



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK İNME PROFLAKSİSİNDE ASETİL SALİSİLİK ASİT (ASA) KULLANAN HASTADA EK OLARAK PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ (PPI) VERİLMESİ TEDAVİ ETKİSİNİ AZALTIR MI?

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba ÖZEL

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK İNME PROFLAKSİSİNDE ASETİL SALİSİLİK ASİT (ASA) KULLANAN HASTADA EK OLARAK PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ (PPI) VERİLMESİ TEDAVİ ETKİSİNİ AZALTIR MI?

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba ÖZEL

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Babür DORA

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2011.04.0103.010 Proje No ile desteklemiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda destek olan yardımlarını esirgemeyen içtenlikle yanımda hissettiğim ve zorluklarla baş etmemde ve eğitimimdeki katkıları için saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Sibel ÖZKAYNAK, Prof.Dr. Babür DORA, Prof.Dr. Hilmi UYSAL, Prof.Dr. Hülya AYDIN GÜNGÖR, Doç.Dr. Ferah KIZILAY, Yrd.Doç.Dr. Ebru BARÇIN ve Yrd.Doç.Dr.Ali ÜNAL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez hocam Prof.Dr. Babür DORA'ya tezimin planlama ve yazılış aşamasındaki yol göstericiliği, katkıları, anlayışı ve gösterdiği emek için ayrıca teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tezimin istatistiksel analizi için katkılarından dolayı Selen hanıma teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım, zaman zaman birlikte nöbet tuttuğum çeşitli zorluklara beraber göğüs gerdiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğin diğer tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteği aldığım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa :

Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Patofizyoloji	3
2.2. İnme Risk Faktörleri	5
2.3. İnmeli Hastaya Yaklaşım	7
2.4. İnme Tedavisinde Aspirin	8
2.4.1. Aspirinin etki mekanizması	8
2.4.2. Aspirin direnci	10
2.4.3. Aspirin direncinin saptanmasında kullanılan yöntemler	11
2.4.4. Aspirin direncinde öne sürülen mekanizmalar	13
2.4.5. Aspirin ve proton pompa inhibitörleri	15
2.4.6. Anti agregan direnci ve proton pompa inhibitörleri	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Olguların Seçimi ve Örnek Toplanması	22
3.2. Aspirin Direnci Ölçümü	22
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	34
7. ÖZET	35
8. ABSTRACT	36
9. KAYNAKLAR	37

KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	Adenozin difosfat
AF	Atriyal fibrilasyon
ASA	Aspirin (asetilsalisilik asit)
BT	Bilgisayarlı tomografi
COX-1	Siklooksijenaz-1
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GİA	Geçici iskemik atak
GİS	Gastrointestinal sistem
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
NMDA	N Metil–D–Aspartat
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
OCLA	Omeprazol klopidoğrel Aspirin
PPI	Proton pompa inhibitörü ilaçlar
RPFA	Hızlı trombosit fonksiyon analizörü
VASP	Vazodilatör-uyarılmış fosfoprotein

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Aspirin direncinde rol oynayan olası mekanizmalar	13
4.1. Her üç gruptaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı	24
4.2. Tanıların gruplar arası dağılımı	24
4.3. Her iki grubun alt tanı dağılımı ve yüzdeleri	25
4.4. Hastaların risk faktörlerinin gruplara göre dağılımı	25
4.5. LDL, ASA1, TRAP1, ASA2, TRAP2, ASA3, TRAP3 değerlerinin ortalama değerleri	26
4.6. Aspirin direnci pozitif olan hastaların gruplar arası dağılımı	27
4.7. ASA direnci saptanan hastaların doz artışı öncesi sonrası ASA ve TRAP değerlerinin rakamsal değerleri	27
4.8. ASA kullanım sürelerinin ortalamasının gruplara göre dağılımı	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu	9

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme halk sağığının önemli sorunlarından birisidir. Gelişmiş toplumlarda ölüm nedenleri içerisinde üçüncü sırada sakatlık nedenleri içerisinde birinci sıradadır.

İnmenin önlenmesinde hipertansiyon, diabet, hiperkolesterolemi, sigara gibi risk faktörleriyle mücadelenin yanısıra profilaktik ilaç tedavisi de çok önemli yer tutmaktadır. İskemik inme proflaksisinde en yaygın kullanılan ve etkinliğı ispatlanmış olan antiagregan ilaçlar asetil salisilik asit ve klopidoğreldir.

Aspirin (asetilsalisilik asit) (ASA) yaklaşık 100 yıldır ucuz ve etkili bir antitrombotik ilaç olarak birincil ve ikincil koruma amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda, kontrendikasyon yoksa, tanı konduktan itibaren aspirin tedavisine başlanmakta ve yaşam boyu sürdürölmektedir.

Bu ilaçların en önemli yan etkilerinden biri gastrointestinal (GIS) kanama riskini artırmaları ve dispeptik yakınmalara neden olmalarıdır. Bu nedenle ASA ve klopidoğrel başlanan birçok hastaya GIS yan etkilerini azaltmak amacıyla ek olarak proton pompa inhibitörü ilaçlar (PPI) verilmektedir. Son zamanlarda bu yaygın uygulamanın antiagregan ilaçların koruyucu etkisini azaltabileceğine dair görüşler oluşmuş, ancak bu konuda zıt sonuçları olan çalışmalar olması nedeniyle henüz netlik kazanmamıştır.

Tez çalışmamızda, inme / geçici iskemik atak (GİA) tanılılarıyla ASA kullanan hastalarda dispeptik yakınmalar nedeniyle proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanımının ASA'nın inme proflaksisindeki etkinliğini azaltıp azaltmadığının ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlamasına göre inme; vasküler nedenler dışında bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur (1).

Semptomlar tanım gereği 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonlanabilir. Tam düzelme, kısmi düzelme, maluliyet ve ölüm olasılıklarını içeren geniş bir değişkenlik gösterir.

Geçici iskemik ataklar (GİA) iskemik kökenli, genellikle bir damar alanına lokalize edilebilen, tanım gereği maksimum 24 saat, fokal serebral fonksiyon kaybı epizodları ile seyreden klinik bir kategoridir.

İnme, iskemik ya da hemorajik olabilir. Tüm inmeler içinde iskemik inme %70-85 sıklıktadır.

İnme insidansı güvenilir çalışmaların yapılabildiği beyaz ırkta popülasyonların çoğunda birbirine yakındır ve ortalama olarak bir yılda, her 1000 kişide 2 yeni inmenin ortaya çıktığı hesaplanmıştır. Yaşlı popülasyonda (70-84 yaşlar) bu oran binde dörde çıkmaktadır. İnme prevalansı bir toplumda yaşayan ve inme geçirmiş olan insanların oranı olarak tanımlanır ve binde altı civarındadır. İnme mortalitesinde batı ülkelerinin çoğunda ve Japonya'da son 50 yıldır süregelen bir azalma izlenmektedir. Buna rağmen, yine yıllar içinde toplumdaki yaşlı insan oranındaki artışa bağlı olarak inme ve inmeye bağlı ölümlerin mutlak sayısı artmaktadır. Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler, toplumların %0,2'sinin (2000/milyon) her yıl inme geçirdiğini göstermektedir. Toplam olarak her yıl milyonda 666 kişi inme nedeni ile ölmektedir. Bu ölüm oranı inmeyi dünyada üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır. Ayrıca yaşayan milyonda 1300 kişide inmeye bağlı değişik derecelerde sekel kalmaktadır. Bu oran inmeyi en fazla sakatlık ve bağımlılığa yol açan hastalık kategorisine sokar (2-5).

Epidemiyolojide coğrafya ve toplumların yaş, cinsiyet ve ırk gibi özellikleri önemlidir (6,7). Siyah ırkta inme insidansı beyaz ırktan daha yüksektir (8).

Dünyada en yüksek insidanslar, erkeklerde Rusya'da (285/100.000) ve kadınlarda Finlandiya'da (198/100.000); en düşük oranlar ise erkeklerde 101/100.000 ve kadınlarda 47/100.000 ile Güney ve Orta Avrupa'da saptanmıştır (9).

Serebral infarktın yaşa spesifik insidansı 15-44 yaş için 7-25/100.000, 45-54 yaş için 22-82/100.000, 55-64 yaş için ise 165-216/100.000 olarak bildirilmiştir (10,11,12).

2.1. Patofizyoloji

Beyin, metabolik ihtiyacı yüksek bir organdır. Metabolik ihtiyacını karşılayacak olan enerji için zengin kan akımına ihtiyaç duyar. Beyin için gerekli sabit oksijen ve glukoz, kardiyak debinin %15-17'sini oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımından karşılanır. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gr beyin dokusu için dakikada 40-60 mililitredir. İstirahat halinde beyin kan akımı, beyin dokusunun metabolik ihtiyacını karşılayacak düzeydedir. Fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgelerde bu ihtiyaç artar. Gri cevherde yaklaşık 70-80 ml/100 gr/dk iken, beyaz cevherde 30 ml/100 gr/dk'dır. Serebral korteksin oksijen kullanımı 6 ml/100 gr/dk olmasına karşılık ak maddenin bir dakikadaki oksijen kullanımı 100 gram beyin dokusu için 2 ml'dir.

Glukoz beyinde glikolitik (anaerob) ve trikarboksilik siklus (aerobik) yolu ile metabolize olur. Aerobik metabolizma sırasında her bir glukoz molekülü 36 adet ATP ortaya çıkarırken anaerobik metabolizma sırasında laktik asitle birlikte 2 adet ATP molekülü oluşur. Nöronal bütünlüğün korunması, kalsiyum ile sodyumun hücre dışında potasyumun ise hücre içinde tutulması için sürekli bir ATP yapımına ihtiyaç vardır. Anaerob glikoliz ile ortaya çıkan enerji düşüktür. Bu nedenle laktik asit hücre içi ve dışında birikir. Hücre içi kalsiyum miktarı artar. Sonuç olarak kendi oksijen ve glukoz rezervi düşük olan beyin dokusu, işlevsel ve yapısal bütünlüğünü sürdürebilmek için yeterli oksijen ve glukoz içeren sürekli (kesintisiz) kan akımına muhtaçtır. Normal şartlarda beyin kan akımını kafa tabanındaki serebral perfüzyon basıncı ile serebrovasküler direnç belirler. Serebrovasküler direnç kan viskozitesi ve damar çapından etkilenir. Ortalama serebral perfüzyon basıncı, serebral dolaşımdaki ortalama arteriyel kan basıncı ile venöz basınç arasındaki farka eşittir. Bu değer normalde 90 mmHg düzeyindedir. Ortalama arter basıncı, diastolik kan basıncının iki katı ile sistolik kan basıncı toplamının üçe bölünmesi ile hesaplanır. Serebral perfüzyon basıncı normal olan istirahat durumundaki beyinde, beyin kan akımı, dokunun metabolik ihtiyacını karşılayacak düzeydedir. Bu durumda, farklı beyin bölgelerinde, kandan elde edilen oksijen ve glukoz değerleri genellikle eşittir. İstemli hareketle motor korteks uyarıldığında bu bölgenin metabolik ihtiyacı artar. Beyin kan akımı bölgesel olarak

artarak ihtiyacı karşılar. Fizyolojik şartlarda beyin kan akımını sabit tutan mekanizmalar vardır. Bu mekanizma otoregülasyon olarak adlandırılır.

Beyin kan akımının azaldığı bölgelerde nöronlar elektriksel olarak sessizdir; yapısal bütünlüğün korunduğu iskemik koşullar mevcuttur. İskemik penumbra, serebral arter tıkanıklığında enfarktın geliştiği iskemik alanı çevreleyen, kollateral dolaşımın sağladığı reziduel serebral kan akımı nedeni ile akut hücre nekrozunun görülmediği bölgedir.

Beyin kan akımı tekrar sağlandığında, potansiyel olarak kurtarılabilir. İskemik alanın merkezinde, reziduel kan akımının olmaması nedeni ile enerji yoksunluğu ve hızlı hücre ölümü görülür. Penumbra ise hücreler henüz ölmemiştir. Bu nedenle inme tedavisinde iskemik penumbranın kurtarılması hedeflenmektedir.

İskemik inmede, ekstrasellüler glutamat ve aspartat seviyelerinin yüksek bulunması, eksitotoksitenin patogeneizde önemli rol oynadığını düşündürmüştü ve N Metil-D-Aspartat (NMDA) ve non-NMDA tip glutamat reseptör antagonistlerinin deneysel fokal iske mi modellerinde infarkt hacmini azalttığı tespit edilmiştir. Eksitatuvar aminoasitler ve analogları, non-NMDA ve NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile hücre içine Na^{++} , Cl^{-} ve su girişine ve buna bağlı hücre sel şişmeye neden olur. NMDA reseptörlerinin uzun süreli uyarımı sonucunda hücre içine giren Ca^{++} , gecikmiş hücre ölümüne, fosfolipaz A2 ve kalpain gibi Ca^{++} 'a bağımlı enzimlerin aktivasyonu ve serbest radikal oluşumuna neden olur.

NMDA reseptörünün bulunduğu bölgedeki lokalize Ca^{++} artışı, nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivasyonu ve nitrik oksit (NO) yapımına yol açar. İskemi ile tetiklenen depolarizasyon, NMDA reseptör aktivasyonu için uygun ortam hazırlarken, hücre ve doku asiditesi ise bu reseptörün aşırı aktivitesini inhibe eder. İn vivo ve in vitro çalışmalarda iskeminin ilerleyen dakikalarında NMDA akımlarının kaybolduğu gösterilmiştir. Buna rağmen iskeminin başlangıcında, reseptör inaktivasyonundan önce NMDA reseptör iyon kanalından hücre içine çok miktarda Ca^{++} girmesi hücre ölümüne kadar giden hadiseleri tetiklemeye yetebilir (13-24).

2.2. İnme risk faktörleri

Yaş inme ile ilgili en önemli risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir. İnme insidansı 55 yaşından sonra her on yıl için iki kat artar (6,25).

Tüm inmelerin %25'i, 65 yaşından genç bireylerde görülür. İnsidans 40 yaş için yaklaşık %0,05 iken, 70 yaş için yaklaşık %7'ye yükselir.

İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre 1.25 kez fazla olmasına rağmen, kadınların yaşam süresi erkeklerden uzun olduğu için inme nedenli mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir. ABD'de en yüksek inme insidansı ve mortalite hızları siyah ırkta görülür (26,27).

Japon ve Çinlilerde de yüksek inme (özellikle intraserebral kanama ve intrakraniyal ateroskleroz) insidansı bildirilmiştir (28,29).

Sosyoekonomik faktörler ırka bağlı değişikliklerin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Soygeçmişde hem anne, hem de baba tarafında inme öyküsü olanlarda yüksek inme riski gösterilmiştir.

Hipertansiyon iskemik inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyon varlığında iskemik inme sıklığı 4 kat artar. Antihipertansif tedavi ile inme riskinin %40 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu etki her cins ve ırkta, ileri yaşta ve izole sistolik hipertansiyonda da geçerlidir (30,31,32).

Çok sayıda kalp hastalığının inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bunların arasında en önemli ve tedavi edilebilir etken atriyal fibrilasyondur (AF). Kardiyoembolik inmelerin yaklaşık yarısı AF'lu hastalarda ortaya çıkmaktadır. AF inme riskini bağımsız olarak 3-5 kat artırır. Başta hipertansiyon olmak üzere pek çok risk faktörünün etkisi yaşla azalırken AF'un etkisi artarak sürer, 80 yaşın üzerinde görülen her 4 inmeden biri AF'a bağlanabilir. Oral antikoagülan kullanımı ile AF'a bağlı inmelerin %70'i önlenabilir (33-37).

Diabetes mellitus ateroskleroz yatkınlığını ve hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi gibi diğer aterojenik risk faktörlerinin sıklığını artırır. Diabet inme riskini erkeklerde 1.8, kadınlarda ise 2.2 kez artırır. Daha iyi glisemi kontrolü ile inme insidansının azalması mümkündür (38,39).

Hiperkolesterolemi koroner kalp hastalığı için önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür.

Ekstrakraniyal karotis ateroskleroza ile total ve LDL kolesterolün riski artırıcı, HDL kolesterolün ise koruyucu etkisi gösterilmiştir. Statin grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda, koroner kalp hastalığının yanı sıra iskemik inme insidansında da önemli bir azalma sağlanabildiği ispatlanmıştır (40-44).

Sigara kullanımı inme riskini yaklaşık iki kat artırır. İçilen miktar arttıkça risk de artmaktadır. Sigaranın bırakılması ile inme riski hızla azalır ve 2-4 yıl içinde normale yaklaşır (45,46).

Alkol kullanımı ile inme arasında “U” veya “J” şeklinde bir ilişki gösterilmiştir. Yani, az miktarda alkol (günde 1-2 kadeh şarap eşdeğeri) koruyucu etki gösterirken yüksek miktarlarda alkol riski arttırmaktadır (47,48).

Orta derecede fizik aktivite (30-60 dakika hızlı yürüyüş) kan basıncının azalması, kilo verilmesi, HDL kolesterolde artış, LDL kolesterolde azalma, insülin duyarlılığında artış, glukoz toleransında düzelme, trombosit aggregabilitesinde azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi olumlu etkilere sahiptir. Fizik aktivitede artışın, koroner kalp hastalığı sıklığını azaltmanın yanı sıra, bir çalışmaya göre sadece erkeklerde, başka bir çalışmaya göre ise her iki cinsin inme riskini azalttığı gösterilmiştir (49,50,51).

Obezite; kan basıncında, glisemide ve hiperlipidemide artışa yol açabilir ve bazı çalışmalarda bağımsız olarak inme insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Santral obezite (abdominal bölgede) genel obeziteye göre aterojenik hastalıklar açısından daha önemli olabilir.

Kan homosistein düzeyi genetik faktörler ile B6, B12 vitaminleri ve folik asit alımı tarafından belirlenir. Yüksek kan homosisteininin hem aterojenik hem de tromboza meyil yaratan etkileri vardır. Hiperhomosisteinemi varlığında koroner kalp hastalıkları ve iskemik inme sıklığı artar. Vitamin B6, B12 ve folik asit eklenmesi ile kan homosistein değerleri düşürülebilir (52,53,54).

GİA geçirenlerde yıllık inme riski %4 civarındadır. Diğer majör risk faktörleri için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra da, GİA hem inme, hem de miyokard infarktüsü için anlamlı ve bağımsız bir risk faktörüdür. GİA nedeni olarak yüksek dereceli karotis stenozu bulunması, hemisferik semptomların olması, yakın tarihli GİA geçirmiş olma ve muhtemelen kreşendo tarzında GİA’lar iskemik inme riskini arttıran faktörlerdir (55,56).

Asemptomatik karotis stenozundan, üfürüm varlığı veya ultrasonografi gibi bir yöntemle tarama sırasında şüphelenilebilir. Hemodinamik olarak anlamlı ekstrakraniyal karotis stenozu ile ipsilateral inme oranı yılda %1-2 civarındadır (44).

2.3. İnmeli Hastaya Yaklaşım

Anamnez ve nörolojik muayene aşamasından sonra en önemli basamak klinik ön tanıyı doğrulamak ve hemorajik inme ile iskemik inme arasında ayırıcı tanıyı yapmaktır. Bu ayırım uygulanacak tedavi stratejilerinin birbirinden farklı olması nedeniyle çok önemlidir.

Bu amaçla acilde uygulanması gereken görüntüleme yöntemi kranial bilgisayarlı tomografidir (BT).

Kranyal BT yalnızca kanamayla iskemiyi ayırt etmekle kalmayıp inmeye bağlı gelişebilecek nörolojik komplikasyonlara ait radyolojik değişikliklerin tanınmasını ve inme ile karışabilecek diğer hastalık süreçlerinin dışlanmasını da sağlayacaktır.

İskemik inmeye yol açan nedene yönelik ilk bilgileri toplamak ve inme seyrinde ortaya çıkabilecek akut medikal komplikasyonları ortaya koymak amacıyla her hastada klinik değerlendirme dışında bazı laboratuvar testleri yapılmalıdır. Kalp ve iskemik inme arasındaki sıkı etyolojik ilişkinin yanı sıra inme sonrası erken dönem kardiyopulmoner komplikasyonlar da göz önünde bulundurularak her inmeli hastada EKG ve akciğer grafisi çekilmelidir. Hipoglisemi inmeyi taklit edebilecek akut fokal nörolojik defisitlere neden olabileceğinden erkenden hızlıca tanınmalıdır. Bu amaçla parmak ucundan kan şekere bakılması, böylece venöz kan sonuçları gelene kadar tedavi için zaman kaybedilmemesi gerekmektedir. Koagülasyon testleri hemorajik inmenin yanı sıra iskemik inmeye yol açabilecek olası bir hematolojik hastalığın varlığı hakkında bilgi verebilir.

İskemik inme geçiren hastayı ikinci bir inmeden korumada aterotrombotik inme için antiplatelet tedavi, kardiyembolik inmede antikoagülan tedavi, ekstrakraniyal karotis hastalığında ise cerrahi / girişimsel tedavi, yararı doğrulanmış tedavi yöntemleridir.

Antikoagülan tedavi endikasyonu olanlar dışında kalan iskemik inmeli hastalarda aspirin, klopidoğrel ve yavaş salımlı dipiridamol kombinasyonu gibi antiplatelet ajanlardan birisi kullanılabilir. Gastrointestinal sistemdeki olumsuz yan etkilerine rağmen kullanım kolaylığı, etkinlik ve maliyeti nedeniyle en çok kullanılan antiplatelet ajan aspirindir.

2.4. İnme Tedavisinde Aspirin

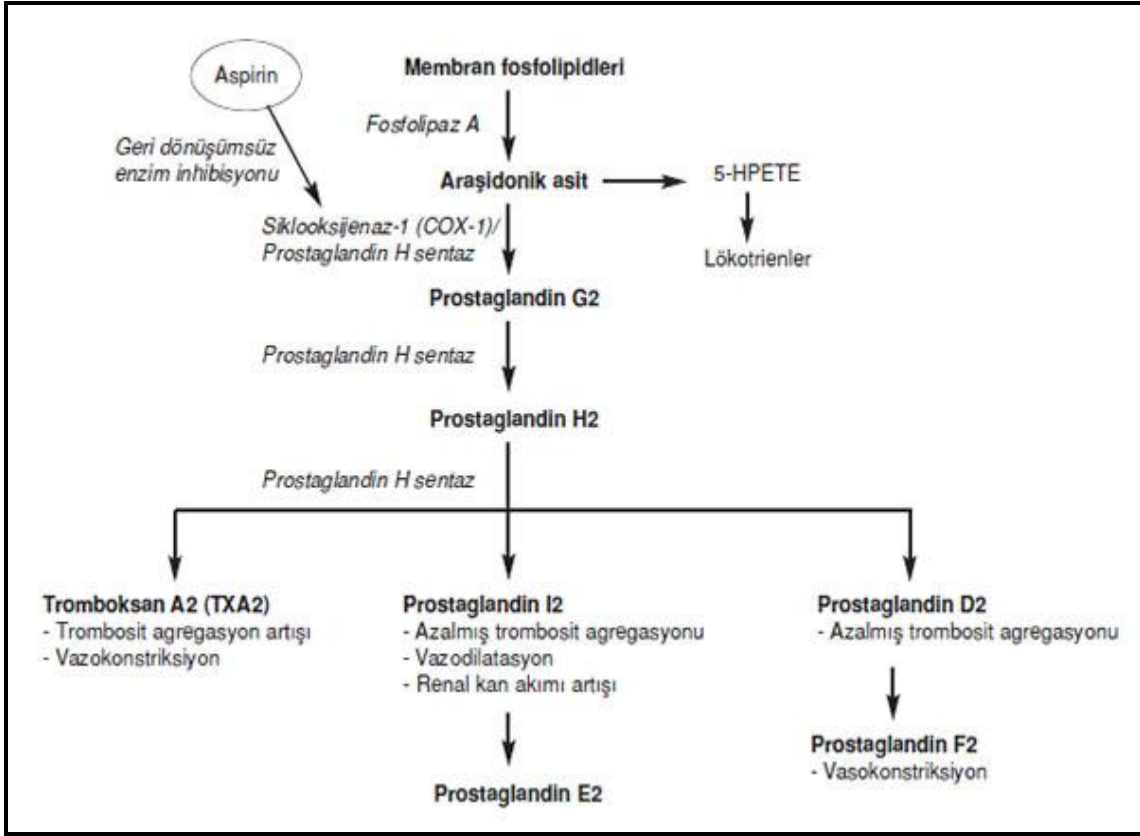
Akut iskemik inmede ASA tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. ASA tedavisi, herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça, inmenin ilk 48 saatinde BT’de hemorajik inme olasılığı dışlandıktan sonra 160-300 mg dozunda uygulandığında anlamlı bir yarar sağlamaktadır. Tedavi edilen hastalarda ilk haftalarda ölüm veya ölümcül olmayan inme sıklığı azalmaktadır. Birkaç hafta veya birkaç aylık bir izleme dönemi sonunda bu tedavi ile ölüm veya sakatlık riski azalmaktadır (57,58).

ASA yaklaşık 100 yıldır ucuz ve etkili bir antitrombotik ilaç olarak birincil ve ikincil koruma amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda, kontrendikasyon yoksa, tanı konduktan itibaren ASA tedavisine başlanmakta ve yaşam boyu sürdürölmektedir. ASA her bir bireyde farklı antitrombosit aktivitesi olduğu gösterilmiştir. ASA biyolojik etkisi tüm bireylerde aynı değildir.

2.4.1. Aspirinin etki mekanizması

Çeşitli uyarılar (kollajen, ADP, trombin, trombosit aktive edici faktör) trombositlerde sentezlenen ve depolanan tromboksan A₂’nin salınımına yol aarak trombosit agregasyonuna ve vazokonstriksiyona neden olurlar. ASA, antitrombotik etkisini, tromboksan A₂ oluşumunu önleyerek gösterir.

ASA araşidonik asitten prostaglandin G₂’ye dönüşümü sağlayan siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini inhibe eder ve bu yolun son ürünlerinden biri olan tromboksan A₂ oluşumu bloke olur (şekil 2.1) (74).



Şekil 2.1. Araşidonik asit metabolizmasının aspirin tarafından inhibisyonu (74).

Siklooksijenaz enziminin, COX-1 ve COX-2 olarak bilinen iki izoformu vardır. COX-1 tüm hücrelerde yapısal eleman olarak bulunurken, COX-2 inflamatuvar yanıtla ilgili olarak ortaya çıkar. ASA, yapısal izoform olan COX-1'e, COX-2'ye oranla 150-200 kat daha fazla bağlanır. Bu durum antitrombotik etki (COX-1 enzimiyle) ve anti-inflamatuvar etki (COX-2 enzimiyle) elde etmek için ASA'nın neden farklı dozlarda kullanıldığını açıklar (75).

ASA, prostaglandin üretimini engellemenin yanı sıra vitamin-K antagonizması, trombin üretimini azaltması ve pıhtılaşma faktörlerini asetillemesiyle kardiyovasküler hastalıkları önlemektedir (76). Ayrıca, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün oksidasyonunu önleyerek antioksidan etki gösterir, aterosklerotik plakta inflamasyonu azaltır ve endotel bütünlüğüne katkıda bulunur (77).

Endotel; antikoagulan, antiagregan ve fibrinolitik özelliklere sahip bir dokudur. Trombositler ve endotel hücreleri arasında karmaşık bir etkileşim mekanizması vardır.

Trombositleri aktive eden trombin ve adenosin difosfat (ADP) gibi faktörler aynı zamanda endotelden prostasiklin salınımını da uyarmaktadır. Prostasiklin trombosit

tıkacı oluşumunu engellemektedir. Sağlıklı endotel dokusunun asetilkoline doza bağımlı biçimde vazodilatasyon yanıtı verdiği bilinmektedir. Buna karşın, aterosklerotik damarda asetilkolin nitrik oksit salınımını uyaramamakta ve vasküler düz kas hücrelerinde kasılma yolu ile de vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, sigara, ileri yaş ve ateroskleroz endotel disfonksiyonunun önde gelen nedenlerindendir.

2.4.2. Aspirin direnci

ASA direnci, klinik olarak ASA'in terapötik dozlarda kullanımına rağmen trombotik ve embolik vasküler olayların gerçekleşmesi olarak tanımlanmaktadır (59).

Yüksek riskli hastalarda ASA kullanımının arteriyel trombotik olayları yaklaşık %15-18 oranında azalttığı bilinmektedir (60,61,62). Ancak, uzun dönem ASA tedavisi altında dahi, hastaların %8.3'ünde tekrarlayan trombotik olaylar meydana gelmektedir. ASA 3 yıl boyunca kullanıldığında non-fatal iskemik inme için 2.5 oranında rölatif risk azalması sağlar (58). Antirombosit olarak önerilen dozda ASA kullanımına karşın trombotik olayların tekrarlaması, ASA etkisizliğini veya yetersizliğini ifade etmeye yönelik olarak "ASA direnci" kavramını gündeme getirmiştir.

Klinik ve laboratuvar özellikleriyle ASA direnci (63) aşağıdaki gibi tanımlanabilir:

1. Klinik olarak direnç: Bilinen bir koroner, serebrovasküler veya periferik arter hastalığı varlığında, ASA tedavisi gören bir hastanın aterotrombotik yeni bir olay geçirmesi.
2. Laboratuvar olarak direnç: ASA tedavisi almakta iken, trombosit fonksiyonlarına yönelik testlerde, yeterli antitrombosit etkinliğinin gösterilememesi (kanama zamanı, trombosit agregasyonu düzeyi, kan tromboksan A2 düzeyi, idrarda tromboksan B2 ve metaboliti 11-dehidro tromboksan B2 düzeyi gibi).

ASA direncinin toplumlarda görülme sıklığı değişkendir (%5-35). Toplumda %5-35 sıklıkta görülen aspirinin etkisine karşı direnç; tip II diyabeti olanlarda %38'ler, non steroid anti enflamatuvar ilaçları yılda 60 günden fazla alanlarda %40'lar, periferik arter hastalığı olanlarda %60, iskemik inme hastalarında %5-67 olarak bildirilmektedir (64-68).

Yani ASA kullanan kişilerin en az %20'sinde aslında tedaviden faydalanamama gibi bir sonuç ortaya çıkmaktadır. ASA'ye kısmi dirençli kişilerde ASA dozu artırılarak cevaplı hale gelebilmektedirler. Ayrıca düşük dozlarda ASA'ten fayda sağlayan hastalarda günlük doz düşük seviyelere indirilirse ASA'ye bağlı mide, barsak kanaması riski de azaltılmış olur.

ASA'in her bireyde farklı antitrombosit aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalar ASA'in antitrombosit etkisinin popülasyonun %5-45'inde yeterli başarı sağlamadığını göstermiştir ve tedaviye rağmen hala iskemik olaylar görülmektedir (69). ASA direncinin önemli bir klinik tanı olduğu ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkisinin bulunduğunu ortaya koyan ilk randomize çalışma Gum ve ark (70) tarafından kararlı angina pectorisli hastalarda agregometre ve PFA-100 testleri kullanılarak yapılmıştır.

Yaklaşık iki yıllık takip sonrasında, aspirin direnci bulunan hastalarda ölüm, miyokard infarktüsü (Mİ) ve serebrovasküler olay (SVO) gelişimi yönünde üç kattan fazla risk artışı saptanmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, 325-1300 mg/gün doz aralığında %5.5-75 oranında aspirin direnci geliştiği bildirilmiştir (71,72,73).

2.4.3. Aspirin direncinin saptanmasında kullanılan yöntemler

ASA direncini değerlendirmek için çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Kanama zamanı ölçümü; trombosit tıkcına bağlı in vivo kan akımının kesilmesini gösterir. Duyarlılığı düşük olması ve ölçümü yapana bağımlı olması dezavantajlarıdır. İdrarda araşidonik asit yıkım ürünlerinin ölçümü; aspirin kullanımıyla, idrarda 11-dehidro tromboksan B2, 12-HETE gibi araşidonik asit yıkım ürünlerinin azalmaması esasına dayanır. HOPE çalışmasında (Heart Outcomes Prevention Evaluation), 5529 hastanın idrar örneklerinde 11-dehidro TXB2 düzeyi ile miyokard infarktüsü ve inme riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır (77). Bu test in vivo tromboksan üretimini gösterir. Ancak, bu test de böbrek fonksiyonlarından etkilenmektedir.

Optik agregometre testi; yönteminde, trombosit agregasyonunun ölçümü için trombosit içeriği zengin olan plazma kullanılır. Agregasyonu stimüle etmek için plazmaya trombosit agonistleri (epinefrin, ADP veya kollajen) eklenir ve ışık geçirme derecesine göre (%0 ile 100 arasında) değerlendirilir. Trombosit fibrinojene bağlandıkça ışık geçirgenliği artmaktadır. Bu teknik yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, yoğun emek ve teknik deneyim gerektirmesi ve agoniste bağımlı olması kısıtlılıklarıdır (78).

Empedans agregometre trombositlerin agonist yoluyla agrege oldukları zaman iki elektrod arasındaki elektrik empedanstaki değişikliği ölçer. Bu yöntem optik agregometriye benzer ve sadece trombosit süspansiyonu hazırlanmadan tam kan numunesinde çalışılabilir. Empedans agregometre trombositopenisi olan hastada da yapılabilir.

Trombosit fonksiyon analizörü (PFA-100®); kollajen, ADP veya epinefrin kaplı bir aparatın içinden tam kan geçirilerek trombositlerin bu agonistlerle aktivasyonu sağlanır. Böylece, trombosit tıkaçı oluşturularak in vitro kan akımı kesilinceye kadar geçen sürenin ölçümü hesaplanır. Yapılması kolay ve hızlı sonuç veren bir testtir. Optik agregometreden daha duyarlı bulunmuştur (70). Von-Willebrand faktör düzeyinden etkilenmektedir. Kollajen/epinefrin uyarımlı kapanma (closure) zamanının >150-165 saniye olması direnç bulgusudur (70).

Hızlı trombosit fonksiyon analizörü (RPFA); turbidimetriye dayalı optik bir ölçümdür. Sitratlı tam kanda trombositleri aktive etmek için katyonik propil gallat kullanılır. Trombosit reseptörlerinin varlığı oranında adezyon ortaya çıkar ve ışık geçirgenliğinin derecesine göre ölçüm yapılır. Sonuçlar PFA-100 ve optik agregometre ile koreledir. ASA reaksiyon ünitesi değerinin <550 olması trombosit disfonksiyonu lehinedir (80). Selektif COX-2 inhibitörü kullanımının bu yöntemi etkilemediği bildirilmiş ve bu yöntemle saptanan aspirin direncinin artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur (80).

Yaygın olarak kullanılan yukarıdaki yöntemlerden başka, kullanımı daha az olan flow sitometre, trombosit reaktivite indeksi, trombosit agregasyon hızı yöntemleri de vardır.

Farklı yöntemlerle yapılan araştırmalarda ASA direnci oranları geniş bir dağılım göstermiştir. Ayrıca, bu testlerle, nitrik oksit ve prostasiklinin antiagregan etkileri yanı sıra trombosit içeriği zengin olan plazma kullanılan testlerde (optik agregometre) eritrosit-trombosit etkileşimi de değerlendirilememektedir. ASA direncinin doğru bir şekilde ölçümü ve izlemi için kolay, hızlı, güvenilir ve tam kanda çalışılan bir teste ihtiyaç vardır.

Son çalışmalara göre, antitrombosit tedavinin klinik etkinliğini göstermesi bakımından PFA-100 ve RPFA bu özellikleri karşılayabilme yönüyle ümit vericidir (80,81).

2.4.4. Aspirin direncinde öne sürülen mekanizmalar

ASA direncinden sorumlu mekanizmalar net olarak bilinmese de bazı klinik, biyolojik ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (Tablo 2.1). Bunların hangi hasta grubunda ve ne oranda etkili olduğu açık değildir. Potansiyel mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir:

a. Klinik faktörler

- 1) İlaç kullanımında hasta uyumsuzluğu veya ilaç dozunun yetersiz olması.
- 2) ASA'nın kronik kullanımı; başlangıçta tam olan trombosit inhibisyonu, altı ay içinde kısmi inhibisyona dönüşmekte veya ASA'ye yanıtızsızlık ortaya çıkmaktadır (82). Zamanla oluşan bu değişiklik durumunda ASA direncini test etmek gerekebilir.
- 3) Diyabet; günde 100 mg ve 6-12 ay süreyle düzenli ASA kullanan diyabetli hastalarda %21 oranında direnç saptanmıştır (83). Diyabette, trombosit agonistlerine duyarlılık artışı, ASA'ye duyarsız tromboksan sentezi, ADP aracılı trombosit sentezinde artış nedeniyle ASA direnci geliştiği bildirilmektedir (83,84).

Tablo 2.1. Aspirin direncinde rol oynayan olası mekanizmalar.

• Klinik faktörler ▪ İlaç kullanımında uyumsuzluk veya yetersiz dozda ilaç alımı ▪ Kronik aspirin kullanımı ▪ Diabet ▪ Sigara kullanımı ▪ İlaç etkileşimi: NSAİ, PPI..) ▪ Diğer: HT, hiperlipidemi, obezite, gastrointestinal emilimde azalma (enterik kaplı) • Trombosit fonksiyonlarını etkileyen faktörler ▪ Trombosit aktivasyonunun COX-1 dışı yollardan olması ▪ COX-1 ve COX-2 aktivitesinde artış ▪ COX-2 aktivitesinde artış ▪ Trombosit reaktivitesi ve döngüsünde artış ▪ Tromboksan A2'nin yetersiz baskılanması ▪ Trombositlerin diğer kan hücreleri ile etkileşimi • Genetik faktörler (tek nükleotid polimorfizmi) ▪ Reseptörler ▪ Enzimler • Diğer ▪ Aterotrombotik olmayan nedenler ▪ Kadın cinsiyet? ▪ Egzersiz, stres ▪ Aspirin yanıtında değişkenlik ▪ Tedavi yetersizliği
--

- 4) Sigara içimi de trombosit agregasyonunu uyarır.
- 5) NSAİ ilaçlar, trombositlerin COX-1 bölgesine bağlanarak aspirinin antitrombotik etkisini önlemektedir (85).
- 6) Ayrıca, sistolik kan basıncı 145 mmHg'nın üzerinde olduğunda ASA'nın etkisi azalmaktadır (86). Yüksek kolesterol düzeyleri de ASA direnciyle ilişkili bulunmuştur (87). 7. Obezitede artmış insülin direnci, ASA'nın antitrombotik etkisini baskılayabilir (88). Ayrıca, katekolamin salınımı, trombosit agregasyonunu artırarak protrombotik etki göstermektedir.

b. Trombosit fonksiyonlarını etkileyen faktörler

- 1) Trombosit aktivasyonunun COX-1 dışı yollardan olması; artan kollajen duyarlılığı trombosit aktivasyonunu veya egzersiz ve mental stres katekolamin aracılı trombosit fonksiyonlarını artırarak ASA etkisini azaltabilir (89).
- 2) COX-1 ve COX-2 aktivitesinde artış; COX-1 aktivitesinde artış, makrofaj, monosit ve endotel hücreleri tarafından TXA2 üretimini artırabilir (90). COX-2 inhibisyonunun trombositler üzerinde belirgin etkiye sahip olmadığı bilinmesine karşın, genç trombositlerde (dolaşımda %8-10) COX-2 aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir (90). Düşük de olsa, trombositlerdeki bu enzim aktivitesi aspirin direncine yol açabilir.
- 3) Trombosit reaktivitesinde artış; trombositlerle eritrositlerin etkileşimi, glikoprotein IIIa subunitinde polimorfizm, prostaglandin-F2a düzeyinde ve trombositlerin kollajene duyarlılığında artış gibi faktörler trombosit reaktivitesini ve agregasyonunu artırarak trombus oluşumuna katkıda bulunmaktadır.
- 4) Tromboksan A2'nin yetersiz baskılanması; oksidatif strese ASA ile bloke edilemeyecek yollar aracılığıyla tromboksan A2 üretilir. Diyabet, hiperlipidemi, sigara içimi ve kararsız angina gibi, dolaşımdaki trombositlerin arttığı durumlarda, enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu COX'den bağımsız üretilen bir dizi prostaglandin F2 bulunmuştur. Bu prostaglandinler tromboksan A2'ye benzer etkiler oluşturabilir (91,92).

- 5) Trombositlerin diğer kan hücreleriyle etkileşimi; trombositlerle eritrositlerin etkileşimi protrombotik etki yapar. Endotel hücreleri ve monositler trombositlerde prostaglandin H2 yapımını uyararak (COX-1'in baypas edilmesi) veya kendi tromboksan A2'lerini üreterek ASA direncine yol açabilirler.

c. Genetik faktörler

- 1) Tek nükleotid polimorfizmi; COX-1 polimorfizmi ve/veya mutasyonu asetilsalisilik asidin COX-1 asetilasyonunu önler (75,77). Trombosit glikoproteinlerini kodlayan çeşitli allellerden özellikle PLA-1 polimorfizmi olan bireylerde ASA direnci belirgindir (93,94).
- 2) Trombosit glikoprotein IIb/IIIa'nın IIIa subünitinde polimorfizmin varlığı stent sonrası artmış restenozla ilişkili bulunmuş (95) ve homozigot olan bireylerin, agonistlere artmış trombosit agregasyon yanıtı verirken aspirine azalmış inhibisyon yanıtı verdikleri gösterilmiştir (96).

2.4.5. Aspirin ve proton pompa inhibitörleri

Antiplatelet ajanlar; kardiyembolik olmayan inmede, geçirilmiş miyokard infarktüsünde, periferik arteriyel hastalık ve akut koroner sendromlarda aterosklerotik olayları azaltmak amacıyla reçete edilir ve proton pompa inhibitörleriyle (PPI) ile birlikte sıkça kullanılırlar.

PPI'yi asit ilişkili bozuklukların tedavisindeki yerini 1980 sonlarından bugüne kadar korumaktadır. PPI'leri asit sekresyonunu pariyetal hücrede asit sekresyonunun son basamağını üstlenen H⁺/K⁺ATPaz enzimini inhibe ederek bloke ederler. En potent mide asit sekresyonunu inhibe eden ajanlar olup bugün kullanılan PPI'leri omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomperazoldür.

PPI'ler güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Ciddi yan etkileri yoktur.

Spesifik olmayan yan etkileri arasında bildirilen baş ağrısı, bulantı, diyare, ciltte kızarıklıklar ve kabızlık olmakla birlikte plaseboya eşdeğer yan etkilerdir.

Lansoprazol benzimidazol sulfoksit yapıları bir ön ilaçtır (97). Benzol halkasına bir imidazol halkası eklenmiştir. Asidik ortamda AG-2000 adlı aktif metabolitine çevrilir ve mide mukozasında birikir. Önce plazmadan gastrik pariyetal hücre sitoplazmasına buradan da sekretuar kanallüküllerin asit boşluğuna diffüze olur. Sekretuar

kanaliküllerde $\text{pH} < 3$ olduğu zaman aktive olur (98,99). Pariyetal hücrelerin ileri derecede asidik ortamında aktif sulferamid şekillerine dönüşerek proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanarak irreversible inhibisyon yapar. Asit salgılanmasının yeniden başlaması ancak yeni pompa molekülü sentezi ile mümkün olur (100). Gerek bazal ve gerekse stimüle edilmiş asit salgısını doza bağımlı olarak tam veya tama yakın derecede inhibe eder. Gastrin salgılanması üzerinde hidrojen iyonunun yaptığı feedback inhibisyonu kaldırdığı için mideden kana gastrin salgılanmasını sekonder olarak artırır; plazma gastrin düzeyini yükseltir (100). Gastrik asidite supresyonu tek dozu izleyen ilk bir saat içinde başlar ve iki saat içerisinde maksimuma ulaşır. Maksimum etkinin yaklaşık yarısı 24 saatin sonunda hala mevcuttur ve bir miktar inhibisyon üç güne kadar uzayabilir. İlacın kesilmesini izleyen üç ile beş gün içerisinde asit sekresyonu kısmen geri gelir. Fakat tam anlamıyla geriye dönüş haftalarca sürebilir (98,99). Plazmada albumine ve $\alpha 1$ -asit glikoproteine bağlanmış olarak taşınır. Karaciğerde esas olarak CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilmek suretiyle elimine edilir, safra ve idrar yolu ile atılır (100).

Metabolizmalarındaki farklılıklar spesifik ilaç etkileşimlerine neden olabilmektedir. Örneğin PPI'leri mide pH'sını yükseltmeleri nedeni ile ketokanazol, digoksin gibi bazı ilaçların absorpsiyonunu etkilemektedir. Digoksin absorpsiyonunu kolaylaştırırken, ketokanazol absorpsiyonunun bozulmasına yol açmaktadır. PPI metabolizmasında önemli görev alan P450 enzim sistemi ilaç etkileşimlerinden sorumludur. Omeprazol ve esomeprazol önemli oranda CYP2C19 yolu ile metabolize olur ki bu iki ilacın en fazla ilaç etkileşimine neden olan PPI olmasına neden olur. Rabeprazol CYP3A4 affinitesi mevcuttur. Lansoprazol temel olarak CYP3A4 ile metabolize olur ve teofilin ile etkileşimleri bildirilmiştir. Pantoprazol primer olarak CYP2C19 O-demethylation ile metabolize olur; bu nedenledir ki ilaç etkileşimi en düşük oranda olan PPI pantoprazoldür (101).

PPI'ler ve klopidoğrel arasındaki etkileşim güncel bir konudur.

PPI'lerinden omeprazol, lansoprazol ve rabeprazol sitokrom P450 2C19'u inhibe edebilir. Pantoprazol sitokrom P450 2C19'u inhibe etmemektedir (102). Asit azaltıcı tedavi gerektiren hastalar için uygun bir alternatif, H₂ reseptör antagonisti olabilir.

PPI gerekli ise, aynı anda klopidoğrel alan hastalarda tercihen pantoprazol kullanılmalıdır.

Weisman ve Graham'ın meta analizinde düşük doz aspirinde (<325 mg/gün) GIS kanama riski 2,5 kat artmış bulundu (103).

Kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda ASA kullanımı ile sağlanan kardiyovasküler mortalite azalması, non-fatal üst GIS kanama riskinden daha ağır basmaktadır. Amaç ASA'ı doğru hastaya reçetelemek ve GIS yan etkilerini minimuma indirmeye çalışmak olmalıdır.

ASA'nın GIS yan etkilerinden bahsederken bazı önemli GIS faydalarını da hatırlatmak gereklidir. ASA ve diğer NSAI'leri alan bireylerde kolorektal kanser insidansının düşük olması son yıllarda bu ilaçların kanserden korunmadaki muhtemel etkilerini gündeme getirmiştir. Son yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalar ASA veya NSAI kullanımı ile kolorektal kanser oranlarında %30-50 oranında düşüşler bildirmişlerdir (104).

ASA'nın gastrointestinal sistemdeki asıl yan etkisi midede sitoproteksiyonda rol oynayan prostaglandinlerin sentezinin inhibe olması iledir (105,106). Bunun dışında topikal toksisitesi de vardır. Gastrik pH'da eriyen zayıf bir asit olan ASA diffüzyon ile mukoza hücrelerine geçip hasara neden olur ve asitin geri diffüzyonunu başlatarak erozyona, hatta ülsera kadar ilerletir (105).

ASA ile yaşanan gastrointestinal olaylar tüm formülasyonlar ve tüm dozajlarda olmaktadır. 325 mg'ın altında 3 değişik ASA formülasyonu (düz, enterik kaplı ve tamponlanmış) ile yapılan çalışmalarda, gastrik ve duodenal kanama risklerinde formülasyonlar arası anlamlı fark saptanmamıştır (106). İlaç midede çözünmediğinde topikal etkileri, dolayısıyla erozyon tesirleri azalır. Formlar arası kanama riskinde anlamlı fark saptanmaması, gastrik hasarın topikal etkiden çok sistemik etkiye bağlı olduğunu göstermektedir. ASA ile GIS kanama riski artan dozajla beraber belirginleşir. Düşük kardiyoprotektif dozlarda (<100 mg/gün) risk, azalmasına rağmen yok olmaz.

1991 yılında Dutch GIA çalışma grubu tarafından yapılan bir araştırmada GIA geçirmiş hastalarda iki ASA dozajı (30 mg vs. 283 mg/gün) kıyaslanmıştır. Sonuç olarak 30 mg dozun, 283 mg'a göre etkinliğinin benzer olduğu ve GIS yan etkilerinin daha az olduğu saptanmıştır (60). Ancak buradaki önemli nokta 30 mg/gün ASA'nın bile belirgin GIS yan etkileri yapabilmesidir. Sonuç olarak GIS yan etkileri için güvenli bir ASA dozu yoktur. Ancak doz azaldıkça risk de azalmaktadır. Bu yüzden en düşük kardiyoprotektif dozajda (örn. 81 mg/gün) ASA kullanımı bir miktar risk azaltımı sağlayacaktır.

Helikobakter pilori (Hp) pozitif olgularda ASA kullanımının ülser ve komplikasyonları için artmış risk oluşturduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Üst GIS kanama hikayesi olan ve Hp. ile enfekte olan düşük doz ASA grubunda, rekürren kanamayı engelleme açısından Hp. eradikasyonu ve PPI tedavisi eşit bulunmuştur.

ASA alımı ile beraber Hp. enfeksiyonu gastroduodenal kanama riskini artırmaktadır (108). Hp. eradike edildiğinde mukozal bariyer restore olmakta ve ASA'nın hasar verici etkilerine dayanabilmektedir (107).

Düşük doz ASA almaya devam eden hastalar ülser tedavisi ve Hp. eradikasyonu sonrası PPI ve plasebo gruplarına randomize edilmişler ve 1 yıl boyunca ülser rekürrensi açısından izlenmişlerdir.

Sonuçta, PPI grubundaki hastalarda ülser komplikasyonlarında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir, iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark yoktur. Hp. eradikasyonuna rağmen, 1 yıl içinde rekürren ülser komplikasyonu %14,8 iken, eradikasyon sonrası PPI ile idame tedavisi alan grupta bu oran < %2'dir. Ülseri veya ülser hikayesi olanlarda ve tüm ülser hikayesi olmayan yaşlılarda, aspirin verilmesi planlanıyorsa Hp. eradike edilmeli ve PPI'ü tedaviye eklenmelidir.

ASA kullanan tüm hastalar, GIS komplikasyonları için risklerini artırabilecek durumlar için araştırılmalıdır. Artan yaş (özellikle >75) ve komplike ülser hikayesi GI riskler için en belirgin faktörlerdir. Ülser riski arttıkça tedaviye PPI ekleme endikasyonu da belirginleşmektedir. Kardiyovasküler korunma için aspirin alan hastaların büyük çoğunluğunda, GIS komplikasyonlarını azaltabilmek için tedaviye PPI eklenmeli ve gerekli vakalarda Hp. eradikasyonu mutlaka yapılmalıdır (108). ASA kullanıcısının beraberinde herhangi bir sebepten dolayı NSAI kullanması riski sinerjistik şekilde artırmaktadır.

İkibin yılında Sorensen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada günde 100-150 mg ASA kullanan 27.700 hastada istenmeyen GIS yan etki insidansı 2,6 çıkarken, ASA'nın yanına klasik NSAI'lerden biri eklendiğinde GIS yan etki insidansı ikiye katlanarak 5,6 olarak saptanmıştır (109).

Düşük doz ASA alan hastalarda beraberinde kullanılan PPI, GIS kanama riskini %80'lere varan oranlarda azaltmaktadır. Ancak optimal PPI dozajı halen net değildir. Günde tek doz 30 mg lansaprazol ile kanama insidansı %1,6 olarak saptanmıştır, ciddi kanama riski olan hastalarda daha iyi asit kontrolü için günde iki doz tercih edilebilir.

Ülser riski olup ASA kullanan hastalarda PPI ile ek tedavi standarttır. Son ABD guideline'larında aspirine karşı majör gastrointestinal intoleransı olan, ancak kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskleri nedeniyle antiplatelet kullanım endikasyonu olan bireylerde klopidoğrel kullanımı da önerilmektedir.

Klopidoğrel, platelet ADP reseptör blokajı ile antiplatelet etkinlik gösteren thienopiridin grubundandır. Bu grubun diğer üyesi tiklopidin, klopidoğrele kıyasla daha sık yan etki görülmesi (ciddi nötropeni ve trombositopeni riski) ve yakın takip ihtiyacı nedeniyle sık tercih edilmemektedir. Bu ilaçların iskemik olayları engellediği kanıtlanmış olup FDA tarafından vasküler hastalıklarda kullanım için onay almışlardır. Sağlıklı bireylerde klopidoğrel ile gastrik hasar oluşmamıştır (110).

Ocak 2005'de Chan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma bu soruna ışık tuttu (111).

Daha önceden aspirine bağlı GIS kanaması olan 320 hasta ülserleri iyileştikten ve Hp. açısından negatif olduktan sonra, klopidoğrel 75mg/gün ve aspirin+esomeprazole (80 mg aspirin/ gün ile birlikte 20 mg esomeprazole günde iki kez) gruplarına randomize edildi ve bir yıl boyunca reküren ülser kanaması için izlendi. Sonuçta 14 ülser kanamasının 13'ü (%8,6) klopidoğrel grubunda, 1 tanesi (%0,7) ASA ile birlikte PPI grubunda idi (gruplar arası fark anlamlı, $p < 0.001$). Bu 14 hastanın hiçbirinde reküren Hp. enfeksiyonu yoktu, ancak klopidoğrel grubundaki kanayan iki hastada beraberinde NSAI kullanımı vardı.

Bu sonuçlarla klopidoğrel'in GIS güvenliği açısından soru işaretleri oluşmuştur.

Klopidoğreli gastrointestinal güvenilirlik için aspirin ile kıyaslayan çalışmalar kısmen daha yüksek ASA dozlarında yapılmıştır (325 mg/gün). Ancak halen klopidoğrel ile reküren ülser kanama riskindeki artışın mekanizması tam net değildir. Hastaların %72'sinde reküren ülser kanaması eski lokalizasyondan olmuştur, bu durum da bize klopidoğrel'in ülserde tam bir iyileşme olmasını engelleyebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak aspirine bağlı ülser kanama hikayesi olan hastalarda ASA ile birlikte PPI, reküren kanama riskini azaltmada klopidoğrele kıyasla anlamlı şekilde üstündür.

2.4.6. Anti agregan direnci ve proton pompa inhibitörleri

Antiagreganlar ile PPI kullanımı oldukça sıktır ve bu nedenler ilaç etkileşimi büyük önem taşımaktadır. Bu konu ile ilgili yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçları oldukça değişkendir. Kullanılan antiagregan ilaç ve PPI'nün türü bu etkileşimde etkili olabilir.

Klopidogrel akut koroner sendrom ve perkutan koroner stentleme yapılan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Klopidogrelin antiplatelet etkisi stentlerin trombotik tıkanmasından korunmasında kritik öneme sahiptir (112).

Randomize, çift kör bir çalışmada klopidogrel ile birlikte PPI kullanımının etkileri değerlendirilmiş ve 28 günde klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimine dair bir kanıt bulunamamasına rağmen bir yıllık izlemde anlamlı fark gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonunda PPI kullanımının, klopidogrel kullanan hastada istenmeyen kardiyovasküler olay riskini zaman içinde artırdığı sonucuna varılmıştır (113).

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda ASA'nın PPI'leri ile etkileşiminin değerlendirildiği bir vaka-kontrol çalışmasında 418 stabil koroner arter hastasının 54'ü PPI ile tedavi edildi (Pantoprazol n=29, omeprazol n=5, esomeprazol n=12, lansoprazol n=8). Tüm hastalar enterik kaplı olmayan ASA (75 mg/gün) alıyor ve başka bir antitrombotik ilaç kullanmıyordu. PPI ile tedavi koroner arter hastalarında artmış trombosit aktivasyonu ve trombosit agregasyonu ile ilişkilendirildi. PPI kullanan KAH'da kullanmayanlara göre ASA etkinliği düşüktü. Bu sonuçlar ASA ve PPI eş zamanlı kullanımı aspirinin kardiyovasküler korumadaki etkisini azaltabileceğini düşündürmektedir (114).

Omeprazolun klopidogrel ve ASA'nın antiplatelet aktivitesine etkisinin karşılaştırıldığı randomize, çift kör OCLA (Omeprazol Klopidogrel Aspirin) çalışmasında klopidogrel trombositler üzerinde azalmış etkisi değerlendirildi. Koroner arter stent implantasyonu uygulanan hastalara aspirin ve klopidogrel ek olarak omeprazol ya da plasebo verildi. Yüzyirmidört hastanın verileri analiz edildi. VASP fosforilasyon testi ile değerlendirilen klopidogrel trombosit P2Y₁₂ üzerinde inhibitör etkisi Omeprazol ile önemli ölçüde azalmış bulundu (102).

Kronik klopidogrel tedavisi altındaki koroner stentli hastalarda klopidogrel için trombosit yanıtının farklı PPI leri ile etkisini (pantoprazol, omeprazol, esomeprazol) araştırmak için yapılmış bir diğer çalışmada adenosin difosfat (ADP) ile indüklenen trombosit agregasyonu elektrot trombosit aggregometrisi ile değerlendirildi. Bin hastanın 268'i PPI ile tedavi edilmekteydi. Bu hastaların 162'si pantoprazol, 64'ü omeprazol, 42'si esomeprazol kullanmaktaydı. Klopidogrel için trombosit cevabı üzerinde pantoprazol veya esomeprazolün herhangi azaltıcı etkisi gözlenmedi. Trombosit agregasyonu; PPI ile tedavi almayan hastalara göre omeprazol tedavisi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (115).

Pantoprazolun enterik kaplı ASA'nın antiagregan etkisi üzerine değişiklik yapıp yapmadığının değerlendirildiği bir çalışmada KAH nedeniyle takip edilen 31 hastanın 16'sına dört gün 40 mg pantoprazol verilmiş ve 4. Günden sonra kalan 15 hastanın tedavisine de pantoprazol eklenmişti. Beşinci ve sekizinci günlerde günde 4 kez kan rneği alınarak empedans aggrogonetre yöntemi ile değerlendirildi. İlaç alımının ikinci saatinde araşidonik asit bağımlı agregasyon değişikliği en yüksekti. Pantoprazol kullanımının enterik kaplı aspirinin antiagregan etkisini değiştirebileceği sonucuna varıldı (116).

Kardiyovasküler hastalıkların primer önlenmesi için düşük doz enterik kaplı ASA tedavisi almakta olan 24 hipertansif hastada 4 hafta boyunca 100 mg düşük doz enterik kaplı ASA veya 100 mg düşük doz enterik kaplı ASA ile birlikte 30 mg lansoprazol almak üzere randomize edildi. Trombosit agregasyonu optik aggregometri ve PFA100 ile değerlendirildi.

Tek başına düşük doz enterik kaplı ASA ve düşük doz enterik kaplı ASA ile birlikte 30 mg lansoprazol kullananlarda trombosit fonksiyon testlerinin herhangi birinde anlamlı bir fark bulunamadı (117).

Bu çalışmalara bakıldığında antiagregan ilaçlara PPI eklenmesinin antiagregan etkinliği azaltabileceği sonucu çıkarılmaktadır. Ancak tüm PPI'lerinin antiagreganlar üzerindeki olumsuz etkisinin aynı olmadığı ve özellikle omeprazol ve kısmen pantoprazolün antiagregan etkinliği azaltabileceği gözükmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi ve Örnek Toplanması

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği ve Polikliğine 2011-2013 tarihleri arasında başvuran iskemik inme ve GİA tanısı ile düzenli 100 mg ASA kullanan hastalar kabul edildi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onam formu okunarak yazılı izinleri alındı. Hasta uyumu blister sayımı ile takip edildi. Hastaların başlangıçta ASA direnci değerlendirilmek üzere kanları alındı. Direnç saptanan hastalar dışlandı. ASA direnci nedeniyle dışlanan hastalar için uygun tedavi seçeneği belirlendi. Bir ay sonraki ilk kontrollerinde inme/GİA semptomları ve dispepsi semptomları açısından sorgulandı. Dispeptik yakınması olan hastalara 30 mg lansoprazol başlandı. Lansoprazol 30 mg ile birlikte ASA 100 mg kullanan hastalar ve benzer demografik özelliklere sahip dispeptik yakınması olmayan tek başına ASA 100 mg kullanan hastalar ikinci ayda ASA direnci için kanları alınarak dispepsi ve inme/GİA semptomları açısından sorgulandı. Direnç saptanan her iki gruptaki hastaların ASA dozu 300 mg'a çıkarıldı. Direnç saptanan hastaların 1 ay sonra tekrar kanları alınarak direnç saptanan hastalarda alternatif antiagregan ilaca geçildi.

Kardioembolik inme nedeni ile antikoagülan kullanan hastalar, düzenli non steroid antiinflatuar ilaç (NSAI) ve PPI'ü kullanan hastalar ve ASA ile beraber başka antiagregan kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, inme etyolojileri, ASA kullanmaya başladıkları tarihler, diğer medikal tedavileri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi.

3.2. Aspirin Direnci Ölçümü

ASA direnci tam kan empedans aggregometri testi ve trombosit fonksiyonu multiplate yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Bu yöntemde heparinli tam kan örneği kullanılmaktadır. Analiz 0,5-2 saat sürmekte, inkübasyon için 3 dakika, ölçüm için 6 dakika gerekmektedir. Araşidonik asit ortama eklenerek trombositler aktive edilir. TRAP testi ile testin kontrolü yapıldı. TRAP trombin reseptör aktive eden peptittir ve test için 5 dakika gereklidir.

Kullanılan aspirinin türüne göre kan alımı için önerilen süre değişmektedir. Enteral kaplı aspirinde bu süre 3 saati bulurken düz aspirinde 30-40 dk arasında değişmektedir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 13.0 programı ile değerlendirilmiştir. Tablolarda ASA, TRAP değerleri yaş gibi belirtilen değişkenler ortalama (ort.) ve standart sapma (SS) olarak yer almıştır.

İstatistiksel analizlerde; bağımsız gruplarda gözlenen ve beklenen frekanslar arasındaki fark için ki kare testi; bağımsız iki ölçüm değerlerinin karşılaştırılması için, iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi; ikiden fazla bağımsız grubun ölçüm değerlerinin karşılaştırılması için t testi ve non parametrik testlerden ki kare ve Mann Whitney U testi kullanıldı. ASA ve TRAP değerlerinin karşılaştırılmasında varyans analizi kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik ve Polikliniğinde inme/GİA nedeni ile takip edilen ve bu nedenle ASA kullanan hastalar dahil edildi. Hastaların bir kısmına ASA 100 mg'a ek olarak dispeptik yakınmalara karşı 30 mg lansoprazol başlandı. Yalnızca ASA kullanan hastalar ASA ile birlikte lansoprazol kullanan hastaların kontrol grubunu oluşturdu (Grup 1 ve 2).

Toplam 199 hasta değerlendirildi. Elli yedi hasta başlangıçta ASA direnci saptanması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı (Grup 3).

Grup 1 hastalarının yaş aralığı 30-84 arasında değişiyordu. Hastaların yaş ortalaması $58,51 \pm 11,517$ idi. Hastaların 30'u kadın, 37'si erkekti. ASA ile birlikte PPI kullanan hastaların yaş aralığı 31-76 arasında değişiyordu. Hastaların yaş ortalaması $57,45 \pm 8,908$ 'di. Hastaların 37'si kadın, 38'i erkekti. Tablo 4.1'de hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Her üç gruptaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Yaş			Cinsiyet	
	Minimum	Maximum	Ortalama ($\pm$ SS)	Kadın	Erkek
Grup 1	30	84	$58,51 (\pm 11,517)$	30	37
Grup 2	31	76	$57,45 (\pm 8,908)$	37	38
Grup 3	44	77	$62,16 (\pm 8,302)$	26	31

Hastaların tanıları büyük damar enfarktı, laküner enfarkt ve GİA olarak sınıflandırılmıştır. Tablo 4.2'de gruplara göre tanılar gösterilmiştir. Grup 1'de GİA hastalarının sayısı belirgin olarak yüksekti. ASA direnci saptanarak çalışmadan dışlanan hastalarda ise laküner enfarktlı hasta sayısı daha fazlaydı. Ancak tanıların istatistiksel olarak gruplar arasında farklı olmadığı bulunmuştur.

Tablo 4.2. Tanıların gruplar arası dağılımı.

TANI	Enfarkt	Lakün	GİA	Diğer
Grup 1	13 (%6,5)	10 (%5)	41 (%20,6)	3 (%1,5)
Grup 2	11 (%5,5)	30 (%15,1)	34 (%17,1)	-
Grup 3	4 (%2)	34 (%17,1)	19 (%9,5)	-

Hastaların serebrovasküler olayları anterior ve posterior sistem semptom ve bulgularına göre sınıflandırılmıştır. Gruplar arası alt tanının aspirin direnci ile ve gruplar arasında anlamlı farklı olmadığı bulunmuştur. Tablo 4.3’de alt tanı ve grupların sayısal ve yüzde olarak ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Her iki grubun alt tanı dağılımı ve yüzdeleri.

ALT TANI	Anterior	Posterior
Grup 1	42 (%62,7)	25 (%37,3)
Grup 2	40 (%53,3)	35 (%46,7)
Grup 3	25 (%43,9)	32 (%56,1)

Hastaların her biri serebrovasküler hastalık için risk faktörleri varlığı açısından değerlendirilmiştir. Tablo 4.4’de her grup için risk faktörlerinin dağılımı gösterilmiştir. Risk faktörlerinin gruplar arasında ve ASA direnci gelişmesinde anlamlı ilişkisi saptanmamıştır (Tablo 4.4’de karotis dopplerde %50’nin altındaki darlıklar: 0, %50-69 arasındaki darlıklar 1, %70 darlık ve üzeri 2 olarak tanımlanmıştır).

Tablo 4.4. Hastaların risk faktörlerinin gruplara göre dağılımı.

		Grup 1	Grup 2	Toplam
HT	Var	12 (%8,5)	16 (%11,3)	28 (%19,7)
	Yok	55 (%38,7)	59 (%41,5)	114 (%80,3)
DM	Var	5 (%3,5)	3 (%2,1)	8 (%5,7)
	Yok	61 (%43,3)	72 (%51,1)	133 (%94,3)
Hiperlipidemi	Var	16 (%11,3)	15 (%10,6)	31 (%21,8)
	Yok	51 (%35,9)	60 (%42,3)	111 (%78,2)
KAH	Var	21 (%14,8)	23 (%16,2)	44 (%31)
	Yok	46 (%32,4)	52 (%36,6)	98 (%69)
Sigara	Var	13 (%9,2)	18 (%12,7)	31 (%21,8)
	Yok	54 (%38)	57 (%40,1)	111 (%78,2)
Doppler	0	61 (%43)	73 (%51,4)	134 (%94,4)
	1	5 (%3,5)	1 (%0,7)	6 (%4,2)
	2	1 (%0,7)	1 (%0,7)	2 (%1,4)

Hastaların LDL kolesterol, ASA ve TRAP değerleri her grubun kendi içinde zamansal ve farklı gruplar arasında olmak üzere sayısal olarak analiz edilmiştir. Hastaların laboratuvar değerlerinin rakamsal olarak gruplar arasında farklı olmadığı bulunmuştur. Ortalama, $\pm$ SS değerleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. LDL, ASA1, TRAP1, ASA2, TRAP2, ASA3, TRAP3 değerlerinin ortalama değerleri.

	Grup 1			Grup 2			Grup 3			p
	Minimum	Maximum	Ortalama ($\pm$ SS)	Minimum	Maximum	Ortalama ($\pm$ SS)	Minimum	Maximum	Ortalama ($\pm$ SS)	
LDL	63	240	113,15 ($\pm$ 42,6)	68	230	109,78 ($\pm$ 36,341)	64	209	113,21 ($\pm$ 44,438)	P>0,05
ASA1	34	298	179,12 ($\pm$ 71,307)	8	447	153,81 ($\pm$ 82,630)	302	1372	505,68 ($\pm$ 197,248)	p>0,05
TRAP1	446	1673	1030,33 ($\pm$ 203,465)	182	1523	1055,96 ($\pm$ 207,428)	700	1594	1201,28 ($\pm$ 334,898)	p>0,05
ASA2	47	1048	223,55 ($\pm$ 205,648)	5	864	178,39 ($\pm$ 121,602)				p>0,05
TRAP2	386	1562	1080,51 ($\pm$ 238,127)	861	1580	1094,19 ($\pm$ 152,570)				p>0,05
ASA3	83	1000	398,11 ($\pm$ 327,371)	160	760	340,8 ($\pm$ 238,691)				p>0,05
TRAP3	703	1580	964,78 ($\pm$ 266,128)	1003	1589	1157 ($\pm$ 245,480)				p>0,05

Yüz doksandokuz hastanın 57'sinde başlangıçta direnç saptanması nedeniyle ana çalışmadan çıkartılıp ayrı olarak değerlendirilmiştir. ASA direnci varlığı; takipte alınan kan örnekleri sonuçlarına göre her iki grup için değerlendirilmiş, kontrol grubunda daha fazla hastada direnç saptanmış ve doz artışı sonrası da kontrol grubunda direnç varlığı çalışma grubundan daha fazla bulunmuştur. Ancak ASA direnci saptanan hastaların ASA ve TRAP değerleri ASA doz artışı öncesi ve sonrası rakamsal değerleri karşılaştırıldı. Doz artışı sonrası direnci düzelen hastalarda ASA rakamsal değerleri daha yüksek, ancak TRAP rakamsal değerleri daha düşüktü. Tablo 4.6'da ASA direnci saptanan hastaların gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Aspirin direnci pozitif olan hastaların gruplar arası dağılımı.

Aspirin direnci (AR)	Grup 1	Grup 2	Grup 3
AR1	0	0	57
AR2	9	5	-
AR3	4	1	-

Tablo 4.7. ASA direnci saptanan hastaların doz artışı öncesi sonrası ASA ve TRAP değerlerinin rakamsal değerleri.

	Minimum	Maximum	Ortanca	p değeri
ASA 2 (0)	366	864	345	
ASA 2 (1)	548	1048	993	P=0,009
TRAP 2 (0)	550	1580	1560	
TRAP 2 (1)	703	1589	987	P=0,016

Hastalar başlangıçta ve takiplerinde dispepsi semptomları açısından sorgulandı. Takipte 75 hasta dispepsi tariflemesi nedeniyle tedavilerine 30 mg lansoprazol eklendi. Hastaların takipte ve doz artışı sonrası dispeptik yakınması olmadı.

Hastalar inme semptom ve bulguları açısından da her kontrolde değerlendirildi. Hastaların hiçbirinde takip sırasında inme semptomu gözlenmedi.

Hastaların ASA kullanmaya başladıkları tarihler göz önüne alınarak kullanım süreleri ay olarak analize dahil edildi. Tablo 4.8'de gruplardaki ASA kullanım süreleri gösterilmiştir.

Tablo 4.8. ASA kullanım sürelerinin ortalamasının gruplara göre dağılımı.

	ASA kullanım süresi (ay)	
	Ortalama	± SS
Grup 1	2,104	±1,278
Grup 2	1,906	±1,192
Grup 3	2,298	±1,293

5. TARTIŞMA

İskemik inme, GİA ve koroner arter hastalığı profilaksisinde ASA yaygın olarak kullanılmaktadır. ASA, antiagregan etkisini siklooksijenaz enzimini irreversible asetilleyerek trombosit aktivasyonunu ve trombositlerce üretilen tromboksan A2'yi azaltarak gösterir (110).

ASA direnci laboratuvar ve klinik direnç şeklinde tanımlanır. Laboratuvar direnci tromboksan A2 üretiminin ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi şeklinde iki farklı şekilde değerlendirilebilir (118,119,120).

ASA direncini etkileyen pek çok neden vardır. Uyum, doz, intestinal absorpsiyon ve metabolizma, ASA'nın COX-1'e bağlanmasını etkileyen faktörler, tromboksan A2'nin diğer yollardan üretimi, alternatif tromboksan metabolizmaları, trombosit turn overında artış, genetik polimorfizm, antiplatelet etkinliğin zamanla kaybolması (taşıflaksi), diğer ilaçlarla etkileşimi bu nedenler arasında sayılabilir.

Antiagregan etkinliği nedeniyle ASA kullanmakta olan hastaların GI yan etkilerinin kontrolü ve komplikasyonların önlenmesi için PPI'leri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda iskemik inme profilaksisinde yaygın olarak kullanılan ASA'nın GIS yan etkileri ve komplikasyonların profilaksisinde sıkça kullandığımız PPI ile birlikte kullanıldığında ASA'nın anti agregan etkinliğini azaltıp azaltmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Bu nedenle iskemik inme profilaksisi için yalnızca ASA kullanan ve ASA'nın olası yan etkilerini önlemek üzere ASA'e ek olarak PPI kullanan hastaları anti agregan etkinlik ve ASA direncine neden olabilecek diğer risk faktörlerini göz önüne alarak inceledik. Gruplar arasında ASA direnci ve dirence neden olabilen diğer faktörler arasında farklılık saptamadık.

Literatürde ASA'nın antiagregan etkinliğini etkileyen faktörler ile ilgili pek çok yayın bulunmaktadır. Ancak mevcut yayınlar koroner arter hastalığında yapılmıştır ve bir kısmı da diğer antiagreganları içermektedir. Literatürde antiagreganlar ve PPI'nin ilişkisi farklı PPI gruplarında incelenmiş ve birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Koroner arter hastalığı nedeniyle ASA ve klopidoğrel gibi antiagreganlarla beraber PPI kullanan hastalarda antiagregan etkinlikte olası değişiklikler güncel bir konudur.

Bizim çalışmamızda hastaların ASA kullanım süreleri bir yılın altındadır. Bu yüzden antiagreganların zaman içinde etkinliğindeki azalmayı göstermek için yeterli değildir.

Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası veritabanı (Ocak 2001-Aralık 2006 tarihleri arasında) verileri ile yapılan çalışmada GIS komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatma öyküsü olan hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve ASA veya klopidoğrel ile antiplatelet tedavi alıp almadıkları incelenmiştir. Ciddi GIS komplikasyonları için hastaneye tekrarlayan yatış; yaş, cinsiyet, ülser ile ilgili tıbbi geçmişi, ülser ile ilgili risk faktörleri ve takip sırasında ülser ile ilgili ilaçların kullanımı analiz edilerek yayımlanmıştır. Çalışmada; 14627 hastanın 2001 ASA ve 2626 klopidoğrel ile birlikte PPI kullanmakta idi. ASA ile birlikte PPI kullanıcıları arasında GIS komplikasyonları için hastanede yatışın tek başına ASA ve tek başına klopidoğrel kullananlardan daha düşük olduğu bulunmuştur (121).

Klopidoğrel akut koroner sendrom ve perkutan koroner stentleme yapılan hastalarda (özellikle ilaç salınımlı) yaygın olarak kullanılmaktadır. Klopidoğrel'in antiplatelet etkisi stentlerin trombotik tıkanmasından korunmasında kritik öneme sahiptir (112).

Randomize, çift kör bir çalışmanın post hoc analizinde klopidoğrel ile birlikte PPI kullanımının etkileri değerlendirildi. Yirmi sekiz günde klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimine dair bir kanıt bulunamamasına rağmen bir yıllık izlemde anlamlı fark gözlemlendi. PPI kullanımının, klopidoğrel kullanan hastada istenmeyen kardiyovasküler olay riskini zaman içinde artırdığı sonucuna varıldı (112).

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda ASA'nın PPI ile etkileşiminin değerlendirildiği bir vaka-kontrol çalışmasında 418 stabil koroner arter hastasının 54'ü PPI ile tedavi edildi (Pantoprazol n=29, omeprazol n=5, esomeprazol n=12, lansoprazol n=8). Tüm hastalar enterik kaplı olmayan ASA (75 mg/gün) alıyor ve başka bir antitrombotik ilaç kullanmıyordu. Trombosit aktivasyonu serumda P-selektin ile; uyum ise serum tromboksan B2 düzeyleri ile değerlendirildi. Tüm hastaların serum tromboksan B2 düzeylerine göre ASA tedavisine uyumu mevcuttu. Trombosit agregasyonu ve serum P-selektin düzeyleri PPI ile tedavi edilen hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca, bu hastalarda daha yüksek serum tromboksan B2 düzeyleri bulundu. PPI ile tedavi koroner arter hastalarında artmış trombosit aktivasyonu ve trombosit agregasyonu ile ilişkilendirildi. PPI kullanan KAH'da kullanmayanlara göre ASA etkinliği düşüktü.

Bu sonuçlar ASA ve PPI'nün eş zamanlı kullanımı ASA'in kardiyovasküler korumadaki etkisini azaltabileceğini düşündürmektedir (113).

Bu çalışmada farklı PPI grubu ilaçlar bir arada kullanılmıştır ve lansoprazol grubunda 8 hasta bulunmaktadır.

Omeprazolun klopidoğrel ve ASA'in antiplatelet aktivitesine etkisinin karşılaştırıldığı randomize, çift kör OCLA (Omeprazol klopidoğrel Aspirin) çalışmasında klopidoğrel trombositler üzerinde azalmış etkisi vazodilatör-uyarılmış fosfoprotein (VASP) fosforilasyonu ile değerlendirildi. Koroner arter stent implantasyonu uygulanan hastalara ASA ve klopidoğrel ek olarak omeprazol ya da plasebo verildi. Yüzyirmidört hastanın verileri analiz edildi. VASP fosforilasyon testi ile değerlendirilen klopidoğrel trombosit P2Y12 üzerinde inhibitör etkisi Omeprazol ile önemli ölçüde azalmış bulundu (114). Bu çalışmada ikili anti agregan kullanımı ve kullanılan PPI türü bizim çalışmamızdan farklı olup sonuçlar bu farklılık ile ilişkilendirilebilir.

Kronik klopidoğrel tedavisi altındaki koroner stentli hastalarda klopidoğrel için trombosit yanıtının farklı PPI leri ile etkisini (pantoprazol, omeprazol, esomeprazol) araştırmak için yapılmış bir diğer çalışmada adenosin difosfat (ADP) ile indüklenen trombosit agregasyonu elektrot trombosit aggregometrisi ile değerlendirildi. Bin hastanın 268'i PPI ile tedavi edilmekteydi. Bu hastaların 162'si pantoprazol, 64'ü omeprazol, 42'si esomeprazol kullanmaktaydı. Klopidoğrel için trombosit cevabı üzerinde pantoprazol veya esomeprazolün herhangi azaltıcı etkisi gözlenmedi. Trombosit agregasyonu; PPI ile tedavi almayan hastalara göre omeprazol tedavisi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (115).

Pantoprazolun enterik kaplı ASA'in antiagregan etkisi üzerine değişiklik yapıp yapmadığının değerlendirildiği bir çalışmada KAH nedeniyle takip edilen 31 hastanın 16'sına dört gün 40 mg pantoprazol verilmiş ve 4. Günden sonra kalan 15 hastanın tedavisine de pantoprazol eklenmişti. Beşinci ve sekizinci günlerde günde 4 kez kan örneği alınarak empedans aggregometre yöntemi ile değerlendirildi. İlaç alımının ikinci saatinde arşidonik asit bağımlı agregasyon değişikliği en yüksekti. Pantoprazol kullanımının enterik kaplı ASA'in antiagregan etkisini değiştirebileceği sonucuna varıldı (116).

Bu çalışmada kullanılan PPI ve ASA türü bizim çalışmamızdan farklılık göstermektedir. Kan alım süreleri farklı olmasına karşın anti agregan etkinliğin değerlendirildiği yöntem aynıdır.

Kardiyovasküler hastalıkların primer önlenmesi için düşük doz enterik kaplı ASA tedavisi almakta olan 24 hipertansif hastada 4 hafta boyunca 100 mg düşük doz enterik kaplı ASA veya 100 mg düşük doz enterik kaplı ASA ile birlikte 30 mg lansoprazol almak üzere randomize edildi. Trombosit agregasyonu optik aggregometri ve PFA100 ile değerlendirildi.

Tek başına düşük doz enterik kaplı ASA ve düşük doz enterik kaplı ASA ile birlikte 30 mg lansoprazol kullananlarda trombosit fonksiyon testlerinin herhangi birinde anlamlı bir fark bulunamadı (117). Bizim çalışmamızın bu çalışmadan farkı enterik kaplı olmayan ASA kullanmamızdır. Ancak bizim çalışma sonuçlarımızda bu çalışma sonuçları ile benzer şekildeydi.

Pantoprazol ve omeprazolun antiagregan ilaçların etkinliğini azalttığına dair yayınlar mevcut olup sonuçlar farklı PPI grubu ilaçlar ile ilişkilendirilebilir. Bu sonuçlar farklı PPI grubu ilaçların anti agregan etkinlik üzerine etkisinin farklı olabileceği görüşünü akla getirmektedir. Bizim çalışmamızda tek grup PPI (lansoprazol) kullanılmış ve istatistiksel olarak antiagregan etki üzerine anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur.

ASA etkinliğin sigara kullanımı ile azaldığına dair 56 farklı çalışma sonuçlarının değerlendirildiği bir meta analizde; 56 çalışmada 150 ayrı trombosit agregasyonunu analiz yöntemi kullanılarak yapılan sonuçlar incelendi. Nonparametrik istatistiksel analiz ve meta-analizin önerisi; sigara trombositler üzerine iki etki göstermektedir. Trombosit agregasyonu meydana getiren önemli akut potansiyelizasyonu sigara içiminden kısa bir süre sonra meydana getirirken kronik, uzun vadede duyarsızlaştırma ise sigara maruziyeti ile meydana gelen hücre aktive edici ajanlarla meydana gelir. Hem akut hem de kronik etkinin nikotinin indüklediği epinefrin salınımı ile olduğu hipotezi mevcuttur. Çeşitli çalışmalar, trombositlerin desensitizasyonun uzun sürede geliştiği şeklindedir.

Sigara kullanımının trombositler üzerine akut ve kronik etkilerini ilk olarak Sharp ve arkadaşları 1995'te inceledi. Yükselen agregasyon duyarlılığını 30 dk sigara içen erkeklerde düşük ADP düzeyi ile gösterdi (122).

Almanya'da yapılan ve 9 sağlıklı sigara kullanımı olmayan ve 9 sağlıklı sigara kullanıcısının iki günde bir 100 mg ASA kullanması ile 14 günlük sonuçların değerlendirildiği çalışmada sigara kullanıcılarında tromboksan A2 anlamlı olarak düşüktü ve üriner tromboksan A2 atılımı armıştı. Sigara bırakılmasına teşvik edilmesi de çalışma sonunda yazarların önerileri arasındaydı (123).

Biz de çalışmamızda sigara kullanımını ASA direncine neden olabilecek parametrelerden olduğundan sorguladık. Sigara kullanımının istatistiksel olarak ASA direnci üzerine belirgin etkisini saptamadık.

ASA kullanım süresi uzadıkça etkinliğin azaldığı yönünde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Yüz elli ASA kullanan ve 80 klopidoğrel kullanan hastanın 2, 6, 12 ve 24'üncü aylarda antiagregan etkinlikleri adenoazin difosfat ve kollajenin tetiklediği trombosit agregasyonu ile değerlendirildi. Çalışma antiagregan etkinliği zaman içinde azalmasını göstermekteydi (124). Çalışma hastalarımızın ASA kullanım süreleri bir yılın altında olduğundan ve sıklıkla da ilk aylarda değerlendirme yapıldığından ASA'nın zaman içinde gelişen etkinlikte azalmasının değerlendirilmesi mümkün olmadı. Bu durum çalışmamızı sınırlandıran bir konudur.

ASA direnci gelişen hastalarda ASA dozunu 300 mg'a çıkartmak bazı hastalarda ASA direncinin düzelmesine neden oldu. ASA direnci düzelen ve düzelmeyen hastaları karşılaştırıldığında ASA direncinin rakamsal değerinin ASA direnci düzelen hastalarda belirgin ve anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi [AR düzelen grup = (ortanca) 345, AR düzelmeyen grup = (ortanca) 993, (p=0,009)]. Bu bulgu klinik pratikte çok önemli uygulama değişikliklerine neden olabilecek niteliktedir. Bulgumuzun anlamlı olmasına rağmen çalışmamızdaki hasta sayıları oldukça düşüktü. Eğer bu saptamamız daha geniş hasta gruplarında da tekrarlanabilirse, klinik pratikte AR saptanan hastalarda ASA direncinin rakamsal değeri hangi hastalarda ASA dozunun arttırılacağı, hangi hastalarda ise farklı bir antiagregana geçilmesinin daha uygun olacağı konusunda yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda lansoprazolun ASA'nın antiagregan etkinliğini erken dönemde azaltmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde trombosit fonksiyonlarını değerlendiren yöntemlerden biri kullanıldı. Farklı PPI grubu ilaçlar ile yapılan farklı çalışma sonuçları dikkate alındığında kullanılan PPI'nün ve kullanım süresinin direnç gelişiminde önemli faktörler olduğu düşünülebilir. Çalışmamızı sınırlayan bir faktör ise hastaların çoğunun yeni ASA kullanmaya başlamış ve dolayısıyla kısa süredir ASA kullanıyor olan hastalar olmalarıydı. Daha kesin sonuçlar için uzun süreli izlem ve değerlendirmenin faydalı olabileceği kanısındayız.

6. SONUÇLAR

1. Yalnızca 100 mg ASA ve 100 mg ASA ile birlikte 30 mg lansoprazol kullanan hastalarda erken dönemde aspirin direnci gelişimi açısından fark yoktur. Bu sonuç iskemik inme profilaksisinde 100 mg ASA ile birlikte 30 mg lansoprazol kullanımının erken dönemde ASA'nın antiagregan etkinliğini azaltmadığını göstermektedir.
2. Çalışmada enterik kaplı olmayan aspirin kullanılmıştır. Bu yüzden enterik kaplı aspirin için lansoprazol ile etkinlik azalması gelişip gelişmeyeceği söylenemez.
3. Lansoprazolun 100 mg ASA ile birlikte kullanımı ASA'nın antiagregan etkinliğini azaltmamaktadır. Bu sonuç literatürdeki bilgiler ışığında değerlendirildiğinde diğer PPI grubu ilaçlar için genellenemez.
4. Çalışmada ASA kullanım süresi bir yıldan kısadır. Bu nedenle ASA'nın lansoprazol ile kullanımının ASA'nın etkinliğini erken dönemde azaltmadığı söylenebilir. Kronik ASA kullanımında direnç gelişiminde, zaman içinde ortaya çıkan etkinlik azalması da önemli bir faktördür. Daha uzun süreli ASA+lansoprazol kullanımının etkisi bilinmemektedir.
5. ASA direnci saptanan hastalarda ASA dozunun artırılması sonrası antiagregan etkinlikte azalmanın devam edip etmemesi ölçüm sırasında elde değer ile korele bulundu. ASA direnci yüksek rakamsal değere sahip hastalarda ASA dozunu artırmak ASA direncini kırmamaktadır. ASA rezistansı olup düşük rakamsal düzeye sahip hastalarda ASA artırılması direnci ortadan kaldırmaktadır.

7. ÖZET

İSKEMİK İNME PROFLAKSİSİNDE ASETİL SALİSİLİK ASİT (ASA) KULLANAN HASTADA EK OLARAK PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ (PPI) VERİLMESİ TEDAVİ ETKİSİNİ AZALTIR MI?

İnme tüm dünyada koroner kalp hastalığı ve kanserin ardından üçüncü sıklıkta ölüm nedenidir. İnmenin önlenmesinde hipertansiyon, diabet, hiperkolesterolemi, sigara gibi risk faktörleriyle mücadelenin yanısıra profilaktik ilaç tedavisinde çok önemli yer tutmaktadır. İskemik inme proflaksisinde en yaygın kullanılan ve etkinliği ispatlanmış olan antiagregan ilaçlar asetil salisilik asit (ASA) ve klopidoğredir. ASA sıklıkla GIS yan etkileri nedeniyle PPI'leri ile birlikte kullanılırlar.

Bu çalışmada iskemik inme profilaksisinde ASA ile birlikte lansoprazol kullanımı ASA'nın antiagregan etkinliğini azaltıp azaltmadığının saptanması amaçlandı. Yalnız ASA ve ASA ile beraber 30 mg lansoprazol kullanan hastalarda antiagregan etkinlik empedens agregometri yöntemi ile değerlendirildi.

Yüz doksan dokuz inme/GİA nedeniyle 100 mg ASA kullanmakta olan hasta başlangıçta aspirin direnci varlığı için tarandı ve 57 hasta direnç nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Yüzkırkiki hastadan 75 hastaya dispeptik yakınmalar nedeniyle 30 mg lansoprazol başlandı. Her iki grup hastanın ASA direnci için kanları alınıp analiz edildi. İki grup arasında ASA etkinliği açısından fark saptanmadı. ASA direnci saptanan hastalarda doz artışı ile direnç rakamsal değeri düşük olan hastaların doz artışı sonrası direncinin kırıldığı gözlemlendi.

Bu çalışma 100 mg ASA ile birlikte 30 mg lansoprazol kullanımının erken dönem antiagregan etkinlikte azalmaya neden olmadığı ve ASA direnci rakamsal değeri düşük olan hastaların doz artışından fayda görebileceğini göstermiştir. Ancak direnç saptanan hasta sayısının azlığı nedeniyle bu sonucun geniş gruplarda tekrarlanması güvenilirliği artıracaktır. Çalışma hastalarının antiagregan kullanım süreleri bir yıldan kısa süreli olduğundan kronik dönemde zamanla gelişen geç etkilerin saptanması için uzun süreli çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: İskemik inme, aspirin, lansoprazol.

8. ABSTRACT

DO PROTON PUMP INHIBITORS (PPI) USE WITH ACETYL SALICYLIC ACID (ASA) REDUCE THE EFFECT IN STROKE PATIENTS PROFLAKSI ?

Stroke is the third most common cause of deaths in all the world after coronary heart disease and cancer. Fighting with risk factors as hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking is important to avoid stroke. In addition to these prophylactic drug therapy has a important role. Acetyl salicylic acid (ASA) and clopidogrel (antiplatelet) are the most widely used and proven effectiveness drugs for prophylaxis of ischemic stroke. ASA commonly used with PPIs because of its adverse effects on gastro-intestinal tract.

In this study our purpose was to determine whether the usage of lansoprazole with ASA decreases the antiaggregant efficiency of ASA or not. Antiplatelet activity evaluated with impedance aggregometer method in patients use just ASA and patients use ASA with 30 mg lansoprazole.

Hundred ninety-nine patients who are using 100 mg ASA because of stroke/transient ischemic attack checked for aspirin resistance and 57 patients excluded from the study because of aspirin resistance. 75 of 142 patients had dyspeptic complaints and they started to use 30 mg lansoprazole because of it. Blood samples were taken from both groups and analyzed for ASA resistance. Resistance was broken after dose increment in patients who have low resistance.

In present study it shown using 30 mg lansoprazole with 100 mg ASA not caused reduction in antiaggregant activity and patients have low resistance can benefit by dose increment.

Nevertheless, repetition in larger groups will increase the reliability of this results because of the low number of resistance in our study. On the other hand, in present study the duration of using antiaggregant were shorter than one year. Because of that, long-term studies are needed to determine late effects.

Key words: Ischemic stroke, aspirin, lansoprazole.

9. KAYNAKLAR

1. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 113-30.
2. Bonita R. Epidemiology of Stroke. *Lancet* 1992; 239: 342-7.
3. Hankey GJ. Stroke. How large a public health problem and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999; 56: 748-75.
4. Wolf PA, D'Agostino R. Secular trends in stroke in the Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 471-5.
5. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability the contribution of risk factors: Global burden of the disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
6. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytlowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality; the Framingham Study. *Stroke* 1992; 23: 1551-5.
7. Broderick J, Brott T, Kothari R. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. Preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998; 29: 415-21.
8. Balarajan R. Ethnicity and variations in the nations health. *Health Trends* 1995; 27: 114-9.
9. Gillum RF. Stroke mortality in blacks disturbing trends. *Stroke* 1999; 30: 1711-15, 59.
10. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RAL, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the Major Stroke Subtypes: Initial findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2001; 32(8): 1732-8.
11. Carolei A, Marini C, Di Napoli M, Di Gianfilippo G, Santalucia P. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994-1998). First year's results. *Stroke* 1997; 28(12): 2500-6.
12. Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28(11):2180-4
13. Garcia JH, Yoshida Y, Chen H, Li Y, Zhang ZG, Lian J, Chen S, Chopp M. Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol* 1993; 142: 623-35.
14. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke* 1992; 23: 1668-72.
15. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-5.
16. Furlan M, Marchal G, Viader F, Deerton JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996; 40: 216-26.
17. Koroshetz WJ, Moskowitz MA. Emerging treatments for stroke in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 227-33.

18. Choi DW. Calcium and excitotoxic neuronal injury. *An NY Acad Sci* 1994; 747: 162-71.
19. Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH. Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 1984; 43: 1369-74.
20. Tymianski M, Sattler RG. Is calcium involved in excitotoxic or ischemic neural damage? In (eds: Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjo BK, Weir B.) *Primer on Cerebrovascular disease*. Academic Pres, California 1997; 190-2.
21. Dalkara T, Ayata C, Demirci M, Erdemli G, Onur R. Effects of cerebral ischemia on NMDA and dihydropyridine-sensitive calcium currents. *Stroke* 1996; 27: 127-33.
22. Krnjevic K. Anoxia and NMDA receptors In: Y. Ben Ari, ed, *Excitatory aminoacids and neuronal plasticity*, Plenum Pres, NewYork 1990; 475-79. 66.
23. Lobner D, Lipton P. Intracellular calcium levels and calcium fluxes in the CA1 region of the rat hippocampal slice during in vitro ischemia: Relationship to electrophysiological cell damage. *J Neurosci* 1993; 13: 4861-71.
24. Hossman KA. In: *Pharmacology of cerebral ischemia* (eds: Krieglstein J, Oberpichler-Schwenk H) Medpharm, Stuttgart 1994; 239-51.
25. Brown RD, Whisnant JP, Sicks RD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996; 27: 373-80.
26. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks: the National Longitudinal Mortality Study. *Stroke* 1994; 25: 2120-5.
27. Gillum RF. Stroke in blacks. *Stroke* 1988; 19: 1-9.
28. He J, Klag MJ, Wu Z, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China, I: geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke* 1995; 26: 2222-7.
29. Reed DM. The paradox of high risk of stroke in populations with low risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 579-88.
30. MacMahon S, Rodgers A. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention. *Hypertens Res* 1994; 17(suppl 1): 23-32.
31. Whisnant JP. Effectiveness versus efficacy of treatment of hypertension for stroke prevention. *Neurology* 1996; 46: 301-7.
32. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.61.
33. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.

34. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel BW, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1996; 131: 790-5.
35. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
36. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.
37. Miller VT, Pearce LA, Feinberg WM, Rothrock JF, Anderson DC, Hart RG. Differential effect of aspirin versus warfarin on clinical stroke types in patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1996; 46: 238-40.
38. Burchfield CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994; 25: 951-7.
39. Shinozaki K, Naritomi H, Shimizu T, Suzuki M. Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 37-43.
40. Summary of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel II report. *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
41. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-10.
42. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250-6.
43. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
44. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, McNamara P. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke: the Framingham study. *JAMA* 1981; 245: 1442-5.
45. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-94.
46. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025-9.
47. Camargo CA Jr. Moderate alcohol consumption and stroke: the epidemiologic evidence. *Stroke* 1989; 20: 1611-26.
48. Gorelick PB. Does alcohol prevent or cause stroke? *Cerebrovascular Diseases* 1995; 5: 379
49. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfield CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 881-93.
50. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WB. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 608-20.

51. Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Sharp DS. Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1996; 27: 813-8.
52. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-81.
53. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middleaged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-8.
54. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1449-57.
55. Howard G, Evans GW, Crouse JR III, Toole JF. A prospective reevaluation of transient ischemic attacks as a risk factor for death and fatal or nonfatal cardiovascular events. *Stroke* 1994; 25: 342-5.
56. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
57. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group; Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke *Lancet* 1997.
58. Antithrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients *BMJ* 2002; 324: 71-86.
59. Sanderson S, Emery J, Baglin T. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 142: 370-80.
60. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-6.
61. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-9.
62. Farrell B, Godwin J, Richards S. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-54.
63. Wong S, Appleberg M, Ward CM, Lewis DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 456-65.
64. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-6.

65. Berrouscot J, Schwetlick B, von Twickel G. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 31-35. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2010; 16(3): 77-83.
66. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2008; 336(7637): 195-8.
67. Schrör K, Weber AA, Hohlfeld T. Aspirin resistance. *Blood Cell Mol Dis* 2006; 36: 171-6.
68. Englyst NA, Horsfield G, Kwan J. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. *J Cereb Blood Flow & Metab* 2008; 28: 1196-203.
69. Howard PA. Aspirin resistance. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1620-4.
70. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
71. Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Part 4 Effect of aspirin. *Atherosclerosis* 1978; 31: 169-75.
72. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-6.
73. Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK. Aspirin resistance: current concepts. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5: 156-63.
74. Schrör K. Aspirin and platelets: The antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 349-56.
75. Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fitzgerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119(1 suppl): 39S-63S.
76. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-18.
77. Eikelboom JM, Hirst J, Weitz JJ, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
78. Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, et al. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998; 135(5Pt 2 su): 170-8.
79. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
80. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R, Reisman M, Gray W, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1492-4.

81. Haubelt H, Simon M, Anders Ch, Hellstern P. Platelet function tests for monitoring of acetylsalicylic acid: clinical significance in antiplatelet treatment. *Haemostaseologie* 2004; 24: 196-202.
82. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non responsiveness as measured byPFA- 100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002; 108: 37-42.
83. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, et al. Prevalence of aspirinresistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42: 99-103.
84. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, et al. Reduced sensitivity of platelet from type 2 dibetic patients to acetylsalicylic acid its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113: 101-13.
85. Fitzgerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet* 2003; 361: 542-4.
86. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup result from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 13-7.
87. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003; 326: 82-3.
88. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: result of Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264-72.
89. Cambria–Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanism of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 49-56.
90. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 246-55.
91. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, et al. Oxidant stres and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000; 102: 1007-13.
92. Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effect of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1998; 97: 350-5.
93. Andrioli G, Minuz P, Solero P, Pincelli S, Ortolani R, Lussignoli S, et al. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A in subjects with PI polymorphism of beta subunit Br *J Haematol* 2000; 110: 911-8.
94. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GPIIIa) polymorphism but not with

- C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ib alpha) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1115-9.
95. Kastrati A, Koch W, Gawaz M, Mehilli J, Bottiger C, Schomig K, et al. PIA polymorphism of glycoprotein III a and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 84-9.
 96. Undas A, Sanak M, Musial J, Szczeklik A. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism, aspirin and thrombin generation. *Lancet* 1999; 353: 982-3.
 97. Melzer E, Zipora K, Bruck R, Bar-Meir S. Lack of effectomeprazole on rathepatic blood flow. *Israel J Med Sci* 1989; 25: 722-3.
 98. Yalcin O, Kose H, Koksoy F. Deneyssel stres ulserasyonu proflaksisindeomeprazol ve antiasitlerin etkisi. *Cağdaş Cerrahi Dergisi* 1992; 6: 235-7.
 99. Hamamoğlu E. Peptik ulser tedavisinde yeni bir ilaç: Omeprazol. *Türk İlac ve Tedavi Dergisi* 1990; 3: 517-9.
 100. Kayaalp O. Peptik ulser tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji Cilt 2* 2000; 1604-10.
 101. Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 21-5.
 102. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirine: the randomized, double-blind OCLA study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.
 103. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low doseaspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascularevents. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2197-202.
 104. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-8.
 105. Jackson LM, Hawkey CJ. NSAIDs and GI tract-potential hazards andbenefits. *Apoptosis* 1999; 4: 397-402.
 106. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM. Risk of aspirinassociated majorupper gastrointestinal bleeding with enteric coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413-6
 107. Chan Francis KL, Chung Sydney SC, Suen Bing Yee. Preventing reccurent upper gastrointestinal bleeding in patients with helicobacter pylori infection who are taking low dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-73.
 108. Michael B. Kimmey. Cardioprotective effects and gastrointestinal risks of aspirin: Maintaining the delicate balance. *Am J Med* 2004; 117(5A): 72-8.
 109. Sorensen HT. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2218-24.
 110. Fork FT, Lafolie P, Toth E. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35: 464-9.

111. Chan Francis KL, Ching Jessica YL, Hung Lawrence CT. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-44.
112. Howard PA, Vacek JL. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9(6): 353-9.
113. Last EJ, Sheehan AH. Review of recent evidence: potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(23): 2117-22.
114. Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease *Heart* 2009. [Epub ahead of print].
115. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effect of clopidogrel *Thromb Haemost* 2009; 101(4): 714-9.
116. Kasprzak M, Kozinski M, Bielis L, Boinska J, Plazuk W, Marciniak A, et al. *Cardiol J* 2009; 16(6): 535-44.
117. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, Anastasopoulou I, Anastasakou E, Kotsi P, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54(2): 163-8.
118. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apheresis Sci* 2003; 28: 307–17.
119. Harrison P. Progress in the assessment of platelet function. *Br J Haematol* 2000; 111: 733–44.
120. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 110: e489–93
121. Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Chang PY, Kuo KN. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding *Clin Ther* 2009; 31(9): 2038-47.
122. Carr J, Smith, Thomas J. *Steichen Inhalation Toxicology* 1998; 10: 765.
123. Weber AA, Sven L, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. *Platelets* 2000; 11: 177-82.
124. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. *JACC* Vol. 43, No. 6, 2004 Aspirin Resistance in Long-Term Treated Patients March 17, 2004: 979–84