

İntrakoronar Stent Uygulanan Kararlı Angina Pektorisli Olgularda Agonistlerle İndüklenmiş İn-Vitro Trombosit Agregasyon Yanıtı ve Tiklopidinin Etkisi

Uz. Dr. Abdi SAĞCAN, Prof. Dr. Mustafa AKIN, Doç. Dr. Serdar Bedii OMAÿ*, Prof. Dr. Azem AKILLI**, Prof. Dr. Cüneyt TÜRKÖĞLU

Atakalp Kalp Hastanesi, Ege Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD., Hematoloji BD.* ve Kardiyoloji ABD.**, İzmir

ÖZET

Koronar stent (KS) lokalize darlıkların tedavisinde ve perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) sonrası gelişen suboptimal sonuçların giderilmesinde seçilmiş bir yöntem olup bypass cerrahisine güçlü alternatif oluşturmuştur. Ancak, hem PTCA hem de KS işlemi nedeniyle hemostatik sistem aktive olabilmekte ve iskemik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Konvansiyonel antiagregan ve antikoagulan ajanlar trombosit agregasyonu ve tromboz gelişimini yeterince engelleyememektedir. Sağlıklı bireylerde tiklopidinin ADP-aracılı ex-vivo trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda, tiklopidinin, KS işlemi sonucu gelişen in-vitro trombosit agregasyon (TA) yanıtı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya homojen medikal tedavi (aspirin+nitrat) alan ve başarılı KS uygulanan seçilmiş 38 olgu (ort. yaş:57±9, işlem öncesi darlık %93±7, işlem sonrası darlık %4±2) alındı. Standart protokol ve materyaller kullanılarak KS uygulandı. İşlem esnasında 500mg/gün tiklopidin başlanarak 1 ay süreyle idame ettirildi. KS öncesi, hemen sonrası ve 8. ci günde elde edilen trombosit zengin plazma örnekleri ADP (10µmol/L), kollajen (0.6mg/ml) ve epinefrinle (20µmol/L) ayrı ayrı uyarılarak elde edilen trombosit agregasyon eğrilerinden aktivasyon yüzde ve süreleri elde edildi. Elde edilen veriler repeated test ANOVA ile karşılaştırıldı.

Stent işleminden hemen sonra, kollajenle indüklenmiş TA süresinin anlamlı derecede uzadığı ($p<0.05$), diğer agonistlerle ise anlamlı bir değişikliğin olmadığı, 8. ci günde ki TA sürelerinin normale yaklaştığı ($p>0.001$) gözlemlendi. Stentten hemen sonra, kollajen ve epinefrinle indüklenmiş TA amplitüdünde anlamlı olmayan bir artma ($p>0.05$), ADP ile indüklenmiş TA yanıtında anlamlı olmayan bir azalma gözlemlendi. Ancak 8. ci günde bakılan TA yanıtında, her 3 agonist için anlamlı ($p<0.05$ - <0.001) bir azalmanın olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, seçilmiş olgularda konvansiyonel tedavinin in-vitro TA yanıtını yeterince engelleyebildiği, işlem esna-

şı başlanan tiklopidin tedavisinin bu yanıtı daha da baskıladığı saptandı. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 16-21

Anahtar kelimeler: Koroner stent, in-vitro trombosit agregasyonu, tiklopidin, agonist

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) ve koroner stent (KS) uygulaması, yüksek doz anti-koagulan ve antiagregan sağaltıma rağmen trombositlerin rol oynadığı ani ve tehlikeli hemostatik yanıtlara neden olabilmektedir (1).

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti esnasında iatrojenik ve kontrollü lezyonların oluşturulması amaçlanmaktadır. İşleme bağlı olarak hem intima hem de media tabakasını içeren tip 3 vasküler zararlanma oluşmaktadır (2). Lezyonu dilate etmek için bir miktar basınç uygulaması gerektiğinden endotelin sıyrılması kaçınılmazdır. Soyulan endotelin antitrombojenik özelliği bozulmakta, trombojenik doku elemanları (kollajen, elastin, düz kas hücreleri) kanla temas etmekte ve agregan olan trombositlerden bazı büyüme ve mitojenik faktörler, damar büzücü mediyatörler salınmaktadır. Bu faktörler trombosit agregasyonunu (TA) daha da arttırmaktadır (3,4).

Trombosit agregasyonu üzerinde farklı antiagregan ajanların farklı etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, başarılı ve sorunsuz KS uygulanan, diyabet ve hiperetansiyon gibi risk faktörleri bulunmayan kararlı angina pektorisli olgularda, bir ADP-aracılı TA inhibitörü olan tiklopidinin işlem esnasında başlanarak kullanımının farklı agonistlerle indüklenmiş TA yanıtı üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya kararlı angina pektoris kliniği bulunan ve koroner anjiyografi ile saptanmış lezyonlarına başarılı KS uy-

Alındığı tarih: 3 Temmuz 2001, revizyon 13 Kasım 2001
Yazışma adresi: Uz. Dr. Abdi Sağcan, Gediz cad. Şakirbey apt.
B Blok, K:6, D:16, Bornova, İzmir, 35040
Tlf.: (0232) 374 22 35 Faks: 0 232 441 67 66
E-posta: Abdısagcan@superonline.com
Bu çalışma 3rd International Congress On Coronary Artery Disease (Lyon, France, October 2-5, 2000)'de sunulmuştur.

gülenen seçilmiş 38 olgu (28 erkek, 10 kadın, ort. yaş:57±9) alındı. Olguların tamamı işlem öncesi aspirin ve nitrat kullanmaktaydı. Akut miyokard infarktüsü, acil koroner girişim, karasız angina pektoris, diyabetes mellitus, hipertansiyon, trombositopeni veya trombositoz varlığı, kanama diyatezi ve girişim öncesi antikoagulan veya aspirin dışı antiagregan kullanımı öyküsü bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Trombosit agregasyonu ölçümü

Koroner stent öncesi (bolus heparin yapılmadan önce), KS'ten hemen ve 7 gün sonra sonra brakıyal venden minimal turnike uygulanarak 9 cc kan alındı ve içinde 1 cc %3.8'lik sodyum sitrat bulunan özel tüplere konuldu. Bu örnekler oda ısısında ve 200 gravitede 15 dk. süreyle santirifüje edilerek trombositten zengin plazma (TZP) hazırlandı. TZP örnekleri mm³'ünde 200-400 bin trombosit içerecek şekilde gerekirse trombositten fakir plazma (TFP) ile dilüe edildi. Daha sonra TZP örnekleri ayrı ayrı adenozin difosfat (ADP, 10µmol/L), kollajen (0.6mg/ml) ve epinefrinle (20µmol/L) ile karşılaştırıldı ve trombositlerin agregasyonları uyarıldı. Trombositlerin agregasyonu plazmadaki optik dansite değişikliği esasına dayanarak çalışan; Born'un Turbidometrik Yöntemi ve lumudial aggregometre (Chronolog-Corporation, PA-USA) aygıtı kullanılarak oluşturulan agregasyon eğrileri özel milimetrik kağıtlara yazdırıldı. Eğrinin düşey düzlemi aktivasyon yüzdesi (% amplitüd), yatay düzlemi aktivasyon süresi (saniye) olarak kaydedildi. Ayrıca işlem öncesi ve sonrası trombosit sayıları ve ACT değerleri elde edildi.

Girişime ait özellikler

Tüm olgulara transfemoral yol ve standart teknikle KS uygulandı. Lezyon saptanan 39 damardaki toplam 42 kritik lezyona stent uygulandı. Arteriyel kanülün yerleştirilmesi işlemin başlangıcı, radyokontrast madde verilerek sonuç luminal çapın gösterilmesi işlemin sonu, aradaki süre ise işlem süresi olarak kabul edildi. Balon dilatasyonu ve stente ait özellikler kaydedildi. Predilatasyon öncesi her hastaya standart doz (10.000 ünite) fraksione olmayan heparin IV bolus olarak yapıldı ve 500 mg tiklopidin PO verildi. İşlem sonrası ACT değeri normalin en az 2.5 katı olacak şekilde heparin tedavisi titre edildi ve 0.5 mcg/kg/dk İV nitroglicerinin verildi. Tiklopidin 500 mg/gün dozunda idame ettirildi. Girişim sonrası olgular yoğun bakım ünitemizde monitorize edilerek akut iskemik olay ve aritmi açısından 24 saat süreyle izlendi. Sorunsuz taburcu edilen hastalar 7 gün sonra klinik+hematolojik bulguları, 1 ay sonra da klinik bulguları açısından tekrar değerlendirildi.

İstatistik

İstatistiksel analizler için primer paket programı kullanıldı. Girişim öncesi ve sonrası (ikili) bakılan parametrelerin değerlendirilmesinde "paired-t testi", ikiden fazla tekrarlayan parametrelerin değerlendirilmesinde "repeated measures ANOVA" testi ve diğer parametrelerin ilişkilerinin araştırılmasında "korelasyon analizi" kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Koroner stent uygulanan olguların yaklaşık 3/4'ü erkek, 1/4'ü kadın olup tamamı kararlı angina pektoris

kliniği ile başvuran olgulardan seçildi. Girişim öncesi nitrat ve aspirin kullanan olgular dahil edilerek tedavi açısından homojenite gösteren bir grupta çalışıldı.

Girişime ait özellikler

Klinik olarak ciddi (≥ 70) darlığa neden olan lezyonlar sıklıkla 1 veya 2 damarda (%87) bulunmaktaydı. KS uygulanan toplam 42 lezyonun %95'i tip B+C lezyondan oluşmaktaydı. Stent uygulanan lezyonların arter dağılımı yapıldığında sol ön inen dal arteri (%64), sağ koroner arter (%24) ve sirkumfleks arter dalı (%12) sıralaması oluştu. İşlem öncesi darlık yüzdesi 93 ± 7 iken, KS sonrası rezidü darlık oranı 4 ± 2 ($p<0.0001$) olarak hesaplandı. KS öncesi olguların TIMI 2+3 akım oranı %47 iken KS sonrası bu oran %100 olarak hesaplandı. Olguların hiç birisinde KS sonrası 7 ve 30 günlük takipte akut iskemik olay ve anlamlı EKG değişikliği izlenmedi (Tablo 1-2).

Laboratuvar

Stent sonrası trombosit sayısında azalma gözlenmekle birlikte aradaki fark anlamlı değildi. İşlemden 7

Tablo 1. Anjiyografi ve işlemle ilişkili özellikler

	(n)	(%)
Lezyonlu damar sayısı (n=39)		
1 damar	11	29
2 damar	22	58
3 damar	6	13
Lezyon tipi (n=42)		
TipA	2	4.7
TipB	23	54.7
TipC	17	40.6
Lezyon dağılımı (n=42)		
LAD	27	64
RCA	10	24
LCx	5	12
Ortalama darlık (%)		
KS öncesi	93±7	
KS sonrası	4±2	
Ort. lezyon uzunluğu (mm)	17.5±5.8	
TIMI akımı (KS öncesi)		
0	8	19
1	6	14.2
2	16	38.1
3	12	28.7
TIMI akımı (KS sonrası)		
0	0	0
1	0	0
2	4	9.5
3	38	90.5
Akut iskemik olay (24 saat)	0	0

KS: Koroner stent

Tablo 2. Stent ve işleme ait özellikler

	(n)	(%)
Tek stent	34	89.5
Çift stent	4	10.5
Ort. stent çapı (mm)	3.01±0.08	
Ort. stent uzunluğu (mm)	20.71±6.21	
Ort. balon basıncı (atm)	8.11±2.17	
Maksimum balon basıncı (atm)	9.27±2.67	
Ort. balon basınç süresi (sn)	56.4±14.3	
Toplam balon basınç süresi (sn)	92.6±39.8	
İşlem süresi (dk)	42.3±16	
Stent tipi		
Heparin kaplı	7	%16.7
Heparinsiz	35	%92.3
Jo stent	22	52.4
ACS Multilink	10	23.8
NIR stent	8	19
Diğer	2	4.8

gün sonra trombosit sayısının normale yaklaştığı gözlemlendi (p=0.07). Predilatasyon öncesi hastalara verilen standard doz fraksione olmayan heparin, KS sonrası ACT değerlerinin bazalin en az 2.5 katı olacak şekilde (p<0.001) titre edildi (Tablo 3).

Trombosit agregasyonu

ADP, kollajen ve epinefrin ile uyarılmış TA eğrilerinden aktivasyon amplitüd ve süreleri elde edildi. İşlem öncesi, hemen sonrası ve 8. ci gün elde edilen değerler karşılaştırıldı:

KS uygulamasından hemen sonra kollajenle indüklenmiş TA süresinin anlamlı olarak uzadığı (p<0.001), ADP ve epinefrin ile oluşan TA sürelerinin ise anlamlı değişiklik (p>0.05) göstermediği saptandı. Sekizinci günde ise her 3 agonistle oluşan TA

Tablo 3. Laboratuvar özellikleri

Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	
KS öncesi	249±67
KS'ten hemen sonra	230±62
KS'ten 7 gün sonra	244±61
p*	0.07
Aktive pıhtılaşma zamanı (ACT-sn)	
KS öncesi	109±24
KS'ten hemen sonra	249±67
p**	<0.001

KS: Koroner stent, *: "Repeted measures ANOVA",
** : "Paired -t testi"

sürelerinin bazale yaklaştığı gözlemlendi. Agregasyon amplitüdü açısından bakıldığında, stent uygulamasından hemen sonra kollajen ve epinefrinle indüklenmiş TA yanıtında anlamlı olmayan bir artma (p>0.05), ADP ile indüklenmiş TA yanıtında anlamlı olmayan bir azalma (p>0.05) gözlemlendi. Ancak 8. ci günde bakılan TA yanıtında, her 3 agonist için anlamlı (p<0.05-<0.001) bir azalmanın olduğu belirlendi (Tablo 4-5).

Korelasyon analizi kullanılarak, agonistlerle oluşan TA amplitüdü ve süre değişikliği ile yaş, cinsiyet, lezyon yeri, lezyon tipi, balon çapı, stent uzunluğu, stent tipi ve toplam işlem süresi arasında bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

TARTIŞMA

Trombositlerin değişik uyarılarla uyarılmaları, bir trombosit yüzey reseptörü olan Gp2b/3a ile fibrinojen, fibronektin ve vonWillebrand Faktör (vWF)'ün etkileşmelerine neden olur. Bu etkileşme sonucu TA meydana gelir. Daha sonra kümeleşmiş trombositlerden bazı sekresyon ürünleri açığa çıkar ve komşu trombositlerin 3 farklı yolla aktive olmaları sağlanır: a) Trombosit dens granüllerinden ADP ve serotonin salgılanır ve fibrinojen ve vWF'ün kendi reseptörlerine bağlanması uyarılır. b) Kollajen ve trombin salgınır ve trombosit aktive edici faktörün (TAF) uyarılması ile fibrinojen-reseptör etkileşimi sağlanır. (Bu yol, spontan veya balonla oluşturulmuş aterosklerotik plak rüptürü sonrası TA'nunda önemli rol oynar). c) Tromboksan A₂ (TxA₂) salgınır. Tromboksan sentetaz yoluyla oluşan TxA₂ hücre içi Ca⁺⁺ mobilizasyonunu artırarak Gp2b/3a reseptöründe yapısal değişikliklere neden olur. Güçlü bir trombosit agonisti olan TxA₂ aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktördür. (Bu yol daha çok hipertansiyonlu olgularda rol oynar) (5,6,7).

Antiagregan olarak en yaygın kullanılan ajan aspirindir. Ancak zayıf ve nonselektif antiagregan etkisi ve stenotik bir arterdeki mural trombusun trombojenik aktivitesini etkilememesi bir dezavantajdır. Ayrıca olguların %15-45'i aspirinin antitrombosit etkilerine karşı direnç gösterirler. Thienopyridine grubu antiagregan ajanlar (tikopidin ve klopidogrel) ve glikoprotein 2b/3a reseptör blokerleri gibi yeni ajanlar terapötik etkilerini aspirinden farklı mekanizma-

Tablo 4. Agregasyon süreleri

Agonist	KS öncesi (sn)	KS sonrası (sn)	8.ci gün (sn)	P*
ADP	145±101	154±65	144±8	AD
Kollajen	205±144	257±220	223±126	<0.001
Epinefrin	281±135	277±142	282±130	AD

KS: Koroner stent, *: "Repeated test ANOVA", AD: p>0.05

Tablo 5. Agregasyon amplitüdüleri

Agonist	KS öncesi (sn) Amplitüd %	KS sonrası Amplitüd %	8.ci gün Amplitüd %	P*
ADP	46.1±15.6	42.9±19.3	36.3±14.1	<0.05
Kollajen	1.29±4.28	2.37±3.95	0.08±1	<0.001
Epinefrin	27.5±15.6	29.2±13.6	21.7±12	<0.001

KS: Koroner stent, *: "Repeated test ANOVA"

larla oluştururlar. Hem tiklopidin hem de klopidogrel'in aspirinle randomize edilerek karşılaştırıldığı çalışmalarda, akut tromboz veya kardiyak olay gelişimini önlemeleri açısından %10 daha etkin oldukları gösterilmiştir (8,9). Çalışmamız bu ajanları karşılaştıran bir plan üzerine kurulu olmamakla birlikte, olgularımızın hiç birisinde akut tromboz veya kardiyak olay gözlenmemiştir. Bu durum, hastaların düşük riskli ve seçilmiş olmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Tiklopidin verilen sağlıklı gönüllülere ait trombositlerde, bu bileşiğin ADP'a yanıt olarak gelişen TA'nun güçlü bir inhibitörü olduğunu gösteren geniş kapsamlı ex-vivo çalışmalar yapılmıştır (10). Trombosit agregasyonunun yalnızca ikinci fazını inhibe eden aspirinin aksine tiklopidin TA'nun hem birinci fazını (salıverme reaksiyonu meydana gelmeden önceki faz) hem de ikinci fazını inhibe etmektedir. Tiklopidin ayrıca sağlıklı bireylerde, araşidonik asid, kollajen, TAF, trombin, serotonin, adrenalin, streptokinaz ve U 46619 gibi agonistlerle indüklenmiş TA'nu ılımlı bir şekilde bloke etmekte, farklı agonistlerle oluşan salınım reaksiyonunu kısaltmaktadır (11,12,13). Tiklopidin ve klopidogrel'in ADP etkisiyle başlayan agregasyon üzerinde selektif etki göstermesine yol açan moleküler mekanizmanın ne olduğu açık olmamakla birlikte, trombosit yüzeyindeki purinerjik reseptörleri etkilediği, fibrinojenin Gp2b/3a kompleksine bağlanmasını önlediği düşünülmektedir (14,15). Tiklopidinin pek çok pıhtılaşma faktörü, fibrinolitik sistem ve tromboksan sentezi üzerinde etki-

si bulunmayıp, etkinliği doza bağımlı olarak artmaktadır (13,14,16).

Çalışmamızda, KS işlemi gibi direkt bir uyaran sonrası trombositlerde oluşan in-vitro agregasyon değişikliği ve bu değişikliğe tiklopidinin etkileri araştırılmıştır. Böylelikle trombosit agregasyonu üzerine, erken akut dönemde konvansiyonel tedavinin (heparin+aspirin) etkisi, geç dönemde ise tiklopidinin etkisi ölçülmüştür. Alman ilk kan örneği aspirinin etkinliğini, 2.ci kan örneği aspirin+heparinin etkinliğini, 3.cü kan örneği aspirin+tiklopidinin etkinliğini göstermektedir. Trombosit agregasyonu verileri hem süre hem de amplitüd için kantitatif olarak hesaplanmıştır. Bir ADP reseptör blokeri olarak bilinen tiklopidinin, ADP'den daha güçlü bir agonist olan kollajen ve daha zayıf bir agonist olan epinefrinle indüklenmiş TA üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgular kararlı angina pektorisli hastalardan seçilmiştir. Bilindiği gibi kararsız angina pektorisde koroner damarda trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu söz konusudur (17). İntakoroner trombüs oluşumu ile beraber seyreden bu tür akut koroner sendromlarda hem ADP reseptör blokerlerinin hem de Gp2b/3a inhibitörlerinin etkinliği aspirinden daha yüksek bulunmuştur (18,19). Olgularımız kararlı angina pektorisli olmakla birlikte, PTCA esnasında oluşan plak çatlama sonrası ortaya çıkan değişikliklerin tıpkı kararsız angina pektorisli olgularda olduğu gibi TA'nunu tetikleme beklenbilir.

Agregasyon süreleri açısından değerlendirildiğinde, sadece kollajenle indüklenmiş agregasyon süresi işleme bağlı olarak anlamlı artış göstermiş, ADP ve epinefrinle ciddi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum kollajenin çok daha güçlü bir uyaran olması ile ilişkili olabilir. Agregasyon süreleri 8.ci günde bazal değerlere oldukça yakın değerler göstermiştir. Agregasyon amplitüdüleri, her 3 agonist için, işleme bağlı olarak anlamlı olmayan değişiklik göstermiş, ancak 8.ci günde bazal değerlerin de altına inmiştir. Çalışmamızda tiklopidinin, sağlıklı bireylerde yapılan çalışmadakine ⁽¹³⁾ benzer bir şekilde, sadece ADP ile değil, aynı zamanda kollajen ve epinefrinle indüklenmiş in-vitro TA'nu da bloke ettiği dikkati çekmiştir. Hem agregasyon süreleri hem de agregasyon amplitüdülerindeki toplam değişiklikler göz önüne alındığında, KS uygulanan ve diyabet, hipertansiyon gibi klinik risk faktörleri bulunmayan kararlı angina pectorisli olgularda konvansiyonel tedavinin (heparin+aspirin) in-vitro TA yanıtını yeterince engelleyebildiği, işlem esnası eklenen tiklopidin tedavisi ile daha sonraki günlerde bu etkinliğin daha da arttığı gözlenmiştir. Takipte klinik olarak trombotik olayın görülmeşi, saptadığımız bu in-vitro değişikliklerin, in-vivo değişiklikleri yansıtılabileceği izlenimini vermiştir.

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti yapılan olgularda trombosit sayısında azalma olduğu ve bu azalmanın in-vivo TA'nun dolaylı bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür ⁽²⁰⁾. Çalışmamızda da işleme bağlı olarak trombosit sayısında anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir. Bu durum kateter, kılavuz tel, pacemaker elektrodu ve introducer gibi vücuda yabancı materyallere yapışan trombositlerin veya işleme aktif hale gelmiş trombositlerin sekestresyonuyla ilişkili olabilir. Örneğin anjiyografi kateterine ve kılavuz tellere trombositlerin yapışabildiğini gösteren elektron mikroskopik çalışmalar mevcuttur ^(21,22). Heparinin, in-vitro TxA₂ üretimini arttırmak suretiyle TA'nu arttırabileceği, ADP ve epinefrin ile uyarılmış TA'nu potansiyalize edebileceği ve bunun yüksek molekül ağırlıklı heparinde daha fazla olduğu gösterilmiştir ^(23,24). Kontrast maddelerin ise, ilişkili sonuçlar olmakla birlikte TA'nu arttırabileceği yönünde sonuçlanmış çalışmalar mevcuttur ⁽²⁵⁾. Olgularımızdaki trombosit sayısının ortalama trombosit ömrüyle örtüşen 7 günlük bir süre sonrası normale yaklaşması da sayıdaki azalmanın işleme bağlı ge-

çici bir azalma olduğunu ve tiklopidin kullanımından etkilenmediğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, kararlı angina pectorisli seçilmiş olgularda heparin ve aspirin verilerek yapılan KS uygulaması in-vitro TA yanıtını yeterince engelleyebilmekte, işlem esnası eklenen tiklopidin tedavisi ile bu yanıt daha da baskılanmaktadır. Ancak bu değişikliklerin bire bir in-vivo yanıtı yansıtıp yansıtmadığının geniş hasta içerikli serilerde araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Tschoepe D, Schutheiss HP, Kolarov P et al:** Platelet membrane activation markers are predictive for increased risk of acute ischemic events after PTCA. *Circulation* 1993;88:37-42
2. **Fuster V, Jang I-K:** Role of Platelet-Inhibitor Agents in Coronary Artery Disease. In Eric J Topol MD. Textbook of Interventional Cardiology, Second Edition, vol:1, p:3-22, W. B. Saunders Company, printed in USA, 1994
3. **Fischell TA, Derby G, Tse TM, Stadius ML:** Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A quantitative arteriographic analysis. *Circulation* 1988;78:1323-34
4. **Liu MW, Roubin GS, King SB et al:** Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989;79:1374-87
5. **Mayne R:** Collogenous proteins of blood vessels. *Arteriosclerosis* 1986;6:585-93
6. **Peerschke EI:** The platelet fibrinogen receptor. *Semin Hematol* 1985;22:241-59
7. **Moncada S, Vane JR:** Arachidonic acid metabolites and the interaction between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med* 1979;300:1142-7
8. **Erinç K, Uzun M, Sağ C:** Bir antiplatelet ajan: Klopidogrel. *MN Kardiyoloji* 2000; 7:179-81
9. **Berger PB:** The thienopyridines in coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 1999;1:192-8
10. **Iovine C, d'Avenia V, Turco S, Mattioli PL, di Minno G:** Ex-vivo effects of ticlopidine on human platelets:inhibition of fibrinogen binding by a mechanism independent of thromboxane formation. *Agents Action* 1984;15:105-7
11. **Van Belle E, McFadden EP, Lablanche JM, Bauters C, Haman M, Bertrand ME:** Two-pronged antiplatelet therapy with aspirin and ticlopidine without systemic anticoagulation: an alternative therapeutic strategy after bailout stent implantation. *Cor Art Dis* 1995;6:341-5
12. **Saltiel E, Ward A:** Ticlopidine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and thera-

peutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs* 1987;34:222-62

13. Heptinstall S, May JA, Glen JR, Sanderson HM, Dickinson JP, Wilcox RG: Effects of ticlopidine administered to healthy volunteers on platelet function in whole blood. *Thromb Haemost* 1995; 74:1310-5

14. Di Minno G, Cerbone AM, Mattioli PL, Turco S, Iovine C, Mancini M: Functionally thrombasthenic state in normal platelets following the administration of ticlopidine. *J Clin Invest* 1985;75:328-38

15. Gachet C: Platelet activation by ADP: the role of ADP antagonists. *Ann Med* 2000;32:15-20

16. Picard-Fraigne C: Ticlopidine hydrochloride: relationship between dose, kinetics, plasma concentration and effect on platelet function. *Thromb Res* 1983;119-28

17. Balsano F, Rizzon P, Violi F et al: Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. *Circulation* 1990;82:17-26

18. Meyer BJ: Antithrombotic drugs: insights from cardiology. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:19-27

19. Pepine CJ: Aspirin and newer orally active antiplate-

let agents in the treatment of the post-myocardial infarction patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1126-8

20. Kolarov P, Tschoepe D, Nieuwenhuis HK, Gries FA, Struer B, Schultheiss HP: Periprocedural platelet activation. Part II of the Duesseldorf Platelet Study (DPPS). *Eur Heart J* 1996;17:1216-22

21. Bonan R: Scanning electron microscopy analysis of coronary angioplasty devices;comparison between use of Ioxaglate and Iopamidol. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:23A

22. Gasperetti CM, Feldmann MD, Burwell LR et al: Influence of contrast media on thrombus formation during coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;18:663

23. Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, Lindon JN, Favreau L: Effect of heparin and heparin fractions on platelets aggregation. *J Clin Invest* 1980;65:64-73

24. Brace LD, Issleib S, Fareed J: Heparin-induced platelets aggregation is inhibited by antagonists of the thromboxane pathway. *Thromb Res* 1985;39:533-9

25. Chronos NA, Goodall AH, Wilson DJ, Sigward U, Buller NP: Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used interventional cardiology. *Circulation* 1993;88:2035-44