)	ölüm-nonfatal MI
TIMI IIIB	1994	6 weeks	733	18 (2.5)	60 (8.2)	740	18 (2.4)	56 (7.6)
MATE	1998	21 months	90	9 (10.0)	11 (12.2)	111	12 (10.8)	15 (13.5)
VANQWISH	1998	1 year	458	37 (8.1)	65 (14.2)	462	61 (13.2)	102 (22.1)
FRISC II	2000	1 year	1234	48 (3.9)	143 (11.6)	1222 <sup>a</sup>	27 (2.2)	105 (8.6)
TRUCS	2000	1 year	72	9 (12.5)	12 (16.7)	76	3 (3.9)	6 (7.9)
TACTICS – TIMI 18	2001	6 months	1106	39 (3.5)	76 (6.9)	1114	37 (3.3)	53 (4.8)
VINO	2002	6 months	67	9 (13.4)	15 (22.4)	64	2 (3.1)	4 (6.3)
RITA 3	2002	1 year	915	36 (3.9)	76 (8.3)	895	41 (4.6)	68 (7.6)
ICTUS	2005	1 year	596	15 (2.5)	NR	604	15 (2.5)	NR
ALL			5271	220 (4.2)	458 (9.8)	5288	216 (4.1)	409 (8.7)



**Şekil 4: ST elevasyonsuz AKS'larda invaziv ve konservatif tedavi stratejilerinin, ölüm ve ölüm+MI için kaba oranları**

Randomize çalışmaların dışında bu konuda yapılan gözlemsel çalışmalar da erken invaziv tedavinin kısmen daha üstün olduğunu ortaya koymuşlardır. OASIS registrisinde 8000 hasta incelenmiş, erken invaziv tedavi refrakter iskemi ve hospitalizasyonu azaltmada etkili ancak mortalite üzerine etkisiz bulunmuştur (185). GUSTO-4 çalışmasının verilerinin kullanıldığı bir analizde ilk 30 günde revaskülarizasyon uygulanan AKS'lu hastalarda 1 yıllık survi daha iyi bulunmuştur (186). CRUSADE Quality Improvement Initiative verilerine göre 17926 yüksek riskli AKS hastasında erken invaziv tedavi hastane içi mortalitede belirgin azalma sağlamıştır (187).

## 2-) AMAÇ:

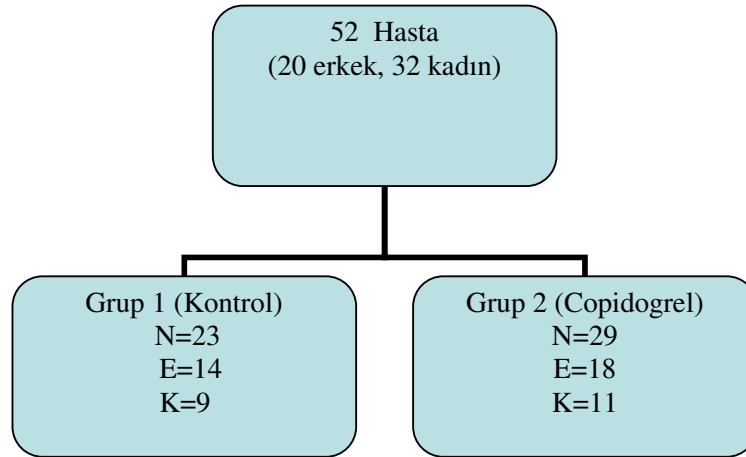
Ateroskleroz ve akut koroner sendromlarda inflamasyonun rolünün ortaya konmasıyla birlikte, inflamasyonu baskılamak koroner arter hastalığı tedavi hedeflerinden biri haline gelmiştir. Bu amaçla, koroner arter hastalığı tedavisinde farklı nedenlerle kullanılan ilaçların, antiinflamatuvar özellikleri olup olmadığı araştırılmıştır. Günümüzde, antiinflamatuvar pleitropik özellikleri en çok kanıtlanan ilaçlar statin grubu ilaçlardır. Ancak son yıllarda inflamasyonda, trombositlerin ve bunlardan salınan inflamatuvar mediatörlerin (sCD40L gibi) rolünün ortaya konmasıyla, antiagregan ilaçların da antiinflamatuvar özelliklere sahip olabileceği düşünülmüştür. Bu noktada Gp2b3a inhibitörlerinin ve Clopidogrel'in antiinflamatuvar özellikleri bazı çalışmalarla ortaya konmuştur. Ancak akut koroner sendromlarda, Clopidogrel'in antiinflamatuvar özellikleri açısından değerlendirildiği kontrol gruplu bir çalışma henüz yapılmamıştır. Özellikle trombotik ve inflamatuvar aktivitenin pik yaptığı akut koroner sendromlarda, dolaşımda normalden çok daha fazla aktive trombosit olması nedeniyle, antitrombotik bir ajan olan Clopidogrel'den beklenecek olan antiinflamatuvar yanıt da daha fazla olacaktır. Her ne kadar Clopidogrel'in akut koroner sendromlardaki klinik yararı CURE ve PCI-CURE çalışmalarıyla ortaya konmuş olsa da, bu etkinlikte antiinflamatuvar özellikler de rol oynamakta mıdır, henüz bilinmemektedir. İatrojenik olarak inflamasyonu tetiklediği bilinen perkütan koroner girişimler sürecinde, inflamasyonu baskılamak, özellikle restenoz gelişimini azaltması açısından önem arz etmektedir. Clopidogrel'in akut koroner sendrom sürecinde uygulanan perkütan koroner girişimler sırasında antiinflamatuvar etkinliğinin ortaya konması durumunda, Clopidogrel'den beklenecek yarar, PCI-CURE çalışmasıyla kanıtlanan primer kardiyak son noktadaki azalmanın da ötesinde olacaktır. Bu noktada Clopidogrel'in uzun dönemde restenozu da azaltması mümkün olacaktır.

Bu çalışmada, ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda Clopidogrel tedavisinin potansiyel antiinflamatuvar özelliklerinin, hem perkütan koroner girişim öncesinde hem de sonrasında serum hsCRP ve sCD40L ölçümü yoluyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### 3-) GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### Çalışmanın Protokolü ve Hasta Popülasyonu

Nisan 2005 ile Haziran 2006 tarihleri arasında DEÜTF Acil Servis ya da Kardiyoloji kliniğine başvurup, anstabil anjina ya da Non Q MI tanısı konulmuş olan, dâhil edilme kriterlerini taşıyan, dışlanma kriterlerini barındırmayan ve revaskülarizasyon işlemi uygulanan, 32'i erkek, 20'i kadın olmak üzere toplam 52 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı; 23 hastadan oluşan grup 1'e (9 kadın,14 erkek) Clopidogrel uygulanan PKG'den hemen sonra 600mg yükleme dozunda verildi. 29 hastadan oluşan grup 2'ye (11 kadın,18 erkek) ise Clopidogrel başvuru anında 300mg verilerek,girişime kadar geçen süre içerisinde doz toplam 600mg'a tamamlandı. Buradaki amaç inflamatuvar belirteçler üzerinde ayrı doz uygulamalarından kaynaklanabilecek farklılıkları bertaraf etmektir.



Şekil 5: Hastaların Randomizasyon Şeması

#### Dahil Edilme Kriterleri;

##### 1-UA/NSTEMI tanısı alan hastalar;

UA/NSTEMI tanısı aşağıda belirtilen 3 kriterden en az 2'sinin mevcut olması olarak tanımlanmıştır;

- 20 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı,
- Kardiyak belirteçlerde artış,
- İskemik EKG değişikliği;30 dakikadan kısa süren ST elevasyonu,>0.05mV ST segment çökmesi, T dalga negatifliği

##### 2-Hastaneye yattığı süre içerisinde perkütan koroner stentleme yapılmış olması,

##### 3-İmzalı onay formu vermeyi kabul eden hastalar.

### **Dışlanma Kriterleri;**

- 1-Kanama diyatezi olması
- 2- Ciddi trombositopenisi olması
- 3-Clopidogrelle karşı daha önceden kanıtlanmış hipersensitivitesi olması,
- 4-Hastaneye yattığı süre içerisinde herhangi bir nedenle koroner anjiyografi yapılamıyor olması,
- 5-Koroner anjiyografi sonrasında medikal tedavi ya da koroner by-pass cerrahisi planlanmış olması
- 6-Önceden clopidogrel kullanıyor olması,
- 7-Kalp dışı sistemik inflamasyon yaratabilecek kronik inflamatuvar ya da malign hastalığın olması,
- 8-Önemli derecede böbrek ve karaciğer işlev bozukluğu olması.

Rutin uygulama dâhilinde hastaların seri EKG takipleri ve kardiyak enzim takipleri yapılmıştır. Hemogram, BUN, kreatinin, lipid parametreleri, AST, ALT, açlık kan şekeri değerleri yine rutin uygulama dâhilinde biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

Koroner anjiyografi, koroner anjiyoplasti ve stent implantasyonu Philips Integris H 5000 C markalı cihaz ile kateter laboratuvarımızda, uygulanmakta olan teknikler ile yapılmıştır.

Hastalardan başvuru anında, PKG'den hemen önce ve PKG'den 24 saat sonra olmak üzere 3 kez sCD40L ve hs CRP düzeyi için periferik venöz yoldan kan örneği alınmış ve alınan örnek 10 dakika boyunca 1200 devir / dakika'da santrifuj edilerek elde edilen serum -70 santigrad derecedeki derin dondurucuda saklanmıştır. Hasta alımı bittikten sonra derin dondurucuda saklanmakta olan serum örneklerinin tümü yalnızca bir kere dondurulmak ve çözündürülmek şartı ile serum örneklerinin erimesini takiben Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Laboratuvarında çalışılmıştır. Bu yöntem için sCD40L ELISA kitleri ( human sCD40L Instant ELISA: Enzyme – linked immunosorbent assay for quantitative detection of soluble human CD40L ) ve hs-CRP lateks particle enhanced immunoturbidimetrik kitleri kullanılmıştır.

### **4-) İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Her iki gruptaki hasta sayısı <30 olduğu için istatistiksel analizde non parametrik testler kullanıldı. Gruplardaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ortanca değerler kullanıldı. Her iki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, süreksiz değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki kare testi kullanıldı. Bir grup

içindeki sürekli değişkenin tedavi öncesindeki ve sonrasındaki değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon-sign rank testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatiksel değerlendirme için SPSS 11.0 Version yazılım programı kullanıldı.

## 5-) BULGULAR

### 1-Hastaların Bazal Özellikleri

Çalışmaya toplam 52 hasta alındı.29 hastaya Clopidogrel başvuru anında 300mg verilerek, PKG'e kadar geçen süre içerisinde doz 600mg'a tamamlandı (grup-2). 23 hastaya ise Clopidogrel, PKG'den sonra 600mg yükleme dozunda verildi (grup-1). Her iki grubun bazal özellikleri arasında, önceden Aspirin kullanma öyküsü ve PKG'e kadar geçen ortalama süre dışında anlamlı fark yoktu. Grup 2'deki hastalar, Grup 1'e göre anlamlı derecede daha az Aspirin kullanıyordu. Grup 2'deki hastalarda hastaneye başvurudan, PKG'e kadar geçen süre Grup 1'den anlamlı olarak daha fazlaydı. Her iki gruptaki hastaların bazal özellikleri ayrıntılı olarak tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9: Her iki grubun bazal özellikleri**

	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=29)	P değeri
<b>Cinsiyet:</b>			
<b>Kadın</b>	9 (%39,1)	11 (%37,9)	0,930
<b>Erkek</b>	14 (%60,9)	18 (%62,9)	
<b>Yaş:</b>	58	60	0,726
<b>Tanı:</b>			
<b>UAP</b>	6 (%26,1)	5 (%17,1)	0,507
<b>Non Q MI</b>	17 (%73,9)	24 (%82,8)	
<b>DM:</b>	5 (%21,7)	6 (%20,7)	1,0
<b>HT:</b>	15 (%65,2)	17 (%58,6)	0,627
<b>HL:</b>	12 (%52,2)	10 (%34,5)	0,2
<b>Sigara:</b>	11 (%47,8)	13 (%44,8)	0,829
<b>KAH öyküsü:</b>	4 (%17,4)	5 (%17,2)	1,0
<b>Almakta olduğu ilaç</b>			
<b>ACE/ARB</b>	15 (%65,2)	21 (%72,4)	0,577
<b>statin</b>	2 (%8,7)	3 (%10,3)	1,0
<b>ASA</b>	10 (%43,5)	5 (%17,2)	<b>0,038</b>
<b>KAG:</b>			
<b>Tek damar</b>	17 (%73,9)	15 (%51,7)	0,102
<b>≥ 2 damar</b>	6 (%26,1)	14 (%48,3)	
<b>PTCA:</b>			
<b>Tek damar</b>	18 (%78,3)	22 (%75,9)	0,838
<b>≥2 damar</b>	5 (%21,7)	7 (%24,1)	
<b>Tirofiban</b>	9 (%39,1)	9 (%31,0)	0,542
<b>PKG'e kadar geçen süre</b>	2.26±1.13 gün	2.97±1.29 gün	<b>0,045</b>

## 2-Bazal Özellikler ile İnflamasyon Derecesi Arasındaki İlişkiler

Hastaların bazal özellikleri ile bazal CRP ve sCD40L değerleri arasında hiçbir parametrede anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak Troponin yüksek olanlarda, troponin negatif olanlara göre anlamlılığa yakın oranda sCD40L artışı saptandı (11,5- 5.2 ng/mL p=0.09). Tablo:10–11

**Tablo 10: Bazal özellikler ve hsCRP ilişkisi**

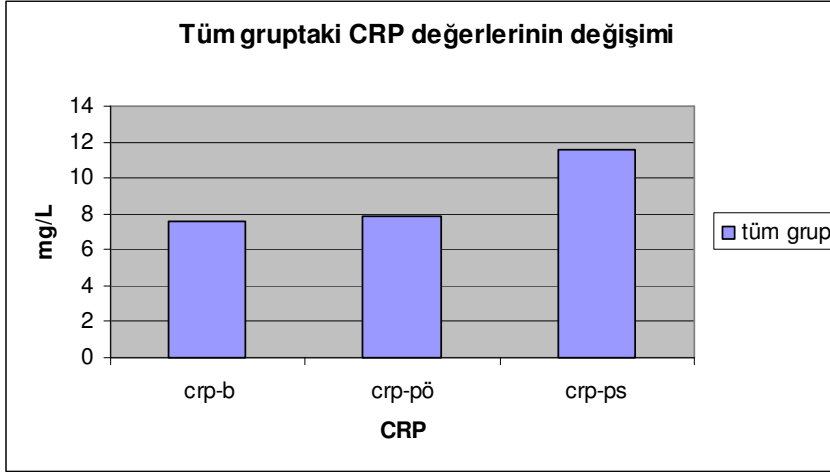
Hasta özellikleri	Hasta sayısı	Bazal CRP	P değeri
DM +/-	11/41	7.1 / 5,2	0,955
HT +/-	32/20	5.2 / 10,5	0,337
Sigara +/-	24/28	8.9 / 5,3	0,748
HL +/-	22/30	9.1 / 5,0	0,420
ASA +/-	15/37	9.8 / 5,1	0,369
Trop +/-	41/11	8.3 / 3,8	0,226
KAH öyküsü +/-	43/9	5.3 / 7,1	0,790
Statin +/-	5/47	9.8 / 5,3	0,763
Tek damar/çok damar	32/20	5.2 / 7,8	0,631

**Tablo 11: Bazal özellikler ve sCD40L ilişkisi**

Hasta özellikleri	Hasta sayısı	Bazal sCD40L	P değeri
DM +/-	11/41	10.4 / 11,5	0,426
HT +/-	32/20	10.4 / 11,4	0,873
Sigara +/-	24/28	11.8 / 10,4	0,920
HL +/-	22/30	11.8 / 10,3	0,677
ASA +/-	15/37	12.8 / 10,3	0,189
Trop +/-	41/11	11.5 / 5,2	0,09
KAH öyküsü +/-	43/9	11.9 / 10,5	0,812
Statin +/-	5/47	12.1 / 10,4	0,952
Tek damar/çok damar	32/20	10.9 / 11,4	0,821

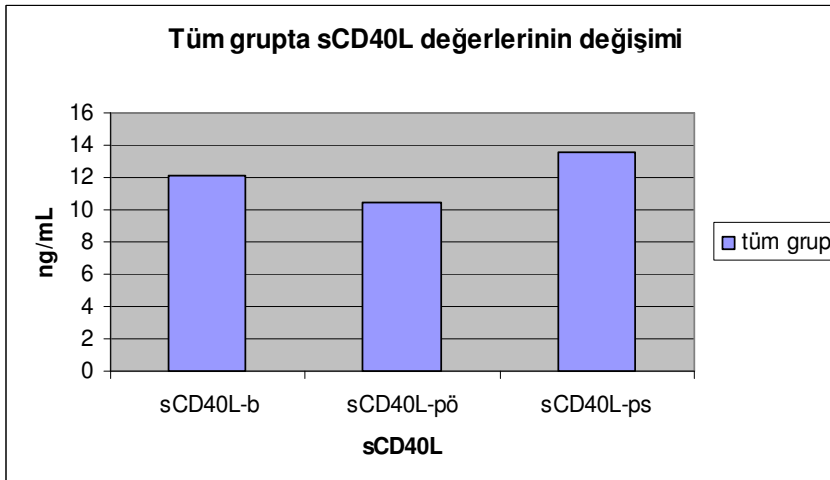
### 3-Tüm Grupta hsCRP ve sCD40 Değerlerinin Zaman İçerisindeki Seyri:

Her iki gruptaki hastaların başvuru anında, PKG'den hemen önce ve girişimden 24 saat sonra hsCRP ve sCD40L değerleri ölçüldü. Tüm grupta bazal CRP (crp-b) ortalama değeri  $7.603 \pm 5,16$  mg/L, PKG öncesi CRP (crp-pö) ortalama değeri  $7.884 \pm 5,12$  mg/L ve PKG sonrası ortalama CRP değeri (crp-ps)  $11.550 \pm 6,66$  mg/L olarak saptandı. CRP-pö ve CRP-b değerleri arasında anlamlı fark yokken ( $p=0,462$ ), girişim sonrası CRP değeri (crp-ps), girişim öncesinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,0001$ ).



Şekil 6: Tüm gruptaki bazal, PKG öncesi ve PKG sonrası CRP değerleri

Tüm grupta, bazal sCD40L ortalama değeri  $12.121 \pm 6,80$  ng/mL olarak saptandı. PKG öncesi ortalama sCD40L değeri ise  $10,496 \pm 5,92$  ng/mL'di. Bu iki değer arasındaki fark anlamlı idi ( $p=0,014$ ). PKG sonrası ortalama sCD40L değeri ise  $13,600 \pm 6,33$  olarak saptandı. Girişim sonrası ve öncesi arasındaki fark da yine anlamlı olarak bulundu ( $p=0,0001$ ).



Şekil 7: Tüm gruptaki bazal, PKG öncesi ve PKG sonrası sCD40L değerleri



#### 4-Gruplar Arasında hsCRP'deki Değişimler Açısından Farklılıklar

hsCRP'deki değişim, gruplar arasında ayrı ayrı değerlendirildiğinde, her iki grupta da PKG öncesi ve bazal CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak grup 1'de anlamlılığa yakın bir yükselme varken (8.3 – 7.1 p=0,07), grup 2'de fark yoktu (7.1 – 7.1 p=0,6).

**Tablo 12: Gruplardaki PKG öncesi hsCRP değerlerinin, bazale göre değişimi**

hs CRP (mg/L)	Bazal	PKG öncesi	P değeri
<b>Grup 1</b>	5,3	8,1	0,07
<b>Grup 2</b>	7,1	7,1	0,6

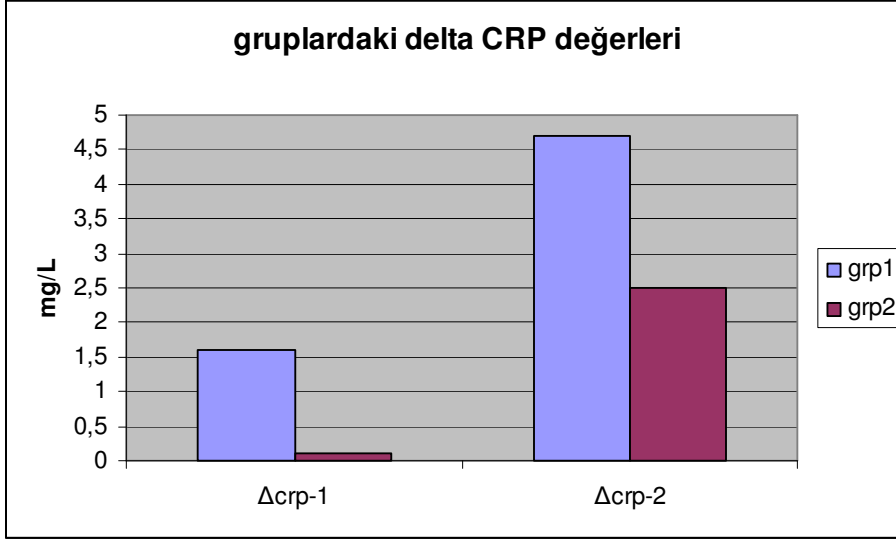
Girişim sonrası her iki grupta da anlamlı oranda hsCRP'de yükselme gözlemlendi, ancak grup 1'deki yükselme ( $\Delta$ CRP-2), grup 2'den anlamlı olarak daha fazla idi (4,7 – 2,5 p=0,001).

**Tablo 13: Gruplardaki PKG sonrası hsCRP değerlerinin, işlem öncesine göre değişimi**

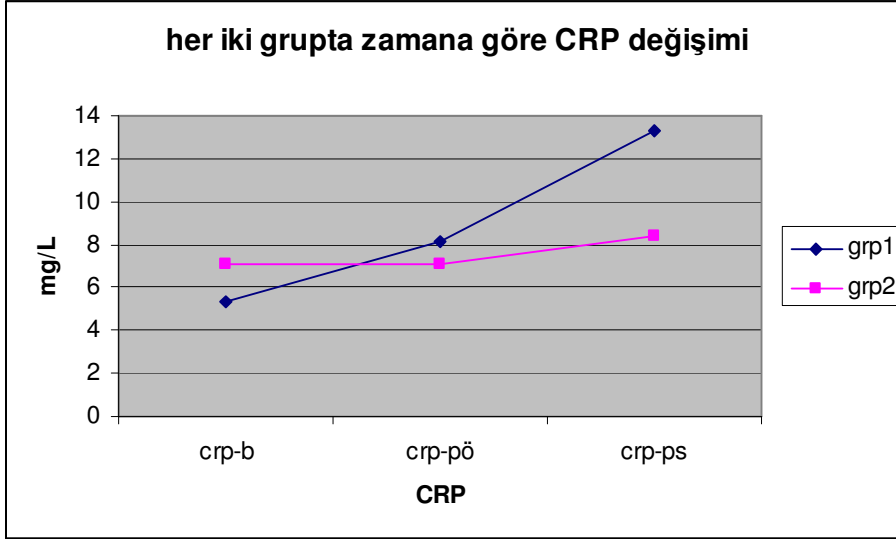
hs CRP (mg/L)	PKG öncesi	PKG sonrası	P değeri
<b>Grup-1</b>	8,1	13,3	<b>0,0001</b>
<b>Grup-2</b>	7,1	8,4	<b>0,001</b>

**Tablo 14: İki gruptaki  $\Delta$ hs CRP değerlerinin karşılaştırılması**

Delta CRP(mg/L)	Grup 1	Grup 2	P değeri
<b>PKG öncesi-bazal</b> ( $\Delta$ CRP-1)	1,6	0,1	0,068
<b>PKG sonrası-PKG öncesi</b> ( $\Delta$ CRP-2)	4,7	2,5	<b>0,001</b>



**Şekil 8: Gruplardaki ΔCRP-1 ve ΔCRP-2 değerleri**



**Şekil 9: Gruplardaki CRP düzeylerinin zaman içerisindeki seyri**

### 5-Gruplar Arasında sCD40L'deki Değişimler Açısından Farklılıklar

Gruplardaki sCD40L düzeylerindeki değişim ayrı ayrı değerlendirildiğinde, grup 2'de girişim öncesi bazale göre anlamlı bir düşüş gözlenirken (8.4 – 10.5 ng/mL p=0,002), grup 1'de anlamlı fark saptanmadı (10.1 – 11.9 p=ng/mL p=0,681).

**Tablo 15: Gruplardaki PKG öncesi sCD40L değerlerinin,bazale göre değişimi**

sCD40L (ng/mL)	Bazal	PKG öncesi	P değeri
Grup-1	11,9	10,1	0,681
Grup-2	10,5	8,4	<b>0,002</b>

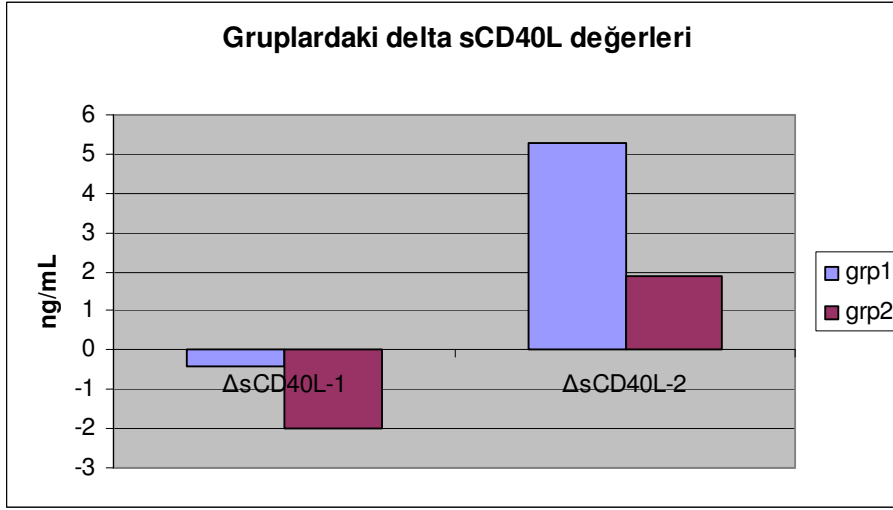
Girişim sonrası her iki grupta da anlamlı oranda sCD40L artışı saptandı, ancak grup 1'deki artış grup 2'den anlamlı olarak daha fazla idi (5.3 – 1.9 ng/mL p=0.047).

**Tablo 16: Gruplardaki PKG sonrası sCD40L değerlerinin,işlem öncesine göre değişimi**

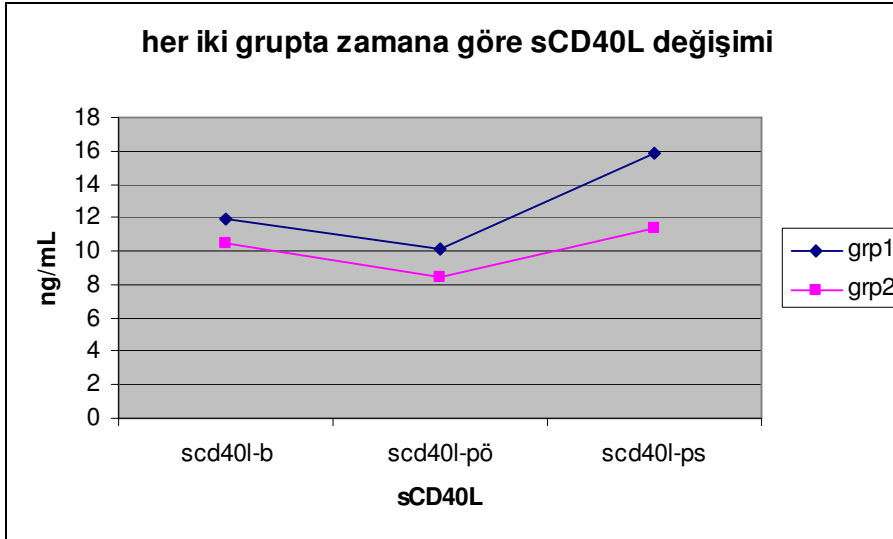
sCD40L (ng/mL)	PKG öncesi	PKG sonrası	P değeri
Grup 1	10,1	15,9	<b>0,001</b>
Grup 2	8,4	11,4	<b>0,001</b>

**Tablo 17:İki gruptaki ΔsCD40L değerlerinin karşılaştırılması**

Delta sCD40L (ng/ML)	Grup 1	Grup 2	P değeri
PKG öncesi-bazal (Δ sCD40L-1)	-0,4	-2,0	0,117
PKG sonrası-PKG öncesi (Δ sCD40L-2)	5,3	1,9	<b>0,047</b>



**Şekil:10** Gruplardaki  $\Delta sCD40L-1$  ve  $\Delta sCD40L-2$  değerleri



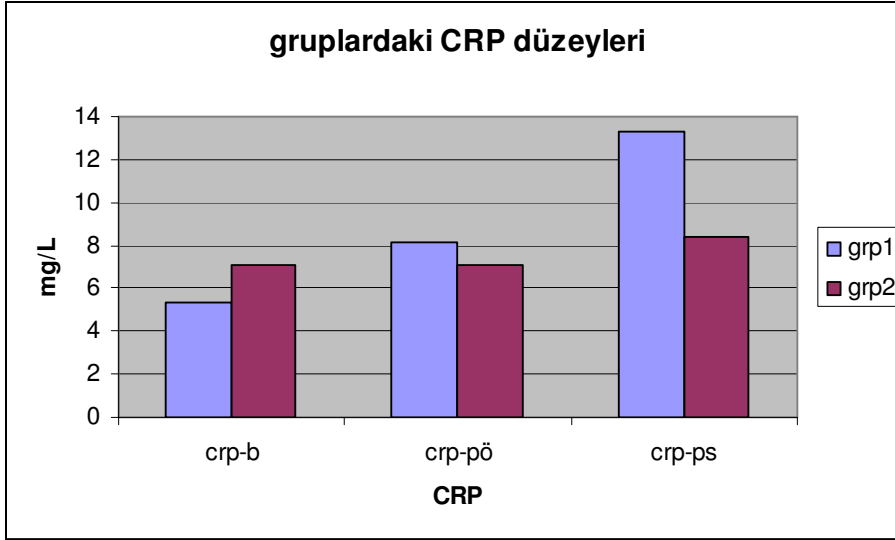
**Şekil 11:**Gruplardaki sCD40L düzeylerinin zaman içerisindeki seyri

### 6-İki Gruptaki hsCRP Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar arasında bazal CRP(5.3 – 7.1mg/L p=0.82) ve PKG öncesi CRP (8.1 -7.1 mg/L p=0.40)değerleri arasında anlamlı farklılık yokken, PKG sonrası CRP, grup 1’de grup 2’den anlamlığa yakın olarak daha yüksek idi (13.3 – 8.4 mg/L p=0.55).

**Tablo 18: İki gruptaki hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması**

	Grup 1	Grup 2	P değeri
<b>Bazal CRP</b>	5,3	7,1	0,82
<b>PKG öncesi CRP</b>	8,1	7,1	0,40
<b>PKG sonrası CRP</b>	13,3	8,4	0,055



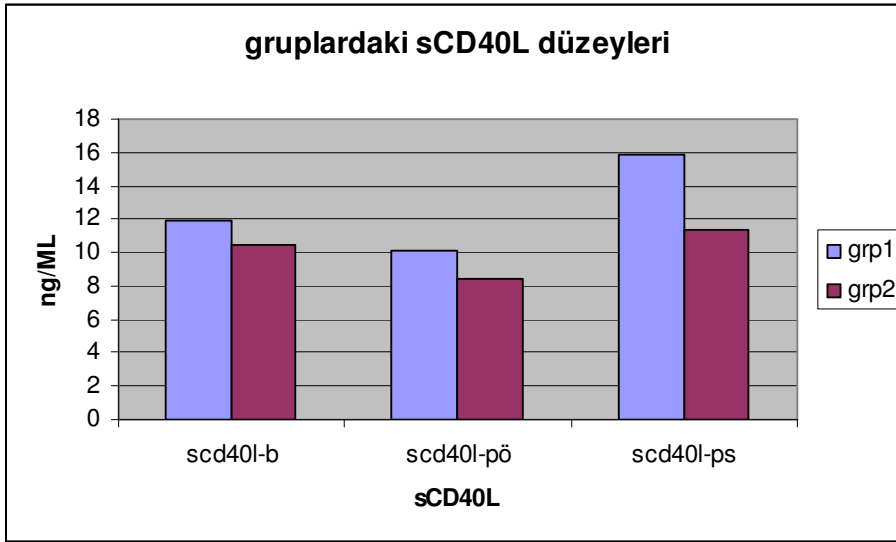
**Şekil 12:Her iki gruptaki bazal,PKG öncesi ve PKG sonrası hsCRP düzeyleri**

### 7-İki Gruptaki sCD40L Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar arasında bazal sCD40L düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (11.9- 10.5 ng/mL p=0.65). PKG öncesindeki sCD40L değerleri grup 2’de, grup 1’den anlamlılığa yakın oranda daha düşük bulundu (8.4- 10.1 ng/mL p=0.06). PKG sonrasında ise grup 2’deki sCD40L değeri grup 1’den anlamlı olarak daha düşük idi (11.4 – 15.9 ng/mL p=0,006).

**Tablo 19: İki gruptaki sCD40L düzeylerinin karşılaştırılması**

	Grup 1	Grup 2	P değeri
<b>Bazal sCD40L</b>	11,9	10,5	0,63
<b>PKG öncesi sCD40L</b>	10,1	8,4	0,06
<b>PKG sonrası sCD40L</b>	15,9	11,4	<b>0,006</b>



**Şekil 13: Her iki gruptaki bazal,PKG öncesi ve PKG sonrası sCD40L değerleri**

## 8-Sürekli Değişkenlerin Korelasyon Analizi

Tüm gruptaki sürekli değişkenlerin korelasyon analizinde, CRP ve sCD40L düzeyleri ve bunlardaki delta değişim miktarları birbiriyle korele saptandı. Bunun dışında PKG'e kadar geçen süre ile de delta CRP değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.

**Tablo 20:Korelasyon Analizi**

Değişken-1	Değişken-2	R	P değeri
<b>CRP bazal</b>	sCD40L bazal	0,729	<b>0,001</b>
<b>ΔCRP-1</b>	ΔsCD40L-1	0,359	<b>0,01</b>
<b>ΔCRP-2</b>	ΔsCD40L-2	0,361	<b>0,009</b>
<b>PKG süresi</b>	ΔCRP-1	-0,536	<b>0,001</b>
<b>PKG süresi</b>	ΔsCD40L-1	-0,150	0,290
<b>PKG süresi</b>	ΔCRP-2	-0,291	<b>0,037</b>
<b>PKG süresi</b>	ΔsCD40L-2	0,126	0,372
<b>Pik CKMB</b>	CRP bazal	0,096	0,496
<b>Pik CKMB</b>	CRP PKG öncesi	0,123	0,385
<b>Pik CKMB</b>	CRP PKG sonrası	0,097	0,495
<b>Pik CKMB</b>	sCD40L bazal	0,087	0,542
<b>Pik CKMB</b>	sCD40L PKG öncesi	-0,074	0,601
<b>Pik CKMB</b>	sCD40L PKG sonrası	0,004	0,978

### 9-PKG'e Kadar Geçen Süre ve İnflamasyon İlişkisi

Tüm gruptaki hastalar, perkütan koroner girişime kadar geçen süre açısından 2 gruba ayrıldıklarında, girişime ilk 2 gün içinde alınanlarda  $\Delta$ CRP miktarları,2 günden sonra alınanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.sCD40L'daki değişimler açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 21:PKG'e kadar geçen süre ile  $\Delta$ hsCRP ve  $\Delta$ sCD40L düzeyleri arasındaki ilişki**

	PKG süresi $\leq$ 2gün	PKG süresi>2 gün	P değeri
$\Delta$ CRP-1	1,7	-0,45	<b>0,001</b>
$\Delta$ CRP-2	4,05	2,5	<b>0,08</b>
$\Delta$ sCD40L-1	-0,55	-2,4	0,205
$\Delta$ sCD40L-2	3,7	1,9	0,532

### 10-Troponin Yüksekliği ve İnflamasyon Derecesi Arasındaki İlişki

Tüm grupta, troponin pozitif olan hastalardaki, her 3 CRP ve sCD40L değerleri, troponin negatif olanlara göre daha yüksek saptansa da, hiçbirinde fark anlamlılık sınırına ulaşmadı.

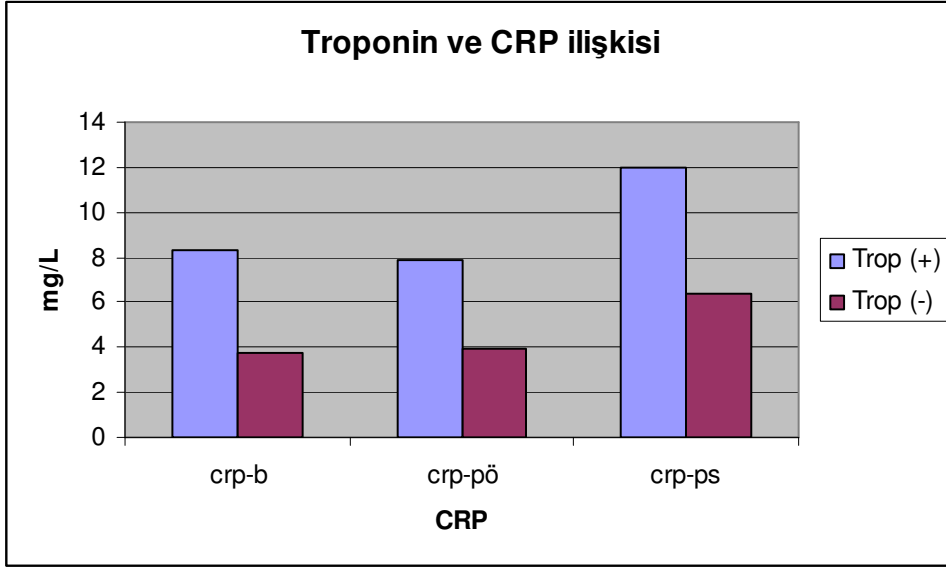
**Tablo 22:Troponin pozitif ve negatif olanlarda CRP düzeyleri açısından farklılıklar**

	Troponin (+)	Troponin (-)	P değeri
CRP bazal	8,3	3,8	0,226
CRP PKG öncesi	7,9	3,9	0,088
CRP PKG sonrası	12,0	6,4	0,155

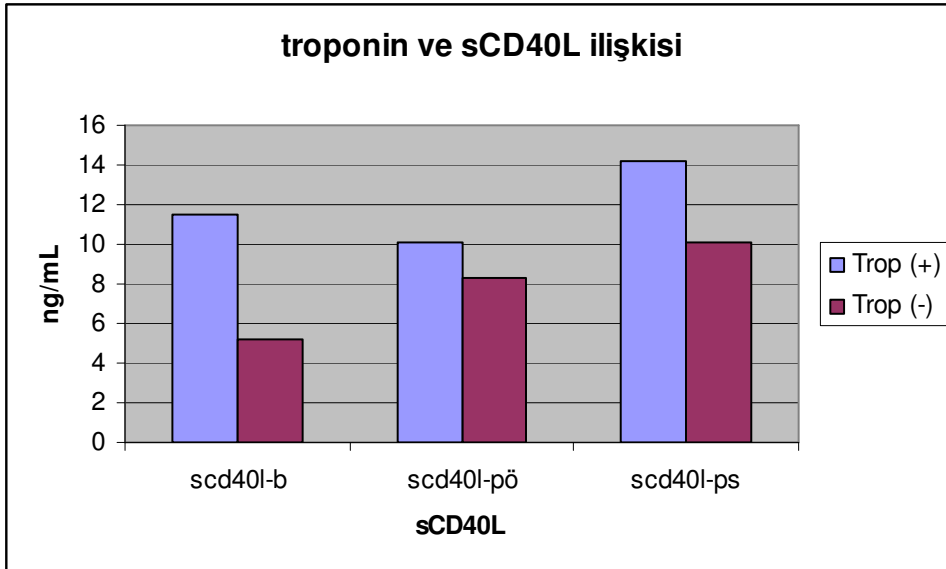
**Tablo 23:Troponin pozitif ve negatif olanlarda sCD40L düzeyleri açısından farklılıklar**

	Troponin (+)	Troponin (-)	P değeri
sCD40L bazal	11,5	5,2	0,09
sCD40L PKG öncesi	10,1	8,3	0,119
sCD40L PKG sonrası	14,2	10,1	0,145





Şekil 14: Troponin ve hsCRP ilişkisi



Şekil 15: Troponin ve sCD40L ilişkisi

### 11-Tirofiban Tedavisinin İnflamasyon Üzerine Etkileri

Tüm gruptaki hastalar tirofiban kullanımına göre 2 gruba ayrıldıklarında, tirofiban alan ve almayanlar arasında CRP ve CD40L değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak girişim sonrasındaki CRP ve CD40L değerleri anlamlı olmasa da belirgin olarak Tirofiban alanlarda daha yüksek bulundu.

**Tablo 24:Tirofiban kullanımının CRP düzeyleri üzerine etkileri**

	Tirofiban (-)	Tirofiban (+)	P değeri
CRP bazal	7,7	5,3	0,708
CRP PKG öncesi	6,5	8,1	0,124
CRP PKG sonrası	8,5	13,3	0,117

**Tablo 25:Tirofiban kullanımının sCD40L düzeyleri üzerine etkileri**

	Tirofiban (-)	Tirofiban (+)	P değeri
sCD40L bazal	10,2	11,7	0,870
sCD40L PKG öncesi	8,8	9,9	0,686
sCD40L PKG sonrası	11,5	15,0	0,072

## 6-) TARTIŞMA

Son yıllarda inflamasyonda, trombositlerin ve bunlardan salınan inflamatuvar mediatörlerin (sCD40L gibi) rolünün ortaya konmasıyla, antiagregan ilaçların da antiinflamatuvar özelliklere sahip olabileceği düşünülmüştür. Bu noktada Gp2b3a inhibitörlerinin ve Clopidogrel'in antiinflamatuvar özellikleri bazı çalışmalarla ortaya konmuştur. Ancak AKS'lerde, Clopidogrel'in antiinflamatuvar özellikleri açısından değerlendirildiği kontrol gruplu bir çalışma henüz yapılmamıştır. Özellikle trombotik ve inflamatuvar aktivitenin pik yaptığı AKS'de, dolaşımda normalden çok daha fazla aktive trombosit olması nedeniyle, antitrombotik bir ajan olan Clopidogrel'den beklenecek olan antiinflamatuvar yanıt da daha fazla olacaktır. Her ne kadar Clopidogrel'in AKS'lerdeki klinik yararı CURE ve PCI-CURE çalışmalarıyla ortaya konmuş olsa da, bu etkinlikte antiinflamatuvar özellikler de rol oynamakta mıdır, henüz bilinmemektedir. İatrojenik olarak inflamasyonu tetiklediği bilinen PKG sürecinde, inflamasyonu baskılamak, özellikle restenoz gelişimini azaltması açısından önem arz etmektedir. Clopidogrel'in AKS sürecinde uygulanan PKG sırasında antiinflamatuvar etkinliğinin ortaya konması durumunda, Clopidogrel'den beklenecek yarar, PCI-CURE çalışmasıyla kanıtlanan primer kardiyak son noktadaki azalmanın da ötesinde olacaktır. Bu noktada Clopidogrel'in uzun dönemde restenoza da azaltması mümkün olacaktır.

Bu çalışmada, PKG uygulanan ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu hastalarda Clopidogrel tedavisinin potansiyel antiinflamatuvar özelliklerinin, serum hsCRP ve sCD40L ölçümü yoluyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda , hem PKG öncesindeki hem de PKG sonrasındaki inflamasyon derecesi primer kardiyak son noktalar ve restenoz ile ilişkili saptandığı için çalışmamızda hsCRP ve sCD40L ölçümleri hem işlem öncesi hem de işlem sonrası yapılmıştır. AKS sürecinde erken başlanan Clopidogrel tedavisinin, PKG sonrasında başlanan Clopidogrel tedavisine göre, hem girişime kadar geçen süre içerisinde hem de PKG sonrasında inflamasyonu daha iyi baskılayabileceği hipotezi test edilmiştir.

Çalışmamıza alınan toplam 52 hastaya, hastaneye başvurduktan ortalama  $2.65 \pm 1.26$  gün sonra PKG ve stentleme uygulanmıştı. Bu süre içerisinde hastaların hsCRP düzeylerinde bazale göre belirgin değişme gözlenmezken, ( $7,603 \pm 5,16 - 7,884 \pm 5,12$   $p=0,462$ ) sCD40L düzeyleri PKG öncesinde bazale göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. ( $12.12 \pm 6,8 - 10.49 \pm 5.9$   $p=0,014$ ). hs CRP akut bir uyarı sonrasında karaciğerden sentezlenerek, 6 saat içinde serumda yükselmeye başlar. Plazma yarılanma ömrü 19 saat olan bu belirtecin akut koroner sendromlarda stabilizasyon sağlandıktan sonra ortalama 48-

72 saat içerisinde pik değerine ulaşarak düşüşe geçtiği bilinmektedir. Buna karşılık, sCD40L, çoğunluğu aktive trombositler olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücrelerden, akut bir uyarın varlığında hemen salınabilen bir mediatördür. Bu nedenle serum değerleri uyarın miktarındaki ve klinik durumdaki değişimlere daha çabuk yanıt vermektedir. Akut koroner sendromda, hastalığın doğal seyri gereği ve verilen tedaviler ile sağlanan klinik durumdaki stabilizeleme, inflamatuvar ve trombotik kaskadlardaki alevlenmenin sönmesiyle olmaktadır. Trombotik ve inflamatuvar aktivitedeki bu azalma, muhtemelen yukarıda belirtilen sebep gereği hsCRP miktarına hemen yansımazken, sCD40L miktarına hemen yansımaktadır. Bu nedenle PKG öncesinde bazale göre hs CRP değerlerinde belirgin farklılık sağlanmazken, sCD40L düzeyleri belirgin olarak düşmüş olabilir.

PKG'lerde iatrojenik olarak indüklenen endotel hasarı, inflamatuvar bir süreci tetiklemekte ve bunun sonucunda da PKG sonrasında serumdaki inflamatuvar belirteçlerde artış olmaktadır. Yapılan bir çalışmada anjioplastiden 15 dak sonra koroner sinüsten alınan kan örneklerinde nötrofil ve monositler üzerinde adezyon molekül ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (188). Stent implantasyonu sonrasında serum CRP ve sCD40L düzeylerinde artış olduğu yapılan pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (168,189-192). Bizim çalışmamızda da, önceki çalışmalar ile benzer olarak perkütan koroner girişim sonrasında serum hsCRP ( $11,550 \pm 6,66 - 7,884 \pm 5,12$   $p=0,001$ ) ve sCD40L düzeyleri, ( $13,600 \pm 6,33 - 10,496 \pm 5,92$   $p=0,001$ ) girişim öncesine göre belirgin olarak artış göstermiştir.

İnflamatuvar belirteçlerin seyrini her iki grupta ayrı ayrı değerlendirdiğimizde, clopidogrel'i PKG sonrasında alan grupta (grup-1), PKG'den hemen önce alınan kanda hsCRP'de bazale göre anlamlılığa yakın bir artış bulunurken ( $8,1 - 5,3$  mg/L  $p=0,07$ ), önceden clopidogrel alan grupta (grup-2), PKG öncesi ve bazal hsCRP değerleri arasında fark saptanmamıştır ( $7.1 - 7.1$ mg/L  $p=0,6$ ). sCD40L düzeylerinde ise grup 1'de, PKG öncesinde bazale göre anlamlı değişkenlik gözlenmezken ( $10,1 - 11,9$  ng/mL  $p=0,681$ ), grup2'de PKG öncesinde bazale göre anlamlı azalma saptanmıştır ( $8.4 - 10.5$  ng/mL  $p=0,002$ ). Bu bulgular Clopidogrel tedavisinin muhtemel antiinflamatuvar etkinliğiyle açıklanabilir. Nitekim daha önce akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yapılan sadece 2 çalışmada Clopidogrel'in antiinflamatuvar etkinliği değerlendirilmiş, ve Clopidogrel'in sCD40L,P-selektin, trombosit-monosit ve trombosit-nötrofil konjugatlarında azalma sağladığı ortaya konmuştur (170-171). Ancak bu çalışmaların her ikisinde de kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı bireyler kullanıldığı için inflamasyondaki azalmanın akut koroner sendromun doğal seyri ve uygulanan diğer medikasyonlardan mı yoksa Clopidogrel'den mi kaynaklandığı hakkında yorum yapılamamıştır. Çalışmamız, her iki grubun da akut koroner

sendromlu hastalardan oluşuyor olması ve clopidogrel dışında tamamen eşit tedaviler alması yönünden önceki çalışmalardan ayrılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmadaki her iki grup arasında inflamatuvar belirteçlerde saptanan farklılıkların tamamen clopidogrel tedavisi ile ilişkili olması daha olasıdır.

Gruplar arasında PKG sonrasındaki hsCRP ve sCD40L değerleri açısından karşılaştırma yapıldığında, her iki grupta da PKG sonrasında, öncesine göre anlamlı hsCRP ve sCD40L artışı olmasına rağmen, grup 1'deki hsCRP ve sCD40L'daki artış miktarı grup 2'ye göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $\Delta$ hsCRP: 4,7 – 2,5 mg/L p=0,001 ,  $\Delta$ sCD40L:5,3 – 1,9 ng/mL p=0,047). Bu sonuç, önceden verilen clopidogrel tedavisinin, PKG sırasında girişim ile indüklenen inflamasyonu baskılamada etkin bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular daha önce stabil anjinalı hastalar üzerinde yapılan ve PKG öncesi başlanan Clopidogrel'in, inflamatuvar belirteçler üzerine baskılayıcı etkisinin kanıtlandığı 2 çalışma ile uyumludur (168-169). Ancak bu çalışmalar stabil anjinalı hastalar üzerinde yapıldığı için, clopidogrel'den trombosit inaktivasyonu yolu ile elde edilecek antiinflamatuvar etkinlik, muhtemeldir ki AKS'de elde edilmesi beklenenden daha azdır. AKS'de dolaşımda daha fazla aktive trombosit olduğu için, clopidogrel'den kaynaklanan antiinflamatuvar etkinlik muhtemelen daha fazla olacaktır. Nitekim Quinn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada önceden clopidogrel alan grupta serum sCD40L ve IL-6 düzeylerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, hastaların trombositleri in vitro olarak aktive edildiğinde ortamdaki CD40L miktarı clopidogrel önceden alan grupta belirgin olarak daha az bulunmuştur (168). Deepak ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada ise, clopidogrel önce tedavisi ile stabil anjinalı hastalarda elektif PKG sonrasında,  $\Delta$ hsCRP (PKG sonrası hsCRP-bazal hsCRP) değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Ancak bu çalışmada gruplara %90 oranında Gp2b3a inhibitörünün verilmiş olması ve sadece hsCRP çalışılmış olması, çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilmektedir (169).

Daha önce yapılan bazı çalışmalar Gp2b3a inhibitörlerinin de antiinflamatuvar etkinliğini ortaya koymuştur (193-194). Ancak bizim çalışmamızda Tirofiban kullanımı ile serum hsCRP ve sCD40L düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hatta beklenenin aksine Tirofiban alan hastalarda işlem sonrasındaki CRP ve CD40L değerlerinde anlamlı olmasa da belirgin bir yükselme saptanmıştır. Bu bulgu, işlem sonrası alınan kan örneği çoğunlukla tirofiban infüzyonu bittikten sonra alındığı için, olası bir rebound platelet aktivasyonu ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda tirofiban verilen hastaların daha yüksek riskli olması da, bu artışta etkili olabilir.

Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri, her iki grupta başvurudan PKG'e kadar geçen sürelerin eşit olmamasıdır. Grup 1'deki hastalar çoğunlukla erken invaziv tedavi planlanan hastalardan oluştuğu için bu grupta PKG'e kadar geçen süre, grup 2'den daha kısa idi (grup1 :2.26 ±1.137 – grup2: 2.97±1.297 p=0,045). Bu faktörün gruplar arasında özellikle PKG öncesindeki hsCRP ve sCD40L değerlerindeki farklılıkları etkileyebileceği düşünülerek tüm gruptaki hastalar, PKG'e başvurudan itibaren 2 gün içerisinde alınanlar ve 2 günden sonra alınanlar olmak üzere 2'ye ayrılarak ayrıca analiz edildi. PKG'e başvurudan itibaren 2 günden sonra alınan hastalarda PKG öncesindeki hsCRP ve sCD40L düzeyleri, girişime ilk 2 gün içinde alınanlara göre daha düşük bulunsun da, aradaki fark anlamlı saptanmadı.(hs CRP:6.2 – 9.0 mg/L p=0,186, sCD40L:8.3 - 10.6 ng/mL p=0.166). Ancak sonuçlar delta CRP ve sCD40L değişimleri olarak değerlendirildiğinde, girişime 2 günden sonra alınanlarda  $\Delta$ CRP-1, diğer gruba göre anlamlı olarak daha az bulundu (-0,45 – 1,7mg/L p=0,001). Ancak  $\Delta$ sCD40L-1 düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı(-2,4 - -0,55ng/mL P=0,205). Oysa çalışmamızın birincil son noktası dahilinde kanıtlanan şudur ki; clopidogrel önceden alan grupta PKG öncesindeki sCD40L düzeyindeki azalma daha belirgin iken, hsCRP düzeylerinde belirgin fark olmamaktadır. Bu sonuçlar, yukarıda bahsedilen zaman-inflamasyon ilişkileri ile uyumsuz olduğu için ve sCD40L daha spesifik ve daha akut değişen bir belirteç olduğu için çalışmanın primer son noktasının bu faktörden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Yine PKG sonrasında, Clopidogrel tedavisi lehine saptanan farklılıklar, her iki grupta da örneklemenin girişimden sonra 24.saatte yapılması nedeniyle zaman faktöründen bağımsızdır. Ancak yine de tamamen eşit zaman dilimlerinde alınmış örneklerin kıyaslanacağı çalışmalar bu konuda daha güvenilir bilgi verecektir. Fakat bu noktada da etik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Çünkü bu durumda AKS'lu bir grup hasta erken invaziv tedavi planlanmamasına rağmen Clopidogrel tedavisinden mahrum bırakılacaktır. Oysa kılavuzlarda Clopidogrel tedavisinin sadece erken invaziv tedavi planlanması durumunda, KABG olasılığı göz önünde bulundurularak geciktirelebileceği vurgulanmaktadır.

AKS patogenezinde inflamatuvar sürecin rolünün ortaya konması sonrasında pek çok çalışma göstermiştir ki akut koroner sendromlarda inflamatuvar belirteçlerin serum düzeyleri artmaktadır. Ancak bu noktada en büyük tartışma bu artışın bir sebep mi yoksa sonuç mu olduğudur. Bazı araştırmacılar AKS'lardaki inflamatuvar belirteçlerin artmasının myokardial nekroza ikincil olduğunu düşünmektedir. Nitekim bu konuda yapılan en büyük çalışmalardan biri olan GUSTO-4 çalışmasında 7108 ST elevasyonsuz AKS'lu hastada serum hsCRP ve troponin değerlerindeki artışın birbiri ile korele olduğu saptanmıştır (110).

Ancak yine yapılan pek çok çalışma göstermiştir ki, her ne kadar troponin ve hsCRP arasında pozitif bir korelasyon olsa da, troponin negatif olan akut koroner sendromlarda da hsCRP düzeyleri normalden yüksek olmaktadır (106,108,109,112). Çalışmamızda troponin yüksek olan bireylerde bazal hsCRP ve sCD40L değerleri, troponin negatif olan bireylerden daha yüksek bulunmuştur. Bu fark özellikle sCD40L'da anlamlılığa yakın ( $p=0.09$ ) olarak saptanmıştır.

Serum CRP ve sCD40L düzeylerinin, sağlıklı kişilerde koroner arter hastalığı risk belirteci, AKS'de prognostik belirteç, PKG sonrasında da restenoz ve diğer kardiyovasküler son noktalar üzerinde prediktif belirteçler olarak güvenilirliği çalışmalarla ortaya konmuştur. Bugüne kadar yapılan 2 çalışmada da KAH yaygınlığı ve ciddiyetini predikte ettirmede hsCRP'nin yeri değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda hem stabil anjinalı hem de AKS'li hastalarda yüksek hsCRP düzeyleri daha yaygın ateroskleroz ile korele saptanmıştır (195-196). Bizim çalışmamızda da çok damar KAH'ı olanlarda bazal hsCRP ve sCD40L düzeyleri tek damar KAH'ı olanlara göre daha yüksek olmakla birlikte, aradaki fark yine anlamlılık sınırına ulaşmamıştır.

İnflamatuar belirteçlerin ateroskleroz ve AKS dışında pek çok kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkili olduğu daha önceki yayınlarda ortaya konmuştur. Diabetik hastaların daha yüksek CRP düzeylerine sahip olduğu yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur (197). Bir çalışmada da tip 2 DM'de serum sCD40L düzeylerinde artış saptanmıştır (198). Yine metabolik sendromun, yüksek CRP ile ilişkili olduğu ve metabolik sendrom kriterlerinden özellikle abdominal obesitenin CRP yüksekliğinde belirleyici olduğu söylenmektedir (199). Sigara içiminin, hs CRP, IL-6, ve adezyon molekülleri gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerde artışa yol açtığı ve sigaranın bırakılmasıyla bu belirteçlerin serumda azaldığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (200-201). Yüksek kan basıncı ve inflamasyon ilişkisi yine üzerinde durulan konulardan biri olmuştur. Kan basıncı yüksek olan kişilerin, normotensif kişilere göre daha yüksek CRP düzeylerine sahip olduğu yine çalışmalarla gösterilmiştir (202-203).Yapılan bir çalışmada ise bu korelasyonun özellikle sistolik hipertansiyon ile mevcut olduğunu ortaya koymuştur (204). Majör kardiyovasküler risk faktörleri ve inflamasyon arasındaki ilişkiye dair mevcut olan bu veriler, adı geçen risk faktörü dışında sağlıklı bireyler üzerinde yapılan kesitsel çalışmalarla ortaya konmuştur.AKS'de, bu risk faktörlerinin, inflamasyon düzeyi üzerine etkileri konusunda net veriler bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki toplam 52 hastada diyabet, hipertansiyon ve sigara içimi ile bazal hsCRP ve sCD40L düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diyabetiklerde ve sigara içenlerde hs CRP ve sCD40L

düzeyleri, diyabetik olmayan ve sigara içmeyenlere göre daha yüksek olmasına rağmen, bu fark anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Bu noktada en olası sebep hasta sayısının kısıtlı olmasıdır.

Okside LDL'nin aterosklerotik süreci inflamatuvar sitokin ve adezyon moleküllerinin salınımını arttırarak başlattığına dair elde edilen veriler sonrasında hiperlipidemi ve inflamasyon ilişkisi yine pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Bu veriler daha sonra birçok primer ve sekonder prevensiyon-statin çalışmalarına esin oluşturmuş ve statin tedavisinin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. CARE, PRINCE, PROVE-IT TIMI 22 ve REVERSAL çalışmaları statin tedavisinin CRP düzeylerini azaltmadaki etkinliğini ortaya koymuştur (205-208). Ancak bizim çalışmamızda, hiperlipidemi ve önceden statin kullanımı ile bazal hsCRP ve sCD40L düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hiperlipidemi öyküsü olanlarda bazal hsCRP ve sCD40L düzeyleri, olmayanlara göre daha yüksek bulunsada bu değer anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Yine bu sonuçtaki en büyük etkeninin hasta sayısındaki kısıtlılık olduğu düşünülmektedir.

## **7-) SONUÇLAR:**

- 1-PKG sonrasında serum hsCRP ve sCD40L düzeylerinde belirgin artış olmaktadır.**
- 2-ST elevasyonsuz AKS'de, başvurudan itibaren Clopidogrel verilen hastalarda, PKG sonrasındaki inflamasyon artışı daha az olmaktadır.**
- 3-ST elevasyonsuz AKS'li hastalarda, başvurudan PKG'e kadar geçen süre içerisinde Clopidogrel tedavisi alanlarda inflamasyon bir miktar baskılanmaktadır. Bu hastalarda PKG öncesi inflamasyon düzeyi, Clopidogrel almayan gruba göre daha düşük olmaktadır. Hem işlem öncesi, hem de işlem sonrası inflamasyon derecesinin Clopidogrel'i önceden alan grupta daha düşük bulunması, önceki veriler ışığında, bu hastalarda uzun dönemde restenoz ve kardiyovasküler olay sıklığının daha az olabileceğini düşündürmektedir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinin yapılması durumunda bu konuda net veriler sağlanabilecektir.**
- 4-Troponin yüksekliği olan AKS'li hastalarda, serum hsCRP ve sCD40L düzeyleri anlamlılığa yakın oranda daha yüksektir.**
- 5-Tirofiban kullanımı ile inflamasyon düzeyi arasında, önceki bazı çalışmalarda gösterilenin tersine anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak tirofiban alan hastalarda işlem sonrasındaki inflamasyon artışı, tirofiban almayanlara göre anlamlılığa yakın miktarda**



daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, tirofibanın kesilmesine sekonder olası bir rebound trombosit aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

**6-**Çok damar KAH olanlarda, hsCRP ve sCD40L düzeyleri, tek damar hastalarına göre daha yüksek olma eğiliminde saptanmıştır.

**7-**AKS'li hastalarda, KAH klasik risk faktörlerinden hiçbiri, başvuru anındaki inflamasyon düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır.

**8-**AKS'li hastalarda, hastaların önceden kullanmakta olduğu tedaviler ile, başvuru anındaki inflamasyon derecesi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

### **8-) ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Bunun dışında açık etiketli olması ve randomize olmaması da diğer kısıtlayıcı faktörlerdendir. Her ne kadar grup 1'deki hastalar, erken invaziv tedavi planlanan hastalar içinden seçilmiş olsalar da her iki grubun bazal özellikleri kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplar arasında bazal özellikler arasında anlamlı tek fark, Clopidogrel'i başvurudan itibaren alan grup 2'deki hastaların daha az Aspirin kullanıyor olması idi. Ancak bu farklılık da, sonuçta Clopidogrel lehine ortaya konan antiinflamatuvar etkinliğin gücünü daha da arttırmaktadır. Çünkü bu gruptaki hastalar antiinflamatuvar etkinliği bilinen Aspirin'i diğer gruba göre daha az kullanıyor olmasına rağmen, izlemde daha düşük inflamasyon düzeyi gösterdiler. Diğer bir muhtemel sınırlama, her iki grupta da PKG'e kadar geçen sürenin oldukça kısa olmasıdır. Bu durum özellikle hipotez edilen Clopidogrel'in antiinflamatuvar etkinliğinin ortaya çıkmasında zaman bağımlı bir kısıtlama getirebilir. Ancak Clopidogrel'in antiinflamatuvar etkinliğinin hangi dozda ve ne zaman ortaya çıktığı henüz bilinmediği için bu konuda net bir yorum yapılması mümkün değildir. Bu noktada Clopidogrel'in antiinflamatuvar etkinliğinin farmokokinetik açıdan değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yine gruplar arasında perkütan girişime kadar geçen sürenin eşit olmamasının, özellikle PKG öncesi değerlendirmelerde farklılık yaratabileceği düşünülmektedir. Diğer önemli bir kısıtlılık ise hastaların klinik takibinin olmamasıdır. Önceki çalışmalar ışığında kanıtlanan PKG öncesi ve sonrasında daha düşük inflamasyon düzeyi ve daha az kardiyovasküler olay ve restenoz ilişkisi dâhilinde clopidogrel önceden alan grupta, klinik takipte daha az restenoz ve kardiyovasküler olay beklenmektedir. Bu hastaların uzun dönem klinik izlemi sonucunda bu konuda net veri sağlanabileceği düşünülmektedir.

## 9-) ÖZET

### ST YÜKSEKLİĞİ OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA CLOPIDOGREL TEDAVİSİNİN PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM ÖNCESİ VE SONRASI İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİLERİ

#### Amaç ve Gerekçe:

Kronik ateroskleroz ve akut koroner sendrom patofizyolojisinde inflamasyonun rolü çok iyi bilinmektedir.

ST elevasyonsuz akut koroner sendrom ve perkütan girişim sonrasında rutin olarak kullanılan clopidogrel, her ne kadar antiagregan bir ilaç olsa da, yapılan bazı in vivo ve in vitro çalışmalar bu molekülün antiinflamatuvar etkinliğini de ortaya koymuştur. Ancak akut koroner sendromda, clopidogrel tedavisinin antiinflamatuvar etkinlik açısından değerlendirildiği kontrol gruplu bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda ST elevasyonsuz akut koroner sendrom ile hastaneye başvuran hastalarda, erken invaziv tedavi planlanarak girişim sonrası clopidogrel verilen grup ile başvuru anından itibaren clopidogrel verilen grup arasında, perkütan koroner girişim (PKG) öncesinde ve sonrasında scd40L ve hsCRP düzeyleri açısından fark olup olmadığını araştırdık.

#### Metod:

ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Erken invaziv tedavi planlanan 23 hastaya, clopidogrel başvurudan itibaren 24-36 saat içerisinde yapılan PKG sonrasında 600mg yükleme dozunda verildi (grup 1).29 hastaya ise başvuru sırasında 300mg clopidogrel yükleme dozunda verilerek, PKG'e kadar geçen süre içerisinde doz 600mg'a tamamlandı (grup 2).Her iki grubun bazal, girişimden hemen önce ve girişimden 24 saat sonraki hsCRP ve scd40L düzeyleri ölçüldü.

#### Bulgular:

Her iki grubun bazal hsCRP ve scd40L değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Grup 2'de PKG öncesi hs CRP, bazale göre değişmezken,scd40L anlamlı olarak azaldı.Grup1'de ise bazal ve PKG öncesi hsCRP ve scd40L değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da PKG sonrasında PKG öncesine göre anlamlı düzeyde hsCRP ve scd40L artışı oldu. Ancak grup2 'de PKG sonrasındaki hsCRP ve scd40L artışı grup1'e göre anlamlı olarak daha azdı.(hsCRP:2,5 vs 4,7mg/L p=0,001 , sCD40L:1,9 vs 5,3ng/mL p=0,04).Her iki gruptaki hsCRP ve scd40L değerleri tabloda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

	Grup-1	Grup-2	P değeri
hs-CRP bazal*	5,3	7,1	0,82
scd40L bazal**	11,9	10,5	0,63
hs-CRP PKG öncesi*	8,1	7,1	0,4
scd40L PKG öncesi**	10,1	8,4	0,06
hs CRP PKG sonrası*	13,3	8,4	0,055
scd40L PKG sonrası**	15,9	11,4	<b>0,006</b>

(median değerler kullanılmıştır.)

\* mg/L      \*\*ng/ml

### **Sonuçlar:**

Bu sonuçlar erken başlanan clopidogrel tedavisinin, AKS sırasında, PKG'e kadar geçen süre içerisinde plak yırtılması ile tetiklenen ve PKG sonrasında, işlem ile ilişkili olarak tetiklenen inflamasyonu baskılamada etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmektedir.

## 10-) SUMMARY

### THE EFFECTS OF CLOPIDOGREL PRETREATMENT ON PRE AND POSTPROCEDURAL INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH NON ST ELEVATED ACUTE CORONARY SYNDROMES UNDERGOING PERCUTENOUS CORONARY INTERVENTION

#### Background and Purpose

The role of inflammation in chronic atherosclerosis and acute coronary syndrome (ACS) pathophysiology is well known.

Clopidogrel is used routinely in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions (PCI) because of its potent antiplatelet actions. But it was recently shown that, this molecule has also some antiinflammatory effects. But so far, there is no placebo controlled study about Clopidogrel's antiinflammatory effects during ACS.

In this study, in patients with non ST elevated ACS undergoing PCI, the effects of Clopidogrel pretreatment on preprocedural and postprocedural hsCRP and sCD40L levels were investigated.

#### Method:

A total of 52 patients with non ST elevated ACS were enrolled to the study. One group received Clopidogrel immediately after PCI with a loading dose of 600mg. (Group 1, n=23)

The other group was given Clopidogrel on admission with a loading dose of 300mg. The dose was then completed to 600mg till the PCI.(Group 2,n=29) Baseline, preprocedural (just before PCI), and postprocedural (24 hours after PCI) hsCRP and sCD40L levels were measured in each group.

#### Results:

Baseline hsCRP and sCD40L levels were similar in each group. In group 2, preprocedural hsCRP level was not different from baseline level, whereas preprocedural sCD40L was significantly lower than baseline. In group 1 neither hsCRP nor sCD40L changed significantly before PCI compared with baseline. In both groups there was a significant increase in inflammatory markers after PCI. But the degree of this increase was significantly higher in group 1 compared with group 2. (hs CRP: 4.7 vs 2.5 mg/L, p=0,001 sCD40L: 5.3 vs 1.9 ng/mL, p=0,04) The levels of hsCRP and sCD40L in each group are shown in details in table.

	Grup-1	Grup-2	P değeri
hs-CRP baseline*	5,3	7,1	0,82
scd40L baseline**	11,9	10,5	0,63
hs-CRP preprocedural*	8,1	7,1	0,4
scd40L preprocedural**	10,1	8,4	0,06
hs CRP postprocedural*	13,3	8,4	0,055
scd40L postprocedural**	15,9	11,4	<b>0,006</b>

(median values are used)

\* mg/L      \*\*ng/ml

**Conclusion:**

These results show that, early initiation of Clopidogrel treatment in patients with non ST elevated ACS undergoing PCI, results in a decline in inflammatory status both preprocedurally and postprocedurally.

## 11-) KAYNAKLAR

- 1-Mulvihill NT, Foley JB, İnflammation in acute coronary syndromes.Heart 2002;87:201-204
- 2-Danesh J,Whincup P Walker M et al,Low grade inflammation and coronaray artery disease:prospective study and updated meta-analyses. BMJ 2000;321:199-204
- 3-Ross R, Atherosclerosis-an inflammatory disease.N Eng. J .Med.1999;340:115-126
- 4-Libby P,İnflammation in atherosklerosis.Nature 2002;420 868-74
- 5-Libby P,Ridker PM,Maseri A,İnflammation and atherosklerosis.Circulation 2002;105:1135-43
- 6-Koenig W, Sund M, Frochlich M,et al,CRP,a sensitive marker of inflammation,predicts future risk of coronary heart diseasein initially helathy middle-aged men;results from the MONICA study.Circulation 1999;99:237-42
- 7-Ridker PM, Buring JE, Shih J et al,Prospective study of CRP and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women.Circulation 1998;98:731-1
- 8-Topper JN,Gimbrone MA,Blood flow and vascular gene expression Mol Med Today 1999;5:40-6
- 9-De Caterina R,Libby,Peng HB et al,NO creases cytokine induced endothelial activation,J Clin Invest 1995;96:60-8
- 10-Li H, Cybulsky MI,Gimbrone MA, et al,An aterogenic diet rapidly induces VCAM\_1 in rabbit endothelium.Arterioscler Thromb 1993;13:197-204
- 11-Nagel T,Resnick N, Atkinson WJ et al,Shear stres selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells.J Clin İnvest 1994;94:885-91
- 12-Mach F,Sauty A, Iarossi AS,et al,Differential expression of three T lymphocyte activating CXC chemocines by human assiciated cells.J Clin İnvest 1999;104:1041-50
- 13-Galenos,aylık tıp dergisi;İnflamasyon ateroskleroz ve Koroner arter hastalıkları kısım 2004 s:15-21
- 14-Rajavashisth TB,Liao JK, Galis ZS, et al,İnflammatory cytoines and oxidized LDL increaseendothelial cell expression of memvrane type 1 matrix metalloproteinase J Biol chem 1999;274:443-9
- 15-Galis Z, Sukhova G, Lark M, et al,İncreased expression of matrix metaaloproteinases and matrix degrading activity in vulnarable regions of human atherosclerotic plaques J clin İnvest 1994;94:2493-503

- 16-Sukhova GK, Schoenback U,Rabkin E, et al:Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases 1 and 3 in vulnerable human atheromatous plaques *Circulation* 1999;99:2503-9
- 17-Herman MP,Sukhova GK,Libby P et al;Expression of neutrophil collagenase in human atheroma *Circulation* 2001;104:1899-904
- 18-Maseri A, Ischemic heart disease,a rationale basis for clinical practice and clinical research New York Churchill Livingstone;1995:p.237-301
- 19-Maseri A, the transition from stable to unstable coronary artery disease;a key research target *Ital Heart Jour.*2003;4:345-6
- 20-Davies MJ, Thomas A,thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death *N Eng J Med* 1984;310:1137-40
- 21-Baroldi G, Falzi G,Marian, F,et al,sudden coronary death,a postmortem study:*Am Heart J* 1979;98:20-31
- 22-Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC, et al,Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in UAP,sudden coronary death and AMI.*J Am Cardiol* 1991;18:801-808
- 23-Van der Wal, 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; 89:36-41
- 24- MacNeill, BD, Jang, IK, Bouma, BE, et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:972-978
- 25-Bufon, A, Biasucci, LM, Liuzzo, G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347:5-10
- 26-Liuzzo G, Biasucci LM,Gallimore JR,et al,The prognostic value of CRP and SAA in severe UAP *N Eng J MED* 1994;331,417-24
- 27-Biasucci LM, Liuzzo G,Grillo RL,et al,Elevated levels of CRP at discharge in patients with UAP predict recurrent instability.*Circulation* 1999;99:855-60
- 28-Cianflone D,Cicirillo F,Bufon A, et al,Comparison of coronary angiography narrowing in stable angina pectoris ,UAP and AMI *J Am Cardiol* 1995;76:215-9
- 29-Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR,et al,Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction angina *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1696-703
- 30-Monaco C, D'Onofrio G,Rossi E, et al,Neutrophils are activated in acute coronary syndromes but not in severe peripheral vascular disease.*Circulation* 1994;8 I-732

- 31-Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al, Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe UAP *Circulation* 1998;98:2370-6
- 32-Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al, Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1999;19:1623-9
- 33-Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, et al, Homocysteine decreases bioavailable NO by a mechanism involving glutathione peroxidase *J Biol Chem* 1997;272:1712-7
- 34-Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1994; 89: 2462-2478
- 35- Alexander RW: Inflammation and coronary artery disease. *New Engl J Med*, 1994; 331: 468-469
- 36-Mehta JL, Saldeen TG, Rand K: Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1217-22
- 37- Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P: Inflammation, the endothelium and acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998; 23(Suppl 3): S62-S66
- 38- Liao JK: Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem*, 1998; 44: 1799-808
- 39- Aggawal B, Puri R et al: Human cytokines: their role in disease and therapy. Cambridge, MA: Blackwell Science, 1995
- 40- Montavi A: The interplay between primary and secondary cytokines. Cytokines involved in the regulation of monocyte recruitment. *Drugs*, 1997; 97(Suppl. I): 15-23
- 41- Libby P, Ridker PM: Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus Practice. *Circulation*, 1999; 100: 1148-1150
- 42- Bochner BS, Luscinskas FW, Gimbrone MA Jr et al: Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin-1 activated endothelial cells: contributions of endothelial cell adhesion molecules. *J Exp Med*, 1991; 173: 1553-1557
- 43- Carlos TM, Harlan JM: Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood*, 1994; 84: 2068-2101
- 44- Frenette P, Wagner D: Adhesion molecules. *New Engl J Med*, 1996; 334: 1526-1529
- 45- De Caterina R, Basta G, Lazzarini G et al: Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17: 2646-2654
- 46- Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR et al: Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease



- cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*, 1997; 96: 4219–4225
- 47- Galea J, Armstrong JA, Gadsdon PA et al: Interleukin-1 $\beta$  in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996; 16: 1000–1006
- 48- Tipping PG, Hancock WW: Production of tumor necrosis factor and interleukin-1 by macrophages from human atheromatous plaques. *Am J Pathol*, 1991; 138: 951–960
- 49- Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E et al: Increased serum concentrations of interleukin-1 $\beta$  in patients with coronary artery disease. *Heart*, 1996; 76: 24–28
- 50- Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G et al: Increasing levels of interleukin (IL) 1Ra 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; 88: 2079–208
- 51- Tartaglia LA, Goeddel DV: Two TNF receptors, *Immunol, Today*, 1992; 13: 151–153
- 52- Tartaglia LA, Weber RF, Figari IS: The two different receptors for tumor necrosis factor mediate distinct cellular responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 1991; 88: 9292–9296
- 53- Pannitteri G, Marino B, Campa PP et al: Interleukins 6 and 8 as mediators of acute phase response in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1997; 80: 622–625
- 54- Oleksowicz L, Mrowiec Z, Zuckerman D et al: Platelet activation induced by interleukin-6: Evidence for a mechanism involving arachadonic acid metabolism *Thromb Haemost*, 1994; 72: 302–308
- 55-. Mestries JC, Kruithof EKO, Gascon MP et al: In vivo modulation of coagulation and fibrinolysis by recombinant glycosylated human interleukin-6 in baboons. *Eur Cytokine Netw*, 1994; 5: 275–281
- 56-Van der Poll T, Levi M, Hack CE et al: Elimination of interleukin-6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med*, 1994; 179: 1253–9
- 57- Stouthard JML, Levi M, Hack CE et al: Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost*, 1996; 94: 874–877
- 58-Ikeda U, Ikeda M, Oohara T et al: Interleukin-6 stimulates the growth of vascular cells in a PDGF dependent manner. *Am J Physiol*, 1991; 260: H1713–H1717
- 59- Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F: Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis*, 1996; 127: 263–227
- 60- Mendall MA, Patel P, Asante M et al: Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*, 1997; 78: 273–277

- 61- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP et al: Mortality risk associated with elevated interleukin 6 and C-reactive protein in old age. *Am J Med*, 1999; 196: 506–512
- 62- Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G: Elevated levels of IL-6 in unstable angina. *Circulation*, 1996; 94: 874–877
63. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G et al: Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra 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; 88: 2079–20
- 64- Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN: Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest*, 1991; 88: 1121–1127
- 65- Yla-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME et al: Expression of monocyte chemoattractant protein in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88: 5252–5256
- 66- Takeya M, Yoshimura T, Leonard EJ, Takahashi K: Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic lesions by an anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody. *Hum Pathol*, 1993; 24: 539–543
- 67- Apostolopoulos J, Davenport P, Tipping PG: Interleukin-8 production by macrophages from atheromatous plaques. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1996; 16: 1007–1012
- 68- Wang N, Tabas I, Winchester R et al: Interleukin 8 is induced by cholesterol loading of macrophages and expressed by macrophage foam cells in human atheroma. *J Biol Chem*, 1996; 271: 8837–8
- 69-Glass CK,Witzum JL:Atherosclerosis:the road ahead *Cell* 2001;104;503-516
- 70-Munro JM, Cotran RS, *Biology of disease;the pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation* *Lab Invest* 1988;58;249-61
- 71-Albelda SM, Smith CW,Ward PA,et al;Adhesion molecules and inflammatory injury *FASEB J* 1994;8 504-512
- 72-O'Brien KD,Mc Donald TO, A Cahait, et al;Neo vascular expression of E-selectin,ICAM-1,VCAM-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leucocyte content *Circulation* 1996;93:672-82
- 73-Ridker PM, Hennekens CH,Roitman-Johnson B,et al,Plasma concentration of soluble ICAM-1 and risk of future MI in apparently healthy men *Lancet* 1998;351:88-92
- 74-Pellegatta F,Pizzetti G, Lu Y,et al,Soluble E-selektin and ICAM-1 plasma levels increase during AMI *J Cardiovasc Phrmacol* 1997;30:455-60
- 75-Poston RN, Haskard DO,Coycher JR,et al,Expression of ICAM-1 in atherosclerotic plaques *Am J of Pathol* 1992;140:665-673

- 76- Malle E, De Beer FC: Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest*, 1996; 26: 427–435
- 77- Banka CL, Yuan T, de Beer MC et al: Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res*, 1995; 36: 1058–65
- 78 Coetzee GA, Strachan AF, van-der-Westhuyzen DR et al: Serum amyloid A-containing human high density lipoprotein 3: density, size and apolipoprotein composition. *J Biol Chem*, 1986; 261: 9644–9651
- 79- Steinmetz A, Hocke G, Saile R et al: Influence of serum amyloid A on cholesterol esterification in human plasma. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1006: 173–178
- 80- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM et al: Atherosclerosis: basic mechanism – oxidation, inflammation and genetics. *Circulation*, 1995; 91: 2488–96
- 81- Ernst E, Weihmayr T, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor *Ann Intern Med* 1993, 118:956-963
- 82- Abrignani MG, Novo G, Di Girolama A, et al, Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes; *Cardiologica* 1999;44:1047-52
- 83- Fichtschere S, Heeschen C, Andreas MZ ; Inflammatory markers and coronary artery disease; *Current Opinion in Pharmacology* 2004;4 124-131
- 84- Rosenson RS, Keonig W; utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease *J Am Cardiol* 2003;92 suppl 10i-18i
- 85- Jialal I, Deveraj S, Senthil K, et al, C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44;6-11
- 86- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group [see comments]. *Lancet* 1997;349:462–6.
- 87- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839–44.
- 88- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537–47.
- 89- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [published erratum appears in *N Engl J Med*; see comments]. 1997;336:973–9.

- 90- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43.
- 91- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-Reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction [see comments]. *Circulation* 1998;97:2007–11.
- 92- Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL: Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001, 158:1039-1051.
- 93- Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA et al.: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002, 106:913-919
- 94- Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2003;108: 1676–1678.
- 95- Zou M, Martin C, Ullrich V. Tyrosine nitration as a mechanism of selective inactivation of prostacyclin synthase by peroxynitrite. *Biol Chem*. 1997;378:707–713.
- 96- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398–404.
- 97- Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105:1890–1896.
- 98- Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I. Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36:405–410.
- 99- Tebo JF, Mortensen RF. Internalization and degradation of receptor bound C-reactive protein by U-937 cells: induction of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and tumoricidal activity. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1095:210–216.
- 100- Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine*. 1992;4: 361–368.
- 101- Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:13043–13048.
- 102- Williams TN, Zhang CX, Game BA, He L, Huang Y. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fc[gamma]RII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:61–66.

103- Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, Li RK, Mickle DA, Verma S. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*. 2003;107:1783–1790.

104-The CAPTURE Investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997, 349:1429-1435.

105- Ferreiros ER, Boissonet CP, Pizarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958–63

106- Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuszi AG, et al. Plasma protein acute phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996;94:2373– 80.

107- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:845– 8.

108-Kennon S, Price CP, Mills PG, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1266 –70.

109- Morrow DA, Rifai N, Antman EN, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin I in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460 –5.

110- James SK, Armstrong P, Bernathan E, et al., and the GUSTOIV- ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916 –24.

111- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96: 4204–10.

112-. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML, for the CAPTURE Investigators. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535– 42.

113-Angiolillo et al; Inflammation in acute coronary syndromes: mechanisms and clinical implications *Rev Esp Cardiol* 2004;57:433-46

114-Schöenack U, Libby P; CD40 signal and plaque instability: *Circ Res* 2001;89:1092-1103

115-Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al; CD40L on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells *Nature* 391,591-94

116- Bruemmer D, Riggers U, Holzmeister J, et al.: 2001. Expression of CD40 in vascular smooth muscle cells and macrophages is associated with early development of human atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 87:21–27.

- 117-Schönbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58:4-43.
- 118-Kiener PA, Moran-Davis p, Rankin BM, et al. Stimulation of CD40 with purified soluble gp39 induces proinflammatory responses in human monocytes. *J Immunol*. 1995;155:4917-4925.
- 119-Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation*. 2002;106:2888-2899
- 120- Lutgens E, Daemen JAP CD40-CD40L Interactions in Atherosclerosis; *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:27-32
- 121-Mach F, Schönbeck U, Bonnefoy JY, et al.:1997a. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40. Induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 96:396-399.
- 122-Schönbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation*. 2001;104:2266-2268.
- 123-Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003;348:1104-1111.
- 124- Schonbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, et al. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:7458-7463.
- 125-Lutgens E, Cleutjens KB, Heeneman S, et al. Both early and delayed anti-CD40 antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 2000;97:7464-7469.
- 126-Schwartz RS, Holmes Jr DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1284-93
- 127-Welt FG, Tso C, Edelman ER et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med* 2003;8:1-7.
- 128-Farb A, Weber DK, Kolodgie FD et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002;105:2974-80.
- 129- Hokimoto S, Oike Y, Saito T et al. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 in atherectomy specimens from patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circ J* 2002;66:114-6.
- 130-. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:3098-102.

- 131-Serrano Jr CV, Ramires JA, Venturinellie M et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1276–80
- 132-Azar RR,McKay RG, Kiernan FJ, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol* 1997;80:1476 -8.
- 133- Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2003;145:248 - 53.
- 134-Gottsauner-Wolf M, Zasmeta G, Hornykewycz S et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000;21:1152–8.
- 135-Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T et al. Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart* 2000;84:83–7.
- 136- Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2003;145:248–53.
- 137- Fukuda D, Shimada K, Tanaka A et al. Circulating monocytes and instent neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:18–23.
- 138- Hokimoto S, Ogawa H, Saito T et al. Increased plasma antigen levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Circ J* 2000;64:831–4
- 139-Fukuda D, Shimada K, Tanaka A et al. Circulating monocytes and instent neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:18–23
- 140-Gaspardone A, Crea F, Versaci F et al. Predictive value of C-reactiveprotein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:515–8.
- 141-Schillinger M, Exner M, Mlekusch W et al. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month instent restenosis. *Radiology* 2003;227:516–21.
- 142-Hokimoto S, Oike Y, Saito T et al. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 in atherectomy specimens from patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.*Circ J* 2002;66:114–6.
- 143-Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:3098–102.
- 144-Farb A, Weber DK, Kolodgie FD et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002;105:2974–80.
- 145- Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998;98:2370–6.

- 146- Chan AW, Bhatt DL, Chew DP et al. Relation of Inflammation and Benefit of Statins After Percutaneous Coronary Interventions. *Circulation* 2003;107:1750–6.
- 147- Meuwissen M, Piek JJ, van der Wal AC et al. Recurrent unstable angina after directional coronary atherectomy is related to the extent of initial coronary plaque inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1271–6.
- 148- Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M et al. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:839–46.
- 149- Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1512–21.
- 150--Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of clinical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1277–83.
- 151- Chan AW, Bhatt DL, Chew DP et al. Relation of Inflammation and Benefit of Statins After Percutaneous Coronary Interventions. *Circulation* 2003;107:1750–6.
- 152-Patti G, Di Sciascio G, D'Ambrosio A et al. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002;89:372–6.
- 153-Rahel BM, Visseren FL, Suttorp MJ et al. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res* 2003;60:136–40.
- 154-Pietersma A, Kofflard M, de Wit LE et al. Late lumen loss after coronary angioplasty is associated with the activation status of circulating phagocytes before treatment. *Circulation* 1995;91:1320–5.
- 155-Dibra A, Mehilli J, Braun S 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.
- 156-Cipollone F, Feri C, Resideri G; Preprocedural level of sCD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after PCI; *Circulation* 2003; 108(22);2276-81
- 157-Turker S, Guneri S, Akdeniz B, Usefulness of preprocedural sCD40L for predicting restenosis after PCI in patients with stable coronary artery disease; *Am J Cardiol* 2006;97(2);198-202
- 158-CAPRIE steering committee, A randomized blinded trial of Clopidogrel versus ASA in patients at risk of ischemic events *Lancet* 1996,348 1329-39



159-CURE study investigators, Effects of Clopidogrel in addition to ASA in patients with NSTEMI. *N Engl J Med* 2001; 344: 494-502

160-Mehta et al, Effects of pretreatment with Clopidogrel and ASA followed by long term Therapy in patients undergoing PCI. *Lancet* 2001; 358:527-533

161-CREDO investigators, Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following PCI. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420

162-CLARITY TIMI 28 investigators, Addition of Clopidogrel to ASA and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1179-89

163-COMMIT investigators, Addition of Clopidogrel to ASA in 45,852 patients with AMI. *Lancet* 2005; 366: 1607-21

164-CHARISMA investigators, Clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events. *NEJM* 2005; 353: 418-21

165-Patti et al, Randomized trial of high loading dose of Clopidogrel for reduction of periprocedural MI in patients undergoing PCI. *Circulation* 2005; 111: 2099

166-Hermann A, Bernhard HR, Braun M, et al, Platelet CD40L, subcellular localization, regulation of expression and inhibition by Clopidogrel. *Platelet* 2001; 12: 74-82

167-Cha et al, Changes in platelet P-selectin and in plasma CRP in acute ischemic stroke treated with a loading dose of clopidogrel. *J of Thromb and thrombolysis* 2002; 14(2): 145-150

168-Quinn MJ, Deepak LB, Zidar F, et al, Effect of Clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing PCI. *Am J Cardiol* 2004; 93: 679-84

169-Deepak PV, Deepak LB, Derek P, et al, Effect of Clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in CRP after PCI. *Am J Cardiol* 2004; 94: 358-60

170-Xiao Z, Pierre T, Clopidogrel inhibits platelet-Leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide induced platelet activation in patients with ACS. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1982-8

171-Yip HK, Chang LT, Sun CK, et al, Impact of Clopidogrel on suppression of circulating levels of sCD40L in patients with UAP undergoing PCI. *Am J Cardiol* 2006; 97: 192-194

172-Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sørensen S, Ömbius R, for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-1425.

173- Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone P. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 2000; 342: 101-114.

174- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E. Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary

175- TIMI-III investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI-III trial. *Circulation* 1994; 89:1545–1556.

176- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared to a conservative strategy. *N Engl J Med* 1998; 338:1785–1792.

177- Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000; 356:9–16.

178- Cannon C. Tactics-TIMI 18 (Treat angina with Aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy). *N Engl J Med* 2001; 344:1879–1887.

179- Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS Study). *Eur Heart J* 2000; 21:1954–1959.

180- Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002; 23:230–238.

181- Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al., for the Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002; 360:743–751.

182- Winter de RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al., for the ICTUS investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353:1095–1104.

183-Breeman A, Ottervanger JP, Boersma E, et al; Revascularization for Non ST elevated ACS, a state of art J of Cardiovasc Med. 2006;7:108-113

184- Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine versus selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:2908–2917.

185-Yusuf S, Flather M, Pogue J, Varigos J, Piegas L, Avezum A, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcome in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998; 352:507–514.

- 186- Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, et al. Association of revascularisation with low mortality in Non- ST Elevation Acute Coronary Syndrome, a report from GUSTO IV-ACS. *Eur Heart J* 2004; 25:1494–1501.
- 187- Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292:2096–2104.
- 188- Serrano Jr CV, Ramires JA, Venturinellie M et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1276–83.
- 189- Azar RR,McKay RG, Kiernan FJ, et al. Coronary angioplasty induces a systemic inflammatory response. *Am J Cardiol* 1997;80:1476 -8.
- 190-. Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2003;145:248 - 53.
- 191- Gottsauner-Wolf M, Zasmeta G, Hornykewycz S et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000;21:1152–8.
- 192- Atul Aggarwala, Arnon Blumb, David J. Schneiderc, Soluble CD40 ligand is an early initiator of inflammation after coronary intervention *Coronary Artery Disease* 2004, 15:471–475
- 193- Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Deckelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK, Frederick B, Nakada MT, Topol EJ. Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2001;104:163–167.
- 194- Ertugrul Ercan, MD,<sup>a</sup> Istemihan Tengiz, MD,<sup>b</sup> Can Duman, MD, Effect of tirofiban on C-reactive protein in non-ST–elevation myocardial infarction (*Am Heart J* 2004;147:e1.)
- 195-Piechota W; Correlation of hsCRP with the extend of coronary atherosclerosis in men with symptoms of ischemic heart disease *Pol Merkuruzs Lek* 2005 18 (107) 511-5
- 196- Navarro E,Gabay JM,Alvarez J,et al,Relation of CRP to extent and complexity of coronary narrowing in patients with non ST elevated ACS; *Cor Artery Dis* 15(8) 477-84
- 197-Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults [see comments]. *Diabetes Care* 1999;22: 1971–7.
- 198-Tromboxane dependent CD40L release in type 2 DM *J of Am Coll Cardiol* 2006 17:47(2) 391-7

199-Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42–7.

200- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH, Buring JE. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767–72.

201- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men [see comments]. *Lancet* 1998;351:88–92.

202- Zdrojenski T, Chwojncki K, Bandosz P, et al, Distribution of C-reactive protein and its relation to arterial hypertension in a country representing a high-risk region for cardiovascular diseases ,*Blood Pres* 2006 15(1) 20-6

203- Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG;Association between hypertension and CRP in healthy middle aged men and women *Cor. Artery Dis.* 2004 15(6) 331-6

204-Schillaci G, Pirro M, Gemelli F;Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J of Hypertension* 2003 21(10) 1841-6

205- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of c-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999;100:230–235.

206- Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001;286:64–70.

207-Cannon et al,Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after ACS *NEJM* 350 1495-504

208-Nissen et al,Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis *JAMA* 2004;291 1071-1080

