Klinik Araştırma

Akut Stent Trombozu Gelişimi ile Serum Trigliserid Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Dr. Öğretim Üyesi Murat GÜL*, Dr. Öğretim Üyesi Burak AÇAR**, Uzm.Dr. Ekrem ŞAHAN***,
Dr. Öğretim Üyesi Sinan İNCİ*

Öz

Amaç: *Akut stent trombozu, işlemin ilk 24 saati içinde gelişen miyokard enfarktüsü ve ani ölümle ilişkili olabilen perkütan koroner girişimin ölümcül bir komplikasyonudur. Dislipidemi kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Etkin statin tedavisiyle hedef düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol değerlerine ulaşılmasına rağmen rezidü risk yüksek kalmaya devam etmektedir. Bu çalışmada perkütan koroner girişim yapılan stabil koroner arter hastalarında stent trombozu ile başvuru esnasındaki trigliserid değeri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.*

Gereç ve Yöntem: *Stabil koroner arter hastalığı sebebiyle Ocak 2013 ile Aralık 2017 aralığında koroner anjiografi yapılan toplamda 7.512 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane içi akut stent trombozu gelişen toplamda 122 hasta tanımlandı. Teknik sebeplere bağlı stent trombozu geliştiği düşünülen (sınır diseksiyonu, undersize stent seçimi, yetersiz stent ekspansiyonu vs.) 24 hasta çalışma dışında bırakıldı. Akut stent trombozu gelişen 98 hasta ve kontrol grubu olarak 502 hasta çalışmaya dahil edildi. Akut stent trombozunu öngörmede trigliserid düzeylerinin prediktif değeri araştırıldı.*

Bulgular: *Stent trombozu gelişen grupta kontrol grubuna kıyasla stent uzunluğu, total kolesterol, trigliserid seviyesi,düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesi, beyaz küre sayısı, fibrinojen ve ürik asit seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde stent uzunluğu, fibrinojen, ürik asit, beyaz küre sayısı ve trigliserid seviyeleri akut stent trombozunu öngörmede bağımsız değişkenler olarak bulundu.*

Sonuç: *Artmış trigliserid seviyeleri, elektif perkütan koroner girişim sonrası akut stent trombozunu öngörmede önemli bir değişken olarak bulundu. Stent trombozuyla ilişkili olduğu bilinen klinik ve anjiyografik parametrelere bu laboratuvar bulgusunun da dahil edilmesi, stent trombozu açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesine katkı sağlayabilir.*

Anahtar Kelimeler: *Ateroskleroz, Hipertrigliseridemi, Perkütan koroner girişim, Stent trombozu*

The Relationship Between Serum Triglyceride Levels and Acute Stent Thrombosis

Abstract

Objective: *Acute stent thrombosis is a fatal complication of percutaneous coronary intervention that may be associated with myocardial infarction and sudden death which occurs within the 24 hour of procedure. Dyslipidemia is a well-known risk factor for cardiovascular disease. The residual risk remains high even though the target low density lipoprotein cholesterol values have been achieved with effective statin therapy. In this study, we aimed to investigate relationship between stent thrombosis and triglyceride value on admission in patients with stabile coronary artery disease who underwent percutaneous coronary intervention.*

Material and Method: *Between January 2013 and December 2017, a total of 7.512 patients who underwent coronary angiography due to stable coronary artery disease were evaluated retrospectively. Among those patients, 122 patients developed in-hospital acute stent thrombosis were identified. 24 patients who were thought to have developed stent thrombosis due to technical reasons (edge dissection, undersize stent selection, inadequate stent ekspantion vs) were excluded from the study. A total of 98 patients with acute stent thrombosis and 502 patients as control group were included in the study. The predictive value of triglyceride levels were investigated in predicting acute stent thrombosis.*

Results: *Stent length, total cholesterol, triglyceride, low density lypoprotein cholesterol, white blood cell count, fibrinogen, and uric acid levels were significantly higher in the group with stent thrombosis compared to the control group. Stent length, fibrinogen, uric acid, white blood cell and triglyceride levels were independent predictors of acute stent thrombosis in multivariate regression analysis.*

Conclusion: *Increased triglyceride levels were found as the independent predictor of acute stent thrombosis in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Addition of this laboratory measurement to clinical and angiographic risk factors for acute stent thrombosis, may contribute to determination of high-risk patients for stent thrombosis after percutaneous coronary intervention.*

Keywords: *Atherosclerosis, Hypertriglyceridemia, Percutaneous coronary intervention, Stent thrombosis*

** Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği, Aksaray. ** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli.*
****Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara.*
Yazışma Adresi: Murat Gül, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği 06800 Aksaray. e-postal: dktr_mrt@hotmail.com

Geliş Tarihi: 31.12.2018, Revize Tarihi: 25.05.2019, Kabul Tarihi: 27.05.2019
ORCID No: MG: 0000-0001-6841-1998, BA:0000-0003-3217-5000, EŞ: 0000-0002-7839-2978, Sİ: 0000-0002-4576-128X

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: *Gül M. Açar B. Şahan E. İnci S. Akut Stent Trombozu Gelişimi ile Serum Trigliserid Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. MN Kardiyoloji 2019;26(4):213-219*

Giriş

Dislipidemi kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Olumsuz kardiyovasküler olay gelişimi açısından en önemli lipid risk faktörü ise artmış düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyeleridir.[1,2] Klinik çalışmalar statinlerin sağladığı LDL-K düşüşü ile kardiyovasküler olay riskinde anlamlı azalma olduğunu göstermiştir.[3] Hedef LDL-K seviyelerine ulaşılmasına rağmen rezidüel kardiyovasküler olay riski hala devam etmektedir. Bu durum artmış trigliserid (Trg) ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyeleri ile ilişkilidir.[4] Güncel kılavuzlar dislipidemi yönetiminde primer olarak LDL-K seviyelerini hedef alırken, statinler ilk tedavi seçeneğidir.

Stent trombozu, perkütan koroner girişimi takiben ortaya çıkan sıklıkla miyokard enfarktüsü ve ani ölümle ilişkili olabilen katastrofik bir komplikasyondur.[5] İnsidansı işlem sonrası ilk yıl %1-3 iken, mortalite oranları %10-40 arasında değişmektedir.[5] Stent trombozunun standart tedavisi balon anjİyoplasti ve gerekli hallerde yeni stent implantasyonudur.[6] Stent trombozunun etyolojisinde rol alan faktörler arasında kullanılan stent tipi, hastanın komorbid hastalıkları, antiagregan tedavinin etkinliği ve kullanım süresi, perkütan koroner girişimin (PKG) komplike olması, koroner arter hastalığının (KAH) ciddiyeti sayılabilir.[7] Bu çalışmanın amacı, akut stent trombozu gelişen hastalarda hipertrigliserideminin potansiyel prediktör rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu

Bu araştırma iki merkezin kayıtları üzerinden retrospektif olarak tasarlandı. Kardiyoloji kliniğinde 1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2017 tarihleri arasında elektif endikasyonla ilk kez koroner anjiyografi yapılan toplamda 7.512 hasta retrospektif olarak incelendi. Stent implantasyonu sonrası ilk 24 saatte hastane içi akut stent trombozu gelişen 122 hasta analiz edildi. Peri-prosedürel işlemlere bağlı stent trombozu geliştiği düşünülen sınır diseksiyonu, küçük boy stent seçimi veya optimal stent ekspansiyonunun sağlanamaması ve uygun antikoagülan tedavinin sağlanamadığı 24 hasta dışlanmış ve toplamda 98 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak aynı dönemde elektif endikasyonla PKG yapılan ve takip eden dönemde stent trombozu gelişmeyen toplam 502 hasta alındı. Aktif enfeksiyonlu, daha önce perkütan koroner girişim, hematolojik hastalık ve malignite öyküsü olanlar, karaciğer veya böbrek yetersizliği olanlar, uygun dozda ikili antiplatelet tedavi almayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Değerlendirmeye alınacak veriler hasta dosyaları, hastane otomasyon sistemi ve kateter arşivinden elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sigara kullanımı) kaydedildi. Diyabet; açlık kan şekerinin en az iki ölçümde ≥126 mg/dL olması veya anti-diyabetik ilaç kullanımı, hipertansiyon; kan basıncının ≥140/90 mmHg olması veya anti-hipertansif ilaç kullanımı, hiperlipidemi; açlık serum total kolesterol seviyelerinin ≥200 mg/dL olması veya lipid düşürücü tedavi alınması olarak tanımlandı. Hipertrigliseridemi, Trg seviyesinin ≥150 mg/dL olması olarak tanımlandı.[8]

İşlem Özellikleri ve Kan Analizleri

Hastaların koroner anjiyografi, PKG ve stent implantasyonu işlemleri femoral arter veya radiyal arter yoluyla gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalara stent işleminden önce 100 U/kg IV anfraksiyon heparin, oral yoldan 300 mg asetilsalisilik asit ve 600 mg klopidogrel yükleme dozunu takiben günlük 75 mg klopidogrel idame tedavisi verilmiştir. Stent trombozu akademik araştırma konsorsiyumu (ARC) kriterlerine göre tanımlanmıştır. Kesin stent trombozu kriterlerini (en yüksek seviyeli kesinliğin olduğu trombotik stent oklüzyonunun anjiyografik veya postmortem kanıtının olması) karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilirken muhtemel stent trombozu ile ilişki-

li hastalar (stent implantasyonunun ilk 30 günü içinde, herhangi beklenmeyen ölüm veya implante edilen stent sahası ile ilişkili MI) çalışma dışı bırakıldı. Stent trombozunu göstermede klinik kanıt olarak başarılı stent implantasyonu sonrası akut başlangıçlı iskemik semptomların ve/veya iskemik elektrokardiyografik değişikliklerin varlığı kabul edilirken; anjiyografik kanıt ise stent içi veya stentin 5 mm proksimal veya distal sınırında obstrüktif ve non-obstrüktif trombüs varlığı esas alındı. Hastalardan hastaneye ilk başvuru esnasında alınan venöz kandan hematolojik ve biyokimyasal testler çalışıldı. Çalışma için hastalardan onam ve kurumumuzdan da izin ve etik kurul onayı alındı.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılımını incelemek amacıyla Kolmogorov - Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ise (nonparametrik) ise ortanca (medyan) değer kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Sayısal değişkenler için Student-t testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanıldı. Akut stent trombozunu öngördüren parametreler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p <0,1 olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya elektif PKG yapılan 600 hasta dahil edildi, hastaların ortalama yaşı 60,3 ± 10,3 yıl ve %72,5'i erkek idi. Hastalar akut stent trombozu gelişen (n=98) ve akut stent trombozu gelişmeyen (n=502) hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalara ait demografik ve işlem bilgileri tablo 1'de özetlenmiştir. Bazal karakteristik özellikler açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Tromboz gelişen grupta, ortalama stent uzunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (sırasıyla, 17,9±5,2'ye karşın 15,8±4,3; p <0,001). Stent implante edilen hedef damar bölgesi açısından fark saptanmamıştır. Hastaların biyokimyasal ve hematolojik parametreleri tablo 2'de özetlenmiştir. Akut tromboz olan grupta, tromboz gelişmeyen gruba göre total kolesterol seviyesi (sırasıyla, 197,5±34,9'ye karşı 172,8± 40,6 mg/dL, p <0,001), trigliserid seviyesi (sırasıyla, 165,9±54,8'e karşı 136,7±54,7 mg/dL, p <0,001), LDL-K seviyesi (sırasıyla, 124,6±30,4'e karşı 106,4± 34,7, p <0,001), beyaz küre sayısı (sırasıyla, 9560± 2.440'e karşı 8.260±1.910 10^3/µ, p <0,001), ürik asit seviyesi (sırasıyla, 5,5±1,2'ye karşı 5,2±1,3 mg/dL, p= 0,027) ve fibrinojen seviyesi (3,3±1,0'ye karşı 2,9±0,7 g/L, p =0,001) daha yüksekti. Çok değişkenli regresyon analizinde implante edilen stent uzunluğu (Risk oranı (OR): 1.094, %95 güven aralığı (GA): 1.041-1.149, p <0,001), trigliserid (OR: 1.009, %95 GA: 1.005-1.014, p <0,001) beyaz küre sayısı (OR: 1,400, %95 GA: 1.232-1.592, p <0,001), fibrinojen (OR: 1.689, %95 GA: 1.285-2.220, p <0,001) ve ürik asit seviyeleri (OR: 0,783, %95 GA: 0,643-0,954, p: 0,015) akut stent trombozunu öngörmede bağımsız prediktörleri olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 1: *Hastaların bazal karakteristik özellikleri ve işlem ile ilgili bilgileri*

	Akut trombozu var (n=98)	Akut trombozu yok (n=502)	p değeri
Yaş, yıl	58,7±11,4	60,6±10,1	0,106
Erkek cinsiyet, n (%)	77 (78,6%)	358 (71,3%)	0,141
Hipertansiyon, n (%)	57 (58,2%)	290 (57,8%)	0,942
Diyabet, n (%)	30 (30,6%)	174 (34,7%)	0,439
Hiperlipidemi, n (%)	63 (64,3%)	309 (61,6%)	0,610
Aktif sigara kullanımı, n (%)	38 (38,8%)	232 (46,2%)	0,176
Stent uzunluğu, mm	17,9±5,2	15,8±4,3	**<0,001**
Stent çapı, mm	3,0±0,4	2,9±0,3	0,052
Sorumlu lezyon			0,078
Sol inen arter -LAD	49 (50,0%)	240 (47,8%)	
Sirkumfleks - Cx	20 (20,4%)	139 (27,7%)	
Sağ koroner arter - RCA	29 (29,5%)	123 (24,5%)	

Tablo 2: *Çalışma popülasyonun biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması*

	Akut tromboz var (n=98)	Akut tromboz yok (n=502)	*p* değeri
Glukoz, mg/dL	134,0±50,2	124,4±52,7	0,096
Kreatinin, mg/dL	0,87±0,19	0,92±0,28	0,091
Total kolesterol, mg/dL	197,5±34,9	172,8±40,6	**<0,001**
Trigliserid, mg/dL	165,9±54,8	136,7±54,7	**<0,001**
LDL, mg/dL	124,6±30,4	106,4±34,7	**<0,001**
HDL, mg/dL	40,6±22,6	40,9±11,2	0,855
Hemoglobin (Hb), g/dL	13,8±1,7	13±2,5	0,870
Platelet, x10^3/L	268,2±74,8	259,2±71,6	0,258
Beyaz küre sayısı x 10 9 /µl	9560±2440	8260±1910	**<0,001**
Ürik asit, mg/dL	5,5±1,2	5,2±1,3	0,027
Fibrinojen, g/L	3,3±1,0	2,9±0,7	0,001

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Tablo 3: *Akut stent trombozunu öngörmede tek ve çok değişkenli regresyon analizi tablosu*

	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	OR	GA %95	*p* değeri	OR	GA %95	*p* değeri
Stent uzunluğu	1,094	1,047-1,144	<0,001	1,094	1,041-1,149	**<0,001**
Stent çapı	1,766	0,993-3,142	0,053	1,690	0,897-3,185	0,104
Glukoz	1,003	0,899-1,007	0,099	0,999	0,994-1,003	0,605
Kreatinin	0,453	0,180-1,138	0,092	0,663	0,217-2,026	0,470
Ürik asit	0,831	0,704-0,980	0,028	0,783	0,643-0,954	0,015
Total kolesterol	1,015	1,009-1,021	<0,001	1,009	0,996-1,022	0,195
LDL	1,016	1,009-1,020	<0,001	1,004	0,989-1,019	0,604
Trigliserid	1,009	1,005-1,013	<0,001	1,010	1,005-1,014	**<0,001**
Fibrinojen	1,602	1,259-2,039	<0,001	1,689	1,285-2,220	**<0,001**
Beyaz küre sayısı	1,368	1,222-1,532	<0,001	1,400	1,232-1592	**<0,001**

OR: Risk oranı, GA: Güven aralığı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

Tartışma

Bu çalışmada spesifik bir hasta popülasyonunda akut stent trombozunun prediktör faktörleri, özellikle de trigliserid seviyesinin etkinliği değerlendirildi. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde diğer değişkenlerden bağımsız olarak işlem öncesi trigliserid, fibrinojen, ürik asit seviyeleri ve implante edilen stent uzunluğunun akut stent trombozunu öngörmede bağımsız değişken olduğu saptandı. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız hipertrigliseridemi ve akut stent trombozu arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır.

Stent trombozunun nedenleri temelde 4 başlık altında değerlendirilebilir: hastayla ilişkili nedenler (akut koroner sendrom nedeniyle stent takılması, kalp yetersizliği, insülin bağımlı diyabet, böbrek yetmezliği, malignite), kullanılan anti-agregan ilaçla ilgili nedenler (antiplatelet ilaç kullanımının erken sonlandırılması veya bu ilaçlara karşı yanıtsızlık/direnç), lezyonla ilgili nedenler (toplam stent uzunluğu, ince damar yapısı, bifürkasyon lezyonları, çoklu stent uygulanması), işlemle ilişkili nedenler (küçük boyutlu stent seçimi, yetersiz stent ekspansiyonu, malapozisyon, disseksiyon, stentlerin üst üste binmesi, stentin intravasküler ultrason kılavuzluğunda uygulanmaması).[9]

Otsuka ve arkadaşları[10] diyabetik hastalarda plazma fibrinojen seviyeleri ile ilgili yaptığı çalışmada artmış fibrinojen seviyelerinin suboptimal platelet inhibisyonuna yol açarak klopidogrel etkinliğini azalttığı ve protrombotik olayları artırdığını göstermişlerdir.

Literatür taramasında pre-prosedual fibrinojen yüksekliğinin PKG girişim yapılan hastalarda adverse olayları predikte ettiği gösterilmiştir.[10] Fibrinojen akut faz reaktanı olup, proenflamatuvar özellik göstermektedir. Growth faktör, vazokonstriktör mediyatör salınımına yol açarak, plazma viskozitesi ve platelet agregasyonunu tetiklemektedir. Artmış fibrinojen seviyeleri stent trombozu dahil kardivovasküler istenmeyen olay riskini artırmaktadır.[11] Literatür verilerine uygun olarak çalışmamız-

da da işlem öncesi fibrinojen değerleri yüksek olan hastalarda stent trombozu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Ürik asit pürin yıkımı sonrası oluşan temel metabolittir. Hiperürisemi endotelyal nitrik oksit sentezini azaltırken; düz kas proliferasyonu ve mikrovasküler hasarı tetiklemektedir.[12] Hiperürisemi endotelyal disfonksiyon, proenflamatuvar tablo[13] ve artmış platelet adezivitesi ile ilişkili bulunmuştur.[14] Başka bir çalışmada artmış ürik asit seviyelerinin DES implantasyonu sonrası kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[15] Giderek artan kanıtlar, kardiyovasküler hastalık gelişimi ve prognozu ile enflamatuvar olaylar arasındaki yakın ilişkiyi göz önüne sermektedir. Benzer şekilde artmış enflamasyon ve stent trombozu ilişkilidir, bu nedenle artmış ürik asit seviyelerinin stent trombozunda rolü olabilir. Biz de çalışmamızda stent trombozu gelişen hasta grubunda ürik asit seviyelerini daha yüksek saptadık.

Çalışmamızda stent uzunluğunun stent trombozu için bağımsız bir prediktör olduğunu saptanmıştır. Aterosklerotik plak yükünün yoğun olduğu hedef lezyonların artması beraberinde kullanılan stent uzunluğunu artırmaktadır.[16] Choo ve ark.[17] primer PKG yapılan hastalarda stent uzunluğunun artışı ile reperfüzyon başarısı arasında ters yönde bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu durum işlem sonrası ortaya çıkan enflamatuvar yanıtın lezyon uzunluğu ile paralel olarak artmasıyla açıklanabilir.

Artmış trigliserid seviyeleri ile kardiyovasküler risk ve mortalite arasındaki bağımsız ilişki uzun süredir tartışmalıdır.[18,19] Buna karşın yapılan çalışmaların çoğunluğunda artmış trigliserid seviyelerinin olumsuz kardiyak etkileri gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada artmış trigliserid düzeyleri kardiyometabolik risk belirlenmesinde önem taşıyan aterojen dislipidemi ve hipertrigliseridemik bel fenotipinin göstergesi olarak saptanmış ve lipoprotein Lp(a) ile olan ilişkisi net olarak ortaya konmuştur.[20] Yun ve ark.[21] PKG yapılan hastalarda artmış trigliserid seviyelerinin 30 günlük MACE ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Trigliserid düşürücü tedaviler ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile hem birincil hem de ikincil korunmada, koroner olaylarda azalma olduğu saptanmıştır.[22] Trigliserid aracılı ateroskleroz gelişimi üzerinde yapılan genetik çalışmalar Trg ve Trg'den zengin lipoproteinlerin kardiyovasküler hastalık etyolojisindeki rolünü göstermiştir.[23]

Borge ve arkadaşları 14.223 hastanın dahil edildiği çalışmada artmış Trg seviyesine paralel olarak miyokard enfarktüsü (MI), iskemik kalp hastalıkları ve ölüm sıklığının arttığını göstermiştir.[24] Trigliserid yıkımı ile ortaya çıkan kolesterolden zengin remnant partiküller direkt olarak arteryel duvara penetre olarak enflamasyonu ve endotelyal hasarı tetiklemektedir.[24] Akut koroner sendrom sonrası efektif statin tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada trigliserid seviyesi kısa ve uzun dönem kardiyak risk belirteci olarak bulunmuştur. Artan Trg seviyelerine paralel olarak anstabil anjina, non-fatal MI, stroke ve ölüm sıklığında artış saptanmış.[25] Bu durum efektif statin tedavisine rağmen rezidüel riskin devam ettiğini ve lipoprotein-zengin Trg'lerin enflamasyonu tetikleyerek kısa dönemde istenmeyen olay sıklığını artırdığını düşündürmektedir. Bu sebeple hiperlipidemi tedavisinde LDL kolesterole ek olarak Trg seviyelerinin de dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hipertriglisidemi ateroskleroza eğilim oluşturan diğer lipid anormalliklerini tetiklemektedir. HDL-K seviyelerini azaltırken; insülin direnci ve aterojenik trigliserid-zengin lipoprotein kalıntılarını artırmaktadır. Trigliserid-zengin lipoproteinler, Apo-C III aracılığı nükleer faktör-κB'yi aktifleştiren sinyal yolaklarını devreye sokar ve enflamatuvar moleküllerin salınımı artırır.[26] Bu lipoproteinler endotelyal permeabiliteyi artırarak direkt olarak plak formasyonunu tetikleyebilir. Proenflamatuvar moleküllerin salınımını artırarak endotelyal disfonksiyona yol açar.[27] Hipertrigliseridemi indirekt olarak endotelde serbest yağ asidi ve lizolessitin gibi lipolitik ürünlerin salınımını arttırarak proenflamatuvar yolakları aktive etmektedir. Artmış proenflamatuvar ortamın stent trombozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda artmış Trg seviyeleri enflamasyonu ve endotelyal disfonksiyonu tetikleyerek protrombotik bir ortam oluşturabilir. Çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak stent trombozu gelişen grupta işlem öncesi Trg seviyelerini anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Koroner arter hastalığında yoğun statin tedavisinin kısa ve uzun süreli etkinliği net olarak gösterilmesine rağmen uygun tedavi alan hastalarda rezidüel risk devam etmektedir.[28] Dislipidemi tedavisinde esas amaç LDL kolesterolün düşürülmesi ve HDL-K seviyelerinin artırılmasıdır. Trigliserid ve Trg-zengin lipoproteinler kardiyovasküler riski tetikleyen üçüncü lipid kategorisini oluşturmaktadır. Ancak kardiyovasküler korumada Trg seviyelerine daha az odaklanılmıştır. Trigliserid ile kardiyovasküler risk arasındaki nedensel ilişkiyi gösteren kanıtlar gi-

derek artmaktadır ve bu durum artmış LDL-K seviyelerinin yanında Trg'lerin de tedavide göz önüne alınmasının faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. İlk olarak çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Hastalarda kullanılan stent tipine göre analiz yapılamamıştır. Çalışmamızda stent trombozu gelişen ve gelişmeyen gruptaki tüm hastalarda asetilsalisilik asit ve/veya klopidogrel direncini tespit etmek için platelet agregasyon düzeyini ölçebilseydik sonuçlarımız daha değerli olurdu. Ancak güncel kılavuzlar rutin olarak bu testlerin kullanılmasını önermemektedir. Yine stentin optimal ekspansiyonu ve apozisyonu için intravasküler ultrasonografi veya optik koherans tomografi ile konfirmasyon yapmış olsaydık prosedüre bağlı sebepleri net olarak ekarte etmiş olurduk. Hastalarda açlık Trg seviyeleri baz alınmıştı. Bu sonuçlar tokluk Trg seviyeleri ile stent trombozu arasındaki ilişkiyi net olarak göstermemektedir. Son olarak çalışmada taranan 7.512 hastada akut tromboz grubuna kıyasla trombozun gelişmediği tüm hasta popülasyonu kontrol grubu olarak dahil edilseydi literatüre olan katkısı daha güçlü olabilirdi.

Sonuç

Çalışmamız elektif PKG yapılan hastalarda artmış açlık Trg seviyeleri ile akut stent trombozu arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Koroner arter hastalığında statin tedavisinin yanında Trg ve Trg-zengin lipoproteinlerin tedavi hedefi olarak kabul edilip edilmeyeceği net değildir. Trigliserid ve trigliserid zengin lipoprotein seviyelerinde dramatik düşüşe yol açan potent omega-3 deriveleri[29] ve antisens oligonükleotid apo-CIII inhibitörleri[30] gibi yeni ajanlar ile gelecekte yapılacak çalışmalar bu belirsizliği ortadan kaldırabilir. PKG'nin mortalitesi %50'lere varan ciddi bir komplikasyonu olan stent trombozuyla ilişkili olduğu bilinen klinik ve anjiyografik parametrelere bu laboratuvar bulgusunun da dahil edilmesi, stent trombozu açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Yazarların çalışmaya olan katkıları: MG: Veri toplama, literatür tarama, yazma, BA: Veri toplama, dizayn, EŞ: İstatistiki analiz. Sİ: Okuma, dizayn, kontrol.

Kaynaklar

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-loweringctreatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants inc14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366(9493):1267-78.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the NationalCholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004;110(2):227-39.
3. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M. et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015;385(9976):1397-405
4. Robinson JG. Management of complex lipid abnormalities with a fixed dose combination of simvastatin and extended release niacin. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):31-43
5. Kern MJ. Thinking about stent thrombosis: how does angiographic flow relate to outcome? Catheter Cardiovasc Interv. 2015;85:23-4.
6. Tyczynski P, Karcz MA, Kalinczuk L, et al. Early stent thrombosis. Aetiology, treatment, and prognosis. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2014;10:221-5.
7. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, et al. Stents in Acute Myocardial Infarction Trial I. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Circulation. 2011 26;123(16):1745-56.
8. Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, et al. Elevated Triglyceride Level Is Independently Associated With Increased AllCause Mortality in Patients With Established Coronary Heart Disease: Twenty-Two-Year Follow-Up of the Bezafibrate Infarction Prevention Study and Registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016;9(2):100-8.
9. Yüksel M, Bilik MZ, Demir M, et al. The Predictive Value of RDW on Admission for Stent Thrombosis in Patients Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. Eur J Health Sci. 2015;1(1):27-35.
10. Otsuka M, Hayashi Y, Ueda H, Imazu M, Kohno N. Predictive value of preprocedural fibrinogen concerning coronary stenting. Atherosclerosis. 2002;164:371-8.
11. Kavitha S, Sridhar MG, Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent outcome. Indian Heart J. 2015 ;67(5):440-3.
12. Battelli MG, Polito L, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress. Atherosclerosis. 2014;237(2):562-7.
13. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and clinical implications. J Cardiol. 2012;59(3):235-42.

14. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. 2003;41(6):1183-90.
15. Yin Z, Fang Z, Yang M, Du X, Nie B, Gao K. Predictive value of serum uric acid levels on mortality in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease after drug-eluting stent implantation. Cardiology. 2013;125(4):204-12
16. Açar B, Maden O, Gülcihan Balci K, et al. Predictors of Impaired Reperfusion after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with In-Hospital Acute Stent Thrombosis: A Retrospective Analyses of 5 Years of Data. Acta Cardiol Sin. 2017;33(4):384-92.
17. Choo EH, Kim PJ, Chang K, et al. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. Coron Artery Dis. 2014;25(5):392-8.
18. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientifc statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:2292-333.
19. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. Lancet. 2014;384:626-35.
20. Onat A. ve Yüksel H. Türk halkında lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler. In: Onat A (Ed). TEKHARF 2015. Istanbul, Logos Yayıncılık 2015. s. 44-6.
21. Yun KH, Shin IS, Rhee SJ, et al. Clinical signifcance of on-treatment triglyceride level in patients treated by percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Korean J Intern Med. 2009;24: 330-6.
22. Çetinkalp S. Koylan N. Ozer N. et al. 33 Questions about Triglycerides and Cardiovascular Effects: Expert Answers. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45 (Suppl 1):1-63.
23. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL. et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: Collaborative analysis of 101 studies. Lancet. 2010;375:1634-9
24. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA. 2007;298(3):299-308.
25. Schwartz GG, Abt M, Bao W, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. J Am Coll Cardiol 2015;65:2267-75
26. Welty FK. How do elevated triglycerides and low HDL cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? Curr Cardiol Rep. 2013;15(9):400.
27. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011;32:1345-61.
28. Nicholls SJ, Kastelein JJ, Schwartz GG, et al. for the VISTA-16 Investigators. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:252-62.
29. Ballantyne CM, Braeckman RA, Soni PN. Icosapentethyl for the treatment of hypertriglyceridemia. Expert Opin Pharmacother. 2013;14:1409-16.
30. Graham MJ, Lee RG, Bell TA 3rd, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. Circ Res. 2013;112:1479-90.