

Koroner arter hastalarında insan trombosit antijen-1 gen polimorfizmi ile klopidoğrel direnci ilişkisi

Relationship between human platelet antigen-1 gene polymorphism and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease

Dr. İbrahim Halil Tanboğa, Dr. Mehmet Mustafa Can,[#] Dr. Alper Özkan,^{*} Dr. Hacer Ceren Tokgöz,[#] Dr. Taylan Akgün,[#] Dr. Fatih Koca,[#] Dr. Mustafa Kurt,[†] Dr. Cihangir Kaymaz[#]

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum;

[#]Kartal Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul;

^{*}Cleveland Klinik, Kalp ve Damar Enstitüsü, Kardiyoloji Kliniği, Cleveland, Ohio, ABD;

[†]Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Hatay

ÖZET

Amaç: İnsan trombosit antijeni-1 (İTA-1) gen polimorfizminin koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkili olduğu ve trombosit fonksiyonlarını etkilediği öne sürülmüştür. Bu çalışmada KAH olan ve olmayan bireylerde İTA-1 gen polimorfizminin dağılımını ve KAH olan bireylerde İTA-1 gen polimorfizminin trombosit kümelenmesiyle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışma planı: Çalışmaya perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan 94 hasta ve kontrol grubu olarak koroner anjiyografisi normal olan 115 birey alındı. KAH grubunda PKG sonrası beşinci gün impedans agregometre ile trombosit kümelenmesi (KB) ölçüldü. Trombosit kümelenmesinin >490 KB/dakika olması klopidoğrel direnci olarak tanımlandı. Tüm katılımcılardan İTA-1 gen polimorfizmini araştırmak için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında İTA-1 gen polimorfizmi yönünden fark yoktu (A aleli için %78.7 ve %78.1, p=AD; B aleli için %21.3 ve %21.9, p=AD). Klopidoğrel direnci olan ve olmayan gruplar arasındaki analizde İTA-1A ve İTA-1B alleleri sıklığı açısından fark tespit edilmedi (Her iki grupta, A aleline sahip hasta oranları %78.7 ve %78.9, p=AD; B aleli için %21.3 ve %21.1, p=AD). Ayrıca, KAH'da İTA-1A ve İTA-1B alellerine sahip hastalarda trombosit kümelenmesi açısından fark yoktu (294±240 ve 259±261 KB/dakika, p=AD).

Sonuç: İnsan trombosit antijeni-1 gen polimorfizmi dağılımı KAH olan ve olmayan bireylerde benzerdir. KAH'da, impedans agregometre ile değerlendirilen trombosit kümelenmesi ve klopidoğrel direnci, İTA-1 gen polimorfizmi ile ilişkili değildir.

ABSTRACT

Objectives: It has been proposed that human platelet antigen-1 (HPA-1) gene polymorphism is associated with coronary artery disease (CAD) and affects platelet function. We aimed to investigate the distribution of HPA gene polymorphism between angiographic CAD and a control group and the relation between HPA gene polymorphism and platelet aggregation.

Study design: The study population consisted of 94 patients with angiographic CAD and 115 patients without angiographic CAD. Platelet aggregation was measured with impedance aggregometry on the fifth day of percutaneous coronary intervention (PCI). Platelet aggregation >480 AU*min was defined as the clopidogrel resistance group. Blood samples were obtained from all participants at discharge for investigating HPA-1 gene polymorphism.

Results: There was no significant difference in the distribution of HPA-1 gene polymorphism between the control and CAD groups (78.7% vs. 78.1% for A allele and 21.3% vs. 21.9% for B allele, p=NS). The analysis between groups with and without clopidogrel resistance revealed no significant difference in the distribution of HPA-1A and HPA-1B alleles between the groups (A allele 78.7% vs. 78.9% and B allele 21.3% vs. 21.1%, p=NS). In the CAD group, there were no significant differences in platelet aggregation between HPA-1A and HPA-1B alleles (294±240 vs. 259±261 AU*min, p=NS).

Conclusion: The distribution of HPA-1 gene polymorphism was not different in CAD patients compared to the control group. HPA-1 gene polymorphism was not associated with platelet aggregation or clopidogrel resistance assessed by impedance aggregometry in the CAD group.

Geliş tarihi: 19.08.2012 Kabul tarihi: 27.02.2013

Yazışma adresi: Dr. İbrahim Halil Tanboğa. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

Tel: +90 442 - 316 63 33 e-posta: halilitanboga@yahoo.com

© 2013 Türk Kardiyoloji Derneği



Trombositlerin yapışma, aktivasyon ve kümelenmesinde trombosit yüzey reseptörleri anahtar rol oynamaktadır. Bu reseptörler, insan trombosit antijenleri (İTA) veya trombosit yüzey glikoproteinleri (GP) olarak adlandırılır. İTA polimorfizmleri (örneğin İTA-1,-2,-3,-4,-5,-15) trombosit GP'lerindeki çeşitlilik ile bağlantılıdır. Tek aminoasit dizisindeki farklılık neticesinde oluşan trombosit yüzeyindeki ana GP'ler (GPIIb, GPIIIa, GPIb ve GPIa) farklı İTA polimorfizmleri ile ilişkilidir.^[1] GP IIb/IIIa reseptörleri trombosit yüzeyinde en yaygın bulunan reseptörlerdir. Bu reseptör αIIb ve βIII isimli iki alt birimden meydana gelmiştir. Trombosit kümelenmesinde trombosit - GP IIb/IIIa reseptörü, fibrinojen bağlantısı için βIII alt birimi rol oynamaktadır.^[2,3] Çalışmalarda İTA geninde polimorfik değişikliklerin trombosit fonksiyonlarını etkilediği, koroner arter hastalığı (KAH) riskini ve akut trombotik olay sıklığını artırdığı öne sürülmüştür.^[4,5] Ancak farklı sonuçları içeren çalışmalar da mevcuttur.^[6-8] Ayrıca İTA gen polimorfizminin trombosit kümelenmesinde klopidoğrelle cevabı etkilediği de gösterilmiştir.^[9-11]

Bu çalışmada, KAH olan bireylerde, KAH olmayan bireylere göre İTA-1 gen polimorfizminin dağılımını ve KAH olan bireylerde de trombosit kümelenmesi ile olan ilişkisi araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya hastanemizde Ocak 2008-Temmuz 2009 tarihleri arasında planlı veya acil perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan 94 hasta alındı. Kontrol grubu, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş, efor testi pozitifliği, miyokart sintigrafisinde iskemi veya klinik olarak yüksek riskli KAH olasılığı nedeniyle koroner anjiyografi (KAG) yapılan, anjiyografik olarak KAH olmayan (<%50 koroner darlık veya normal koroner arterler) 115 bireyden oluşturuldu. Hastaların tümüne 600 mg klopidoğrel yükleme dozu olarak verildikten sonra PKG uygulandı. Klopidoğrel yükleme dozundan sonraki beş gün trombosit kümelenmesi değerleri görülünceye kadar günde 150 mg, daha sonra en az bir yıl 75 veya 150 mg/gün sürdürme dozu olarak verildi. Uzun dönem sürdürme dozu kararı, trombosit kümelenmesi izlenerek klopidoğrelle cevap göz önünde bulundurularak verildi. Hastaların aldığı diğer ilaçlar güncel kılavuzlar çerçevesinde düzenlendi. Hastalardan yatışı sırasında İTA-1 gen polimorfizmi için kan alındı. Çalışmaya PKG uygulanmayan

veya kabul etmeyen hastalar alınmadı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Çalışmamız yerel etik kurul tarafından onaylandı.

Kısaltmalar:

AKS	Akut koroner sendrom
GP	Glikoprotein
İTA	İnsan trombosit antijenleri
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kümelenme birimi
PKG	Perkütan koroner girişim

Klopidoğrel direncinin değerlendirilmesi: İmpedans agregometre

Klopidoğrel direncinin değerlendirilmesinde İmpedans Agregometre yöntemi (Multiplate Analyser, Dynabyte, Munich, Germany) kullanıldı. Test için hirudin içeren 4 mililitrelik tüplere kan alındı ve oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra analizler yapıldı. Kan, %0.9 NaCl ile 1:2 oranında seyreltildi ve üç dakika boyunca 37°C'de karıştırıldı. Daha sonra 20 µl ADP eklendi. Test hücrelerinde iki çift elektrot ile tüm işlem boyunca kümelenen ve elektrotlara yapışan trombositlerin meydana getirdiği direnç değişimleri kaydedildi. Elektrotlara yapışan trombositler ile artan direnç cihaz tarafından kümelenme birimine (KB) çevrilip kümelenme zaman (KB/dakika) grafiği çizildi. Trombosit aktivitesini en iyi yansıtan parametre olan kümelenme çizgisi altında kalan alan hesaplandı. Klopidoğrelle cevap veya direnç, klopidoğrel tedavisi sonrası beşinci gün alınan trombosit kümelenmelerine göre değerlendirildi. Beşinci gün ölçülen trombosit kümelenmesi >480 KB/dakika olanlar klopidoğrelle dirençli veya cevapsız olarak değerlendirildi.^[12]

İnsan trombosit antijen-1 gen polimorfizmi

İnsan trombosit antijenleri gen mutasyonlarını belirlemek için EDTA'lı tüpe 3 mililitre venöz kan örneği alındı. DNA izole edildikten sonra multipleks polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile gen dizileri *in vitro* olarak çoğaltıldı. Revers *in situ* hibridizasyon yöntemi ve Vienna Lab. Austria marka CVD StripAssay kiti ile mutasyonlar araştırıldı.

İstatistiksel inceleme

Sayısal veriler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. P değeri <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann-Whitney U-testi ve normal dağılan sayısal değişkenler için Student-t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS 15. Versiyon (SPSS Inc, Chicago, Illinois) programı kullanıldı.

Tablo 1. Anjiyografik KAH olmayan ve olan grubun özellikleri

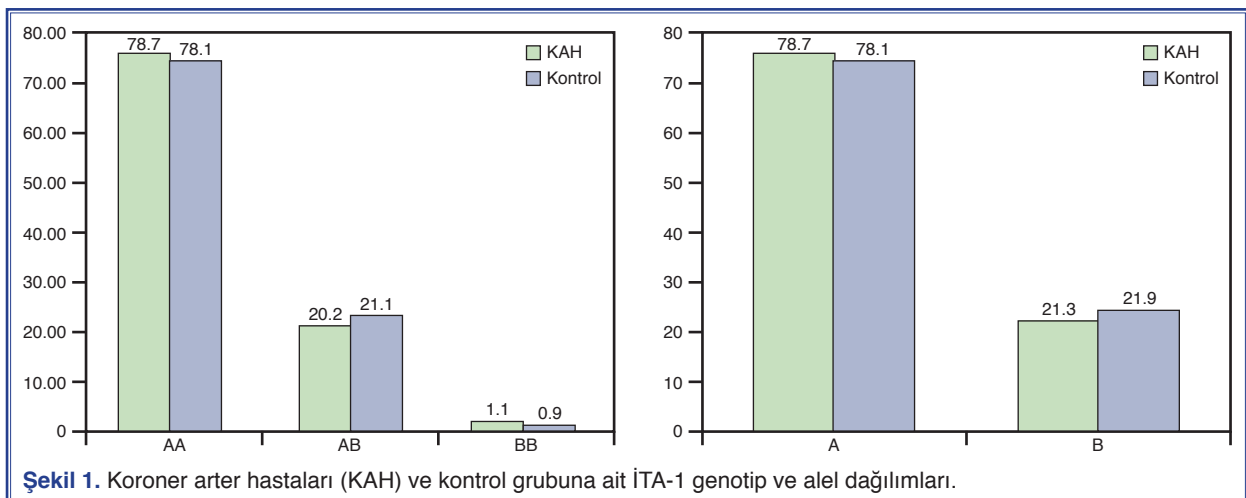
Değişken	Kontrol grubu (n=115)		KAH grubu (n=94)		p
	%	Ort.±SS	%	Ort.±SS	
Yaş (yıl)		57±11		56±10	AD
Cinsiyet (Erkek)	74		76		AD
Diabetes mellitus	17		32		0.02
Hipertansiyon	52		58		AD
Sigara	43		38		AD
Kreatinin (mg/dl)		0.90±0.23		0.93±0.20	AD
DYL-Kolesterol (mg/dl)		116±22		124±25	AD
YYL-Kolesterol (mg/dl)		41±12		35±8	0.04
Trigliserit (mg/dl)		144±54		163±66	AD
Lipoprotein (a) (mg/dl)		22±18		40±24	0.01
Homosistein (µg/ml)		14.1±2.8		14.4±3.1	AD
C-reaktif protein (mg/l)		0.35±0.34		0.64±0.75	0.07
İTA-1 a/b	78.7 / 21.3		78.1 / 21.9		AD

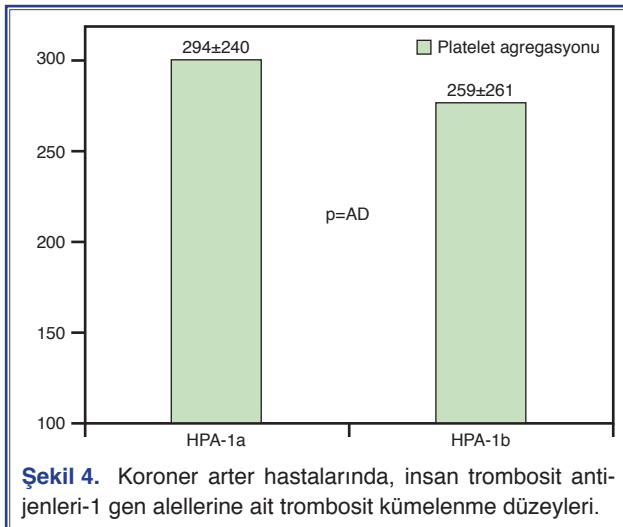
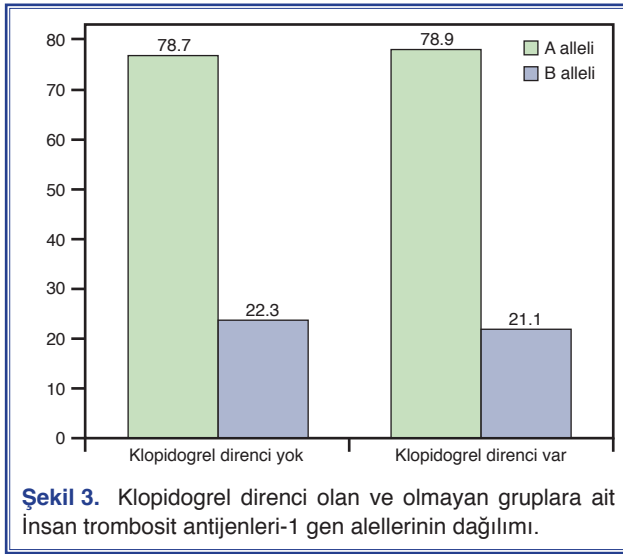
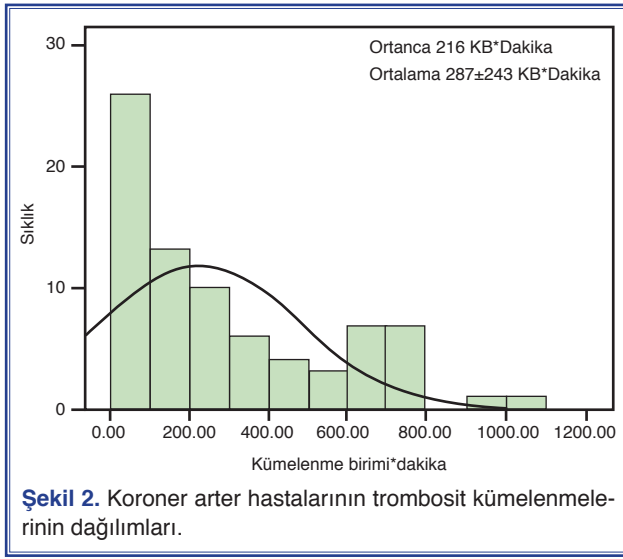
KAH: Koroner arter hastalığı; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; DYL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; YYL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; İTA: İnsan trombosit antijenleri.

BULGULAR

Anjiyografik KAH olan ve olmayan grubun temel klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. İTA-1 gen polimorfizmi için genotipler ve aleller Şekil 1’de verildi. BB genotipinin frekansı düşük olduğundan değerlendirmeler A aleli (AA genotipi) ve B aleli (AB ve BB genotipi) üzerinden yapıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında İTA-1 gen polimorfizmi sıklığı yönünden fark tespit edilmedi (A aleli için %78.1 ve %78.7, p=AD ve B aleli için %21.9 ve %21.3, p=AD) (Şekil 1).

Anjiyografik KAH olan grupta trombosit kümelenmesi ortanca 216 KB/dakika, ortalama 287±243 KB/dakika (0-1022 KB/dakika) idi (Şekil 2). Hastaların %55’ine ilaç kaplı stent ve %45’ine çıplak metal stent uygulandı. KAH grubunda, klopidoğrel dirençli olan ve olmayan hastalar arasında, klinik başvuru şekli, yaş, sigara alışkanlığı, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, statin ve aspirin kullanımı gibi klinik özellikler ve ortalama trombosit hacmi, trombosit sayısı, lipoprotein (a), homosistein, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, hemoglobin, kreatinin yönünden fark olmayıp, sadece trombosit





dağılım genişliği seviyesi dirençli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (17.1 ± 0.7 'ye karşı 16.2 ± 1.2 , $p=0.03$) (Tablo 2).

Klopidoğrel direnci olmayan ve olan gruplar arasında, İTA-1 gen polimorfizmi sıklığı yönünden fark tespit edilmedi (A aleli için %78.7 ve %78.9, $p=AD$ ve B aleli için %21.3 ve %21.1, $p=AD$) (Şekil 3). Benzer şekilde, KAH grubunda, İTA-1A ve İTA-1B alellerine sahip hastaların ortalama trombosit kümelenmesi açısından fark bulunmadı (294 ± 240 ve 259 ± 261 KB*dakika, $p=AD$) (Şekil 4).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, KAH olan hastalar ve anjiyografik olarak normal koroner arterleri bulunan kontrol grubu arasında İTA-1 gen polimorfizmi dağılımı açısından fark yoktu. Ayrıca klopidoğrel direnci olan ve olmayan gruplar arasında da hem İTA-1 gen polimorfizmi dağılımı açısından hem de impedans agregometre ile değerlendirilen trombosit kümelenmesi açısından fark tespit edilmedi.

Trombosit yüzey reseptörleri, damar endotelinin bütünlüğünde hasar meydana geldiğinde, trombositlerin endotel-altı bölgeye yapışmasını ve kümelenmeyi sağlar. Aktifleşen trombositler yüzeylerinde bulunan bir integrin olan GpIIb/IIIa reseptörleri ile dolaşımda bulunan koagülasyon proteini olan fibrinojene doğrudan bağlanır.^[2,3,13]

Tromboembolik olaylarla ilişkili olarak çok sayıda trombosit GP gen polimorfizmi tanımlanmıştır.^[14,15] İTA-1 gen polimorfizminin artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu genin alellerinin aterosklerozun patogenezi, özellikle de akut koroner sendrom (AKS) ile ilişkisi kesin değildir. Çalışmamızda KAH olan ve olmayan gruplar arasında, İTA-1 gen polimorfizmi açısından herhangi bir farklılık saptanmadı. Bazı çalışmalarda İTA-1B aleline sahip olan bireylerde KAH'nın daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.^[4,16-19] Ancak, İTA-1B aleli ile KAH arasında ilişki olmadığı yönünde de veriler mevcuttur.^[6-8,20,21] İTA-1 gen polimorfizmi ile KAH, özellikle de AKS arasındaki ilişkinin tartışmalı olmasının pek çok nedeni olabilir; çalışmaların olgu-kontrol çalışması şeklinde düzenlenmiş olması var olan ilişkinin maskelenmesine yol açmış olabilir. Ayrıca, gen polimorfizmi verilerinin farklı ülkelerden olması da sonucu etkileyebilir. Bizim çalışmamız da bir olgu-kontrol

Tablo 2. Klopidoğrel direnci olan ve olmayan grubun özellikleri

Değişken	Klopidoğrel direnci yok (n=75)		Klopidoğrel direnci var (n=19)		p
	%	Ort.±SS	%	Ort.±SS	
Yaş (yıl)		57.4±10.6		54.7±8.4	AD
Cinsiyet (Erkek)	77		68		AD
Diabetes mellitus	32.2		33.3		AD
Hipertansiyon	62.7		43.8		AD
Sigara	37.9		37.5		AD
Klinik					
Kararlı anjina	41.0		29.4		
STYz-AKS	31.1		41.2		
STYMi	27.9		29.4		AD
Kreatinin (mg/dl)		0.92±0.2		0.95±0.2	AD
Trombosit sayısı (X10 ³ /ml)		237±66		289±109	AD
Ortalama trombosit hacmi (fL)		8.8±1.1		9.0±1.7	AD
Lipoprotein (a) (mg/dl)		37±20		47±46	AD
Homosistein (μg/ml)		14.0±2.9		15.2±3.6	AD
C-reaktif protein (mg/l)		0.7±0.9		0.5±0.4	AD
Trombosit dağılım genişliği		16.2±1.2		17.1±0.7	0.03
Hemoglobin (g/dl)		13.8±2.3		13.4±1.9	AD
İTA-1 a/b	78.7 / 21.3		78.9 / 21.1		AD
Kullandığı ilaçlar					
Aspirin	94		100		AD
Statin	85		90		AD
Beta-bloker	82		79		AD
ADE-i/ARB	88		89		AD

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma; STYz-AKS: ST yükselmesi akut koroner sendrom; STYMi: ST yükselmeli miyokart enfarktüsü; İTA: İnsan trombosit antijenleri; ADE-i/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü / Anjiyotensin reseptör blokeri.

çalışması olup ülkemizde yapılmış bir başka çalışmada da herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.^[6] Bizim çalışmamıza aldığımız hastalar hem kararlı KAH hem de akut koroner sendromlu hastalardan oluştuğu için, bu durum İTA-1 gen polimorfizmi ile KAH ilişkisini etkileyebilir.

İnsan trombosit antijeni gen polimorfizmi, özellikle B aleli, trombosit fonksiyonlarını düzenler ve bu alelin artmış trombosit reaktivitesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^[22] İTA-1B aleli taşıyan bireylerde hem 300 mg hem de 600 mg klopidoğrel ile yükleme sonrası yetersiz trombosit inhibisyonu saptanmıştır.^[9,10] Çalışmamızda klopidoğrel direnci olan ve olmayan iki grup arasında, İTA-1A ve İTA 1B alelleri

sıklığı açısından fark tespit edilmedi. Ayrıca, İTA-1A ve İTA-1B alellerine sahip hastaların trombosit kümelenmeleri açısından da aralarında fark yoktu. Bizim çalışmamızın İTA-1 gen polimorfizmi ile klopidoğrel direnci ve trombosit reaktivitesi arasındaki ilişkisine ait bulguları literatürdeki bazı çalışmalarla uyumludur.^[11,23,24]

İTA gen polimorfizminin trombosit fonksiyonları üzerine tartışılmalı etkisinin birkaç nedeni olabilir; öncelikle trombosit fonksiyonları tek gen ile düzenlenemeyecek kadar karmaşık bir süreçtir. Ayrıca, trombosit fonksiyonlarının ölçüm tekniklerindeki farklılıklar da sonuçlar arasındaki farkı açıklayabilir. Çalışmamızda multiplate impedans agregometre ile trombosit

fonksiyonlarını araştırdık. Ancak, diğer çalışmalarda VASP fosforilasyonu, ışık transmisyon agregometresi ve VerifyNow gibi farklı yöntemler kullanılmıştır. Ek olarak, klopidoğrel direnci veya klopidoğrelle bağlı trombosit inhibisyonunun olmaması tanımı da net değildir. Ölçüm tekniklerine göre tanımlanmış sınır değerler olmakla birlikte bunlar ideal değildir. Çalışmamızda, Sibbing ve ark.nın çalışmasına benzer şekilde çalışma grubumuzu beş eşit gruba ayırdık ve en üst değeri olan grubu dirençli kabul ettik.^[25]

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri klopidoğrel tedavisine başlamadan önce, hastaların başlangıç trombosit kümelenme değerlerinin ölçülmemiş olmasıdır. Ancak, beşinci günde bakılan kümelenme değerleri elde edilene kadar hastalara aynı dozda klopidoğrel verilmesi ve beşinci günde tüm hastaların kümelenme değerlerine bakılması, bu kısıtlamayı bir ölçüde aşmamıza yardımcı oldu. Ayrıca, çalışmamızda aspirin direnci ölçülmedi. Bir diğer kısıtlılık, çalışmamızda klinik sonlanım noktalarının gerçekleşmemiş olmasıdır. Çalışmanın yapıldığı süre boyunca sadece iki hastaya GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü verildi. Bu nedenle GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü kullanımı ile ilgili analiz yapılamadı. Uzun dönem takipte hasta grubumuzda sadece bir hastada stent trombozu meydana geldi, ölüm ve miyokart enfarktüsü ise gözlenmedi. Son olarak çalışmaya alınan hasta grupları arasında heterojen bir şekilde hem kararlı KAH hem de AKS'li hastaların olması ve bunların sayılarının görece olarak az olması çalışmanın sonuçlarını etkileyebilir. Benzer şekilde klopidoğrel direnci olan hasta sayısının az olması da sonuçlarımızın genelleştirilmesini etkileyebilir.

İnsan trombosit antijeni-1 gen polimorfizminin KAH olan bireylerde dağılımı normal bireylerden farklı değildir. İmpedans agregometre ile değerlendirilen trombosit kümelenmesi ve klopidoğrel direnci ile İTA-1 gen polimorfizmi ilişkili değildir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

- Valentin N, Newman PJ. Human platelet alloantigens. Curr Opin Hematol 1994;1:381-7.
- Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. Thromb Haemost 2011;106:827-38. [CrossRef]
- Broos K, De Meyer SF, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Blood platelet biochemistry. Thromb Res 2012;129:245-9. [CrossRef]
- Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. N Engl J Med 1996;334:1090-4. [CrossRef]
- Walter DH, Schächinger V, Elsner M, Dimmeler S, Zeiher AM. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. Lancet 1997;350:1217-9. [CrossRef]
- Aydinalp A, Atar I, Atac FB, Yazici AC, Cicek M, Yilmaz M, et al. Glycoprotein IIIa gene polymorphism and coronary artery disease. Acta Cardiol 2010;65:225-30. [CrossRef]
- Böttiger C, Kastrati A, Koch W, Mehili J, Seidl H, Schömig K, et al. HPA-1 and HPA-3 polymorphisms of the platelet fibrinogen receptor and coronary artery disease and myocardial infarction. Thromb Haemost 2000;83:559-62.
- Lagercrantz J, Bergman M, Lundman P, Tornvall P, Hjemdahl P, Hamsten A, et al. No evidence that the PLA1/PLA2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa is implicated in angiographically characterized coronary atherosclerosis and premature myocardial infarction. Blood Coagul Fibrinolysis 2003;14:749-53. [CrossRef]
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Sabaté M, Fernández C, et al. PIA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. Blood Coagul Fibrinolysis 2004;15:89-93. [CrossRef]
- Motovska Z, Widimsky P, Kvasnicka J, Petr R, Bilkova D, Hajkova J, et al. High loading dose of clopidogrel is unable to satisfactorily inhibit platelet reactivity in patients with glycoprotein IIIa gene polymorphism: a genetic substudy of PRAGUE-8 trial. Blood Coagul Fibrinolysis 2009;20:257-62.
- Papp E, Havasi V, Bene J, Komlosi K, Talian G, Feher G, et al. Does glycoprotein IIIa gene (PI(A)) polymorphism influence clopidogrel resistance? : a study in older patients. Drugs Aging 2007;24:345-50. [CrossRef]
- Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Christ G, Neunteufl T, Maurer G, Huber K, et al. Dual non-responsiveness to antiplatelet treatment is a stronger predictor of cardiac adverse events than isolated non-responsiveness to clopidogrel or aspirin. Int J Cardiol 2012 Feb 1.
- Shattil SJ, Newman PJ. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. Blood 2004;104:1606-15.
- Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ, Grant PJ. Association of the platelet PI(A) polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen Bbeta 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. Circulation 1997;96:1424-31. [CrossRef]
- Meisel C, López JA, Stangl K. Role of platelet glycoprotein polymorphisms in cardiovascular diseases. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 2004;369:38-54. [CrossRef]
- Gardemann A, Humme J, Stricker J, Nguyen QD, Katz N,

- Philipp M, et al. Association of the platelet glycoprotein IIIa PLA1/A2 gene polymorphism to coronary artery disease but not to nonfatal myocardial infarction in low risk patients. *Thromb Haemost* 1998;80:214-7.
17. Lopes NH, Pereira AC, Hueb W, Soares PR, Lanz JR, Gersh BJ, et al. Effect of glycoprotein IIIa PLA2 polymorphism on outcome of patients with stable coronary artery disease and effect of smoking. *Am J Cardiol* 2004;93:1469-72. [\[CrossRef\]](#)
 18. Garcia-Ribes M, Gonzalez-Lamunio D, Hernandez-Estefania R, Colman T, Pocovi M, Delgado-Rodriguez M, et al. Polymorphism of the platelet glycoprotein IIIa gene in patients with coronary stenosis. *Thromb Haemost* 1998;79:1126-9.
 19. Grove EL, Ørntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PLA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med* 2004;255:637-44. [\[CrossRef\]](#)
 20. Joven J, Simó JM, Vilella E, Camps J, Masana L, de Febrer G, et al. Lipoprotein(a) and the significance of the association between platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and the risk of premature myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1998;140:155-9. [\[CrossRef\]](#)
 21. Aleksic N, Juneja H, Folsom AR, Ahn C, Boerwinkle E, Chambless LE, et al. Platelet PI(A2) allele and incidence of coronary heart disease: results from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2000;102:1901-5. [\[CrossRef\]](#)
 22. Wheeler GL, Braden GA, Bray PF, Marciniak SJ, Mascelli MA, Sane DC. Reduced inhibition by abciximab in platelets with the PLA2 polymorphism. *Am Heart J* 2002;143:76-82.
 23. Lev EI, Patel RT, Guthikonda S, Lopez D, Bray PF, Kleiman NS. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y(12), P2Y(1) and GP IIIa and response to aspirin and clopidogrel. *Thromb Res* 2007;119:355-60. [\[CrossRef\]](#)
 24. Corral J, González-Conejero R, Rivera J, Iniesta JA, Lozano ML, Vicente V. HPA-1 genotype in arterial thrombosis-role of HPA-1b polymorphism in platelet function. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;8:284-90. [\[CrossRef\]](#)
 25. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:849-56. [\[CrossRef\]](#)

Anahtar sözcükler: Anjiyoplasti, balon, koroner/yöntemler; doz-yanıt ilişkisi, ilaç; ilaç direnci; insan trombosit antijeni-1; klopidoğrel; perkütan koroner girişim; polimorfizm, genetik; trombosit kümelenmesi/ilâç etkisi/genetik.

Key words: Angioplasty, balloon, coronary/methods; dose-response relationship, drug; drug resistance; human platelet antigen-1; clopidogrel; percutaneous coronary intervention; polymorphism, genetic; platelet aggregation/drug effects/genetics.