



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI NEDENİ İLE ASPİRİN
KULLANAN HASTALARDA ASPİRİN DİRENCİNİN
KARDİYOVASKÜLER OLAY ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr.Halil AKIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR.NİZAMETTİN TOPRAK**

DİYARBAKIR-2011



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER HASTALIĞI NEDENİ İLE ASPİRİN
KULLANAN HASTALARDA ASPİRİN DİRENCİNİN
KARDİYOVASKÜLER OLAY ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr.Halil AKIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF.DR.NİZAMETTİN TOPRAK**

DİYARBAKIR-2011

ÖNSÖZ

Kardiyoloji Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, görgü ve becerilerinden yararlandığım Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M.Sıddık Ülgen'e, tez danışmanım ve tez sorumlum bilgi, görgü ve becerilerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Nizamettin Toprak olmak üzere, Prof. Dr.Sait Alan'a, Doç. Dr.Serdar Soydinç'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Dicle Üniversitesi kardiyololi A.B.D görev yapmış ve ayrılmış saygıdeğer hocalarım Prof.Dr.A.Aziz Karadede , Doç.Dr.Kenan İltimur ve Doç.Dr.Ömer Alyan' a teşekkür ederim

Büyük bir sabır ile tezimin her aşamasında bana destek olan ve her zaman yardımlarını gördüğüm sevgili Yrd.Doç.Dr.Zuhal Arıtürk Atılgan' a ve uzmanlık eğitimim boyunca her konuda çekinmeden değerli fikirlerine başvurduğum, Ana bilim dalımızın öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Ebru Öntürk Tekbaş' a, Yrd.Doç.Dr.Yahya İslamoğlu' na, Yrd.Doç.Dr.Habip Çil' e, Yrd.Doç.Dr.M.Ali Elbey' e ve Yrd.Doç.Dr. Hasan Kaya' ya teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim; sevgili annem, babam ve kardeşlerime, bu zor günlerimde desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili eşim Zeynep Beyazıt Akın' a ve ebedi misafirim canım kızım Beren Akın' a her şey için çok teşekkür ederim.

Dr.HalilAkın

NİSAN 2011

ÖZET

Aspirin, aterotrombotik kardiovasküler olayların önlenmesinde kullanılan güçlü bir antiagregandır . Aspirin birincil ve ikincil korumada etkinliği MI ve iskemik CVO ispatlanmıştır. KAH ve CVO hastalığı olan olgular üzerine yapılan 145 randomize çalışmayı içine alan meta analizde 75-300 mg/ gün dozunda ASA tedavisinin ölümle sonuçlanmayan MI riskini %35 azalttığı vasküler olay riskini de %18 oranında azalttığı gösterilmiştir.(1-12) ASA birincil korumasında etkinliğini araştıran PHYSCİANS HEALT STUDY isimli çalışmada aspirinin plasebo ya oranla MI riskini %44 azalttığı gösterilmiştir.(2) İkincil korumanın araştırıldığı ISIS-2 çalışmasında ASA tedavisi gören hastaların plaseboyla karşılaştırılmasında re-infarktüs ve MI da anlamlı farklılıklar görülmüştür.(31)

Biz çalışmamızda KAH nedeni ile düzenli aspirin kullanan hastalarda, Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü ile daha önceden aspirin rezistansı baktığımız hastaları, retrospektif olarak taradık . KAH nedeni ile aspirin kullanan hastaları, tekrar kardiyovasküler olay geçiren ve tekrar kardiyovasküler olay geçirmeyenler olarak 2 gruba ayırarak sekonder aspirin tedavisine rağmen yeni bir kardiovasküler olay geçirme riskinin aspirin rezistansı ile ilişkisini araştırdık.

Sonuç olarak KAH saptanan ve düzenli olarak aspirin kullanan olgularda aspirin direnci yeni kardiyovasküler olaya etkisi görülmemekle beraber, % 13 hastada aspirin rezistansı göstermekte ve bu hastalar antiagregan etkiden yoksun kalmaktadır. Bu nedenle aspirin tedavisi altında olan koroner arter hastalarında aspirin direnci araştırılarak tedaviye alternatif antiagreganların eklenmesi uygun olabilir. Aspirin direncine rutin bakılabilmesi ve gerçek prevalansını öğrenebilmek için bu grup hastalarda daha fazla prospektif, randomize çalışmaların yapılması gerektiği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, aspirin direnci, sekonder korumada aspirin direnci, Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü

İngilizce Özet (Abstract)

Aspirin is an important antiagregan where we use for preventing aterotrombotic cardiovascular events. Aspirin has evidences for primer and seconder prevention of MI and iscemic CVO. Meta-analyces of 145 randomize control trials about CAD and CVO shows that ASA terapy with 75-300 mg/day reduce %35 of MI risk which is not resulting with death and reduce %18 of vascular events (1-12). The trial of phisicans health study searching primer preventhing of ASA shows; ASA therapy against plasebo reduce % 44 of MI risk (2). ISIS-2 tials was about seconder preventions of ASA and ASA against placebo in re-enfarctus and MI was significantly different (31).

In our study we use patients who use Aspirin for coroner arter disease we use the trials above as a base, we scan patients datas whose aspirin rezistance test studied before we divide our patients into two groups. The two groups had corener arter disease and use aspirin, first group had new cadiovascular events and the second group has we search the relations between new cadiovascular events coroner arter disease previosly.

In conclusion, in patients who have coroner arter disease and using aspirin regularly, effect of aspirin resistance in new cardiovascular event in not determine but % 9,1 of patients has aspirin resistance and this patients are deprived of antiagregan effect. For this reason, the patients who are use aspirin may investigate for aspirin resistance and alternative antiagregan drugs may be added the treatment . For investigate aspirin resistance routinly and learn real prevalance of aspirin resistance, in this group of patients we need more prospective randomized trials must be done.

Key words: Aspirin resistance, coroner arter disease, aspirin treatment in seconder profilaksi, multiplate analyzer

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iv
İçindekiler Dizini.....	vi
Simgeler Ve Kısaltmalar Dizini.....	vii
1. Giriş Ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Trombositler	2
2.2. Aspirin	6
2.3 Aspirin Direnci	16
3. Gereç ve Yöntem.....	35
3.1. Çalışmanın Tasarımı	35
3.2. Aspirin Direncinin Değerlendirilmesi	35
3.3. İstatistiksel Analiz	37
4. Bulgular	38
5.Tartışma ve Sonuç.....	44
6.Kaynaklar.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP: Adenozindifosfat

AHA: American heart association

ASA: Asetil salisilik asit

ARU: Aspirin reaksiyon ünite : Aspirin reaction unit

CRF: Chronic renal failure

DM: Diyabet

DTB2: Dehidrotromboksan B2

LDL-C: Düşük dansiteli lipoprotein- kolesterol

GP: Glikoprotein

GFR: Glomerular filtration rate : Glomerüler filtrasyon hızı

RPFA :Hızlı trombosit fonksiyon analizatörü

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

Col/Epi: Kollajen ve/veya epinefrin

Col/ADP: Kollajen ve/veya adenozindifosfat

KAH (CAD): Koroner arter hastalığı

KVS : Kardiyovasküler sistem

LL: Lipoprotein lipaz

MI: Miyokard infarktüsü

NO: Nitrik oksit

OR: Odds Ratio

PFA-100 :Platelet Function Analyzer (Trombosit fonksiyon analizatörü)

PG: Prostaglandin

PPP: Primary Prevention Project

RR: Rölatif risk

SVO (CVO) : Serebrovasküler olay

COX: Siklooksijenaz

TG: Trigliserid

TXA2: Tromboksan A2

vWF: von Willebrand faktör

HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Asetil salisilik asit (ASA) ilk olarak 1838' de italya' da bulunmuştur. Endüstriyel alanda kullanımı ise 1859 yılında başlamıştır. Asetil salisilik asitin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri yüzlerce yıldır bilinmektedir. Ancak siklooksijenaz (COX -1) enziminin inaktivasyonu ve irreversible asetilasyonu ile trombosit agregasyonunu inhibe ettiği sadece son 50 yıldır bilinmektedir. COX-1 enziminin trombositlerde irreversible inhibisyonu güçlü bir vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyon indükleyicisi olan tromboksan A2 (TxA2)'nin araşidonik asitten oluşumunu engeller. 100 mg' lık tek doz ASA, trombositin ömrü boyunca TxA2 oluşumunu engeller. Trombosit aktivasyonunu inhibe ettiği dozlarda endotel hücre prostoglandin sentezini özellikle güçlü bir vazodilatatör olan prostasiklin I2 sentezini inhibe etmez.

Bu bulgular İskemik stroke ve Akut miyokard enfarktüsü gibi trombotik olayları önlemede ASA' nın antitrombotik etkisinden faydalanmak için klinik araştırmalar yapılmasına yol açmıştır. ASA trombotik aterosklerotik olayların primer ve sekonder önlenmesinde oldukça etkilidir ancak günlük ASA tedavisine rağmen trombotik atak geçiren hastalar mevcuttur. Bunun yanında ASA tedavisi sonrasında trombosit agregasyonunu inceleyen çalışmalarda antitrombotik etkisinde farklılıklar saptanmıştır.

ASA' ya karşı azalmış yanıt ASA rezistansı olarak adlandırılır ve ASA rezistansı olan hastalar için standart tanı kriteri yoktur. Ancak trombosit agregasyon yöntemi ile rezistans gösterilebilir. ASA rezistansı, ASA' nın standart kullanımındaki antitrombotik dozlarında %5.5 ile % 40,3 arasında değişen sıklıkla bildirilmiştir (27).

Biz bu çalışmamızda KAH nedeni ile seconder profilaksi amacı ile ASA kullanan hastalarda gelişen yeni bir kardiyovasküler olayda aspirin rezistansının etkisinin olup olmadığını Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü ile araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Trombositler

Trombositler kemik iliğindeki megakaryositlerin sitoplazmasından oluşan, pıhtı oluşturmada sorumlu olan hücrelerdir. Trombositler, arteryel trombozun başlangıçtaki hemostatik tıkaç oluşumundan yara iyileşmesi için gerekli olan lökosit toplanmasına kadar her aşamasında görev alırlar. Trombositlerin dış katmanı, trombositlerin adezyonuna (yapışmasına) ve agregasyonuna (toplanma, kümelenme) aracılık eden pek çok değişik glikoprotein (integrinler ve lösinden yana zengin glikoproteinler) içerir. Trombositlerin dört tane iyi bilinen depo granülü bulunmaktadır. Alfa granülü, dens cisim, lizozomal granül ve mikroperoksizom olarak adlandırılan bu granüller çok sayıda vazoaktif amin, reseptör, prokoagulan ve antikoagulan faktörler ve büyüme hormonları içerir.

2.1.1. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu

Normal koşullar altında trombositler istirahat halindedirler ve kanda serbestçe dolanırlar. Normal işlev yapan endotel salgıladığı antiagregan moleküller (prostaglandin (PG) I₂, nitrik oksit (NO) ve CD39) ile, tromboz homeostazında nontrombojenik durumu sağlamaktadır. Damar hasarı ile endotel zedelenir ve trombositler subendotel bağ dokusu ile temas eder ve aktif hale gelirler. Aktif hale gelen trombositler proagregan moleküller salgırlar ve hasar bölgesinde pıhtı oluşturlar. Trombosit pıhtısının oluşumunu başlatan olay kollajen ile bölgesel trombinin karşılaşmasıdır. Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde trombositler endotel altında bulunan kollajen fibrillerine kollajen reseptörleri aracılığı ile yapışır. Trombositlerin kollajen ile olan bu bağlantısı, yapışkan özellikte bir protein olan von Willebrand faktörü (vWF) ile sağlam hale getirilir. Trombositlerin endotele adezyonu sonrasında trombositler aktive olarak granüllerinde depolanan adenozin difosfat (ADP), faktör Va, trombospondin, vWF,

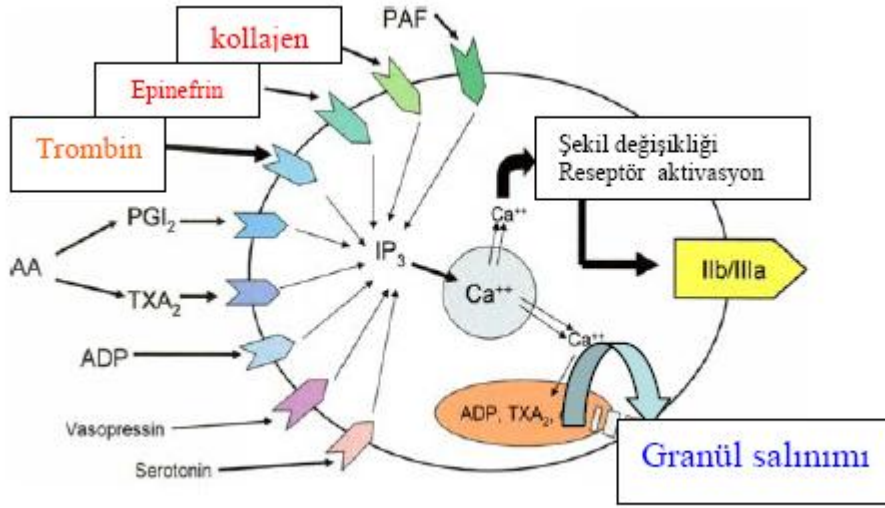
fibronektin, fibrinojen, heparinaz ve tromboksan A2 (TXA2) gibi maddeleri salgırlar. Bu salınım reaksiyonu fosfatidil inozitol döngüsü ve PG oluşumu ile birlikte gerçekleşir. Trombosit membranında yer alan iki enzim olan fosfolipaz C ve fosfolipaz A2, trombositlere bağlanan agonistlerle (adrenalin, kollajen, trombin) aktive olur. Bu enzimler araşidonik asitten iki önemli membran fosfolipidinin salınmasını katalize ederler. Bunlar fosfatidilinozitol ve fosfatidilkolindir. Fosfolipaz C'nin fosfatidilinozitole etkisi sonucu oluşan inozitol trifosfat hücre içinde kalsiyum yoğunluğunu artırır. Prostaglandin metabolizması ile ilgili olarak, araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi etkisiyle TXA2 oluşur. TXA2 güçlü bir vazokonstriktördür ve yoğun granüllerden Ca²⁺'yi harekete geçirerek salınım reaksiyonunu stimüle eder. Mikrofibrillerin kasılması ile pıhtı retraksiyonunu sağlanır ve trombosit tıkaçı sağlam hale gelir. Trombosit agonistlerinin açığa çıkması ile yeni trombositler aktive olur ve trombosit pıhtısı genişler.

Trombosit glikoprotein (GP) reseptörleri hem arteryel duvara trombosit adezyonuna hem de agregasyonuna aracılık eder. GP Ib-IX-V, Gp1a IIa ve GP II reseptörleri trombosit adezyonu basamaklarını başlatmakta önemli rol oynarlar. GP IIb/IIIa reseptörleri ise primer olarak trombosit agregasyonunda rol oynar. GPIIb-IIIa kompleksinin aktivasyonu fibrinojenin bağlanmasına ve trombosit agregasyonuna yol açar. ADP ve TXA2 damar hasarı olan noktalarda geçici ve yerel olarak trombosit agregasyonunu başlatan maddelerdir. Bir dimer olarak fibrinojen, komşu trombositler arasında doğrudan köprüler oluşturur. Kapillerlerde lokal vazokonstriksiyon ile birlikte trombosit agregasyonu hemostazın sağlanması için genellikle yeterlidir. Fakat daha büyük damarlarda mekanik kuvvetlerin etkisiyle trombosit tıkaçının yer değiştirmemesi için fibrin ile kuvvetlendirilmesi gereklidir.

Trombositlerin bizzat kendileri yüzeylerinde güçlü prokoagülan aktiviteler oluşturarak tıkaçın pekişmesine katkıda bulunurlar. Trombosit agregasyonunu izleyen saniyeler içinde membran fosfolipidlerinde yeniden örgütlenme başlar. Normalde trombosit membranının iç lipid tabakasında yer

alan, hidrofobik ve negatif yüklü olan fosfatidil serin ve fosfatidil kolin dış tabakaya çıkarlar. Özellikle K vitaminine bağımlı olan bir dizi pıhtılaşma faktörü bu fosfolipidlere bağlanır. Fibrinojen, faktör V, VII ve IX gibi diğer pıhtılaşma faktörleri de reseptörleri aracılığıyla trombositlere bağlanır. Trombositlerin yüzeyinde toplanmış pıhtılaşma faktörleri trombositlerin birbirleriyle etkileşmelerini kolaylaştırır. Ayrıca bir arada toplu bulunan bu pıhtılaşma faktörleri doğal inhibitör olan antitrombin III ve protein C'nin etkisinden de korunmuş olurlar.

Şekil 1: Trombosit aktivasyon ve agregasyonu özetlenmektedir



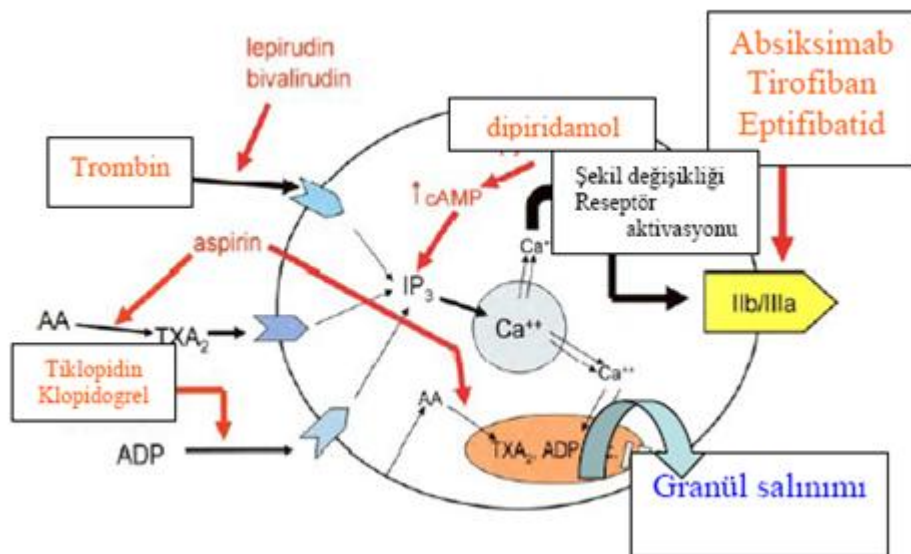
2.1.2. Trombosit inhibitörleri

Antitrombosit tedavi arteriyel trombotik olayları önlemek ve tedavi etmekte etkilidir. Büyük klinik çalışmalar antitrombosit ajanların koroner, serebral ve periferik arter dolaşımındaki morbidite ve mortaliteye faydası olduğunu belgelemiştir (1,2). Antitrombosit ajanların 3 major sınıfı siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, ADP reseptör antagonistleri ve glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptör inhibitörleridir. Bu sınıflardan ilk ikisi trombosit adezyonunu ve agregasyonunu agonist inhibisyonu yolu ile inhibe ederken

üçüncü grup sadece trombosit agregasyonunu inhibe eder. Siklooksijenaz inhibitörleri ve ADP reseptör antagonistleri miyokard infarktı (MI) ve inmenin hem primer hem de sekonder önlenmesinde etkilidir. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ise diğer iki gruba göre akut arteryel trombozda daha etkilidir.

Aspirin trombositteki COX aktivitesini kalıcı olarak inhibe eder. Tienopridin türevi olan tiklopidin ve klopidoğrel, ADP reseptör antagonisti olup trombosit aegasyonunu inhibe ederler. Primidoprimidin türevi olan dipiridamol ise fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek cAMP'nin birikimine yol açar ve trombositin sitozolik kalsiyumunu azaltarak trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Trombosit aktivasyonunun, uyarandan bağımsız olarak, son yolu ortaktır ve trombosit fibrinojen reseptörü olan GP IIb/IIIa'nın açığa çıkması ve aktivasyonunu içerir. Bu reseptörün inhibitörleri (GP IIb/IIIa inhibitörleri) absiksimab, eptifibatid ve tirofibandır. Lepirudin ve bivaluridin ise etkinlik ve klinik kullanımları ile ilgili çalışmaları devam eden direkt trombin inhibitörleridir. Bu moleküller hem serbest hem de fibrin bağlı trombinleri inhibe ederler. Şekil 2'de antitrombosit ajanların etki mekanizmaları özetlenmektedir.

Şekil 2 : Antitrombosit ajanların etki mekanizması



2.2. Aspirin

Aspirin, yüzyılı aşkın süredir tıbbı damgasını vurmuş bir moleküldür. Özellikle kardiyovasküler alanda yıllardır kullanılmakta olan aspirin hakkında her geçen gün yeni bilgiler edinilmekte ve kullanım alanları artmaktadır. Ortak kullanıma ilk olarak sunulan ilaçlardan olan aspirin halen dünya çapında en yaygın kullanılan ilaç olma özelliğine sahiptir. Yılda yaklaşık 100 milyar aspirin tableti üretilmektedir.

2.2.1. Aspirinin tarihçesi:

Aspirin molekülündeki aktif bileşen olan asetil salisilik asit (ASA), salisinin sentetik türevidir. Salisin söğüt ağacından elde edilmektedir. Söğüt ağacının ağrıkesici ve iltihap giderici etkileri, çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Sümerler ve Eski Mısırlılar döneminde söğüt ağacı kabuğunu kaynatarak veya toz haline getirerek ağrı kesici olarak kullanmışlardır. Hipokrat ve Galen söğüt ağacı kabuğunun analjezik ve antienflamatuvar özelliklerinden bahseden tıbbi kayıtları tutan ilk kişilerdir. Söğüt ağacı kabuğunun yararlarına yönelik ilk bilimsel çalışma 1763'te İngiliz Reverend Edward Stone tarafından romatizmal ateşi olan 50 hastada yürütülmüştür (3). 1823 yılında söğüt ağacının kabuğundan "salisin" adı verilen aktif madde elde edilmiş ve 1838 yılında salisilik asit üretilmiştir. 1853 yılında salisilik asitin sindirim sistemini irrite ettiği görülmüş ve tamponlayıcı bileşim araştırılmaya başlanmıştır (3). 1893 yılında salisilik asite asetil grubunun eklenmesinin gastrik irritan özelliklerini azaltacağı gösterilmiştir (3). 10 Ağustos 1897'de Almanya'da Bayer firmasında çalışan Felix Hoffmann, ASA sentezleyen bir yöntem geliştirmiş ve patentini almıştır. Moleküle 1899 yılında "aspirin" adı verilerek piyasaya sürülmüştür (3).

Aspirin 1915 yılından itibaren reçetesiz satılmaya başlanmıştır. Önceleri romatizmaya, lumbalgiye ve nöraljiye bağlı ağrıların tedavisinde kullanılan aspirinin, ilk defa 1948 yılında Dr. Lawrence Craven tarafından

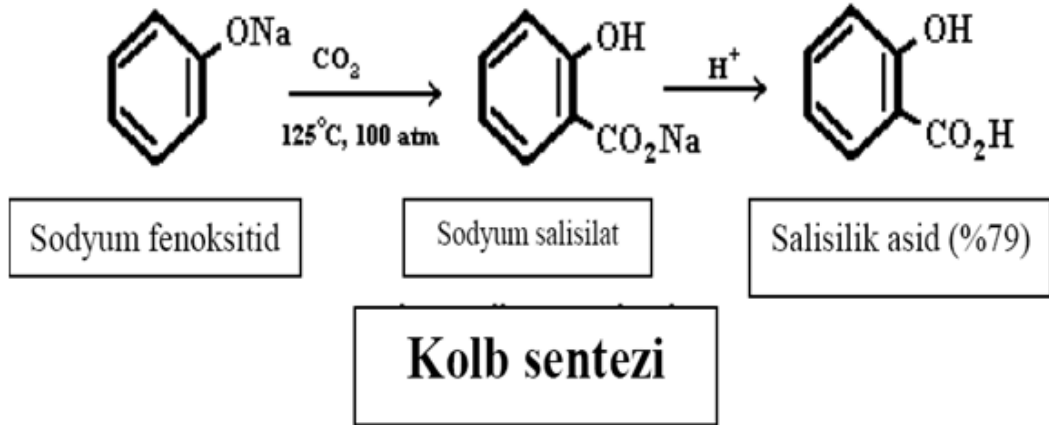
kardiyovasküler sistem (KVS) , üzerine olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir. 1949'da Paul Gibson salisilik asitin kardiyovasküler hastalıklarda kullanılabileceğini önermiş ve bu tarihten sonra kardiyovasküler hastalıklarda aspirin kullanımı hızla artmıştır (4). Aspirinin etki mekanizması ise 1971'de John R. Vane tarafından gösterilmiştir. Aspirinin siklooksijenaz (COX) enzimini ve dolayısıyla prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan sentezini inhibe ederek antiinflamatuvar, antipiretik, analjezik ve antiagregan özelliğe sahip olduğu bulunmuştur (3).

Aspirinin miyokard infarktüsü (MI) üzerine olumlu etkisi ile ilgili ilk kanıtlar 1974'te Profesör Elwood tarafından gösterilmiş olup 1988 yılında “ US Food and Drug Administration” (FDA) tarafından aspirin, kararsız anginası olan hastalarda miyokard infarktüsünü (MI) engellemek için önerilmiştir. Miyokard infarktüsü geçirmekte olan hastalarda yapılan araştırmalar sonucunda aspirin, hem ST yükselmeli hem de ST yükselmez MI'larda kullanılmaya başlanmıştır. Benzer olarak FDA, tekrarlayan geçici iskemik atak ve küçük inme önlemede de aspirin kullanımını önermiş ve inme öyküsü olan hastalarda aspirini standart tedavi ajanı olarak ilan etmiştir. İzleyen yıllarda aspirinin birincil ve ikincil korunma için kullanımını araştıran pek çok çalışma yapılmış ve aspirinin kardiyovasküler hastalığı olan erkeklerde ve kadınlarda MI, inme ve vasküler ölüm riskini azalttığı net olarak ortaya konulmuştur (1,2,6). Bu çalışmalar ışığında, aspirin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde tartışmasız olarak yerini almıştır.

2.2.2. Aspirinin kimyası

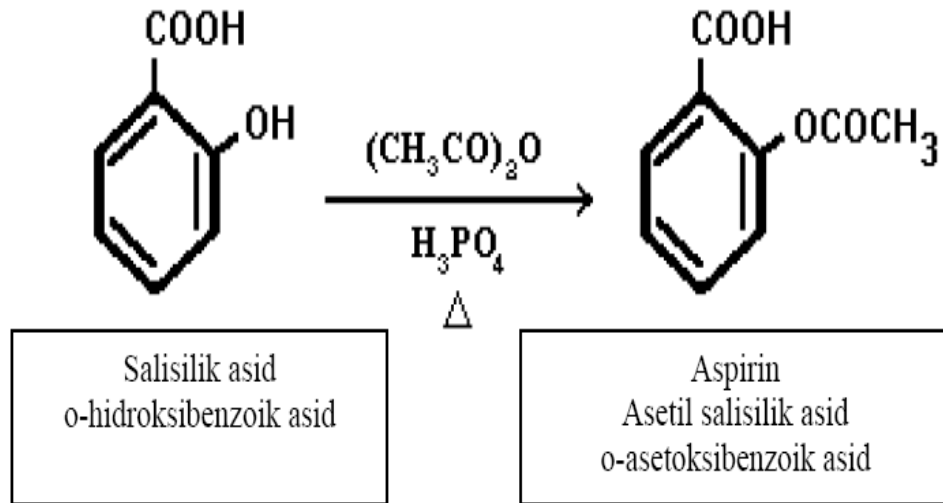
Salisilik asit 100 yıl önce Alman kimyager Hermann Kolbe'un geliştirdiği yöntem ile fenolden sentezlenmektedir. Salisilik asit, Kolbe Sentezine göre (Kolbe – Schmitt reaksiyonuna göre) sodyum fenoksitidin basınç altında karbondioksit ile ısıtılmasını takiben asidifiye edilmesi ile üretilir (7) (Şekil 3).

Şekil 3 : Salisilik asit sentezi



Aspirinin kimyasal formülü C₉H₈O₄ şeklindedir. Aspirin, salisilik asitten asetik anhidridin asetillenmesi ile kimyasal olarak sentezlenir. Aspirin salisilik asitin fenolik hidroksil grubunun esterifiye edilmesi ile hazırlanır (Şekil 4).

Şekil 4: Aspirinin kimyasal sentezi

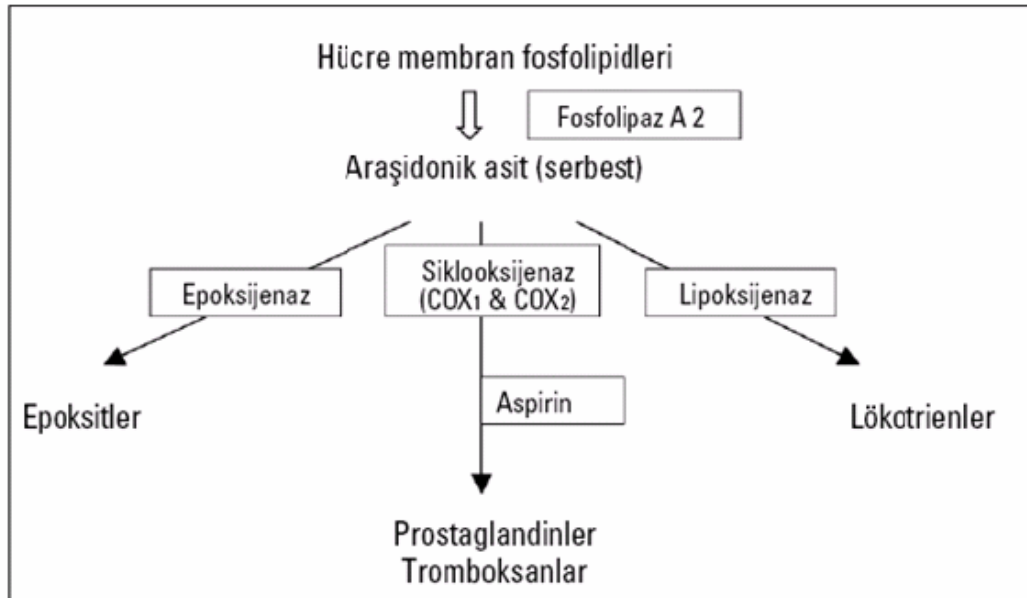


2.2.3. Aspirinin etki mekanizması

Aspirin, analjezik, anti-inflamatuar, antipiretik ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Aspirin bu özelliklerini siklooksijenaz enziminin aktif bölgesini asetilleyip enzimi inhibe ederek göstermektedir (8).

Hücre duvarı fosfolipidlerinin çeşitli uyarılar ile aktive edilen fosfolipazlarca parçalanması sonucunda araşidonik asid ortaya çıkmaktadır. Araşidonikasit' ten prostaglandin (PG) H sentaz enzimi ile PGH₂ ve prostasiklin 2 (PGI₂), tromboksan A₂ (TXA₂), PGE₂, PGD₂ ve PGF₂ sentezlenmektedir. Prostaglandin H sentaz enzimi COX ve hidroperoksidaz (HOX) aktivitelerini içeren bir enzimdir. Aspirin, COX enziminin 529. pozisyonundaki serin kalıntısını geri dönüşümsüz biçimde asetilleyerek etki göstermektedir. Araşidonik asid metabolizması ve aspirinin etki mekanizması Şekil 5'te gösterilmiştir.

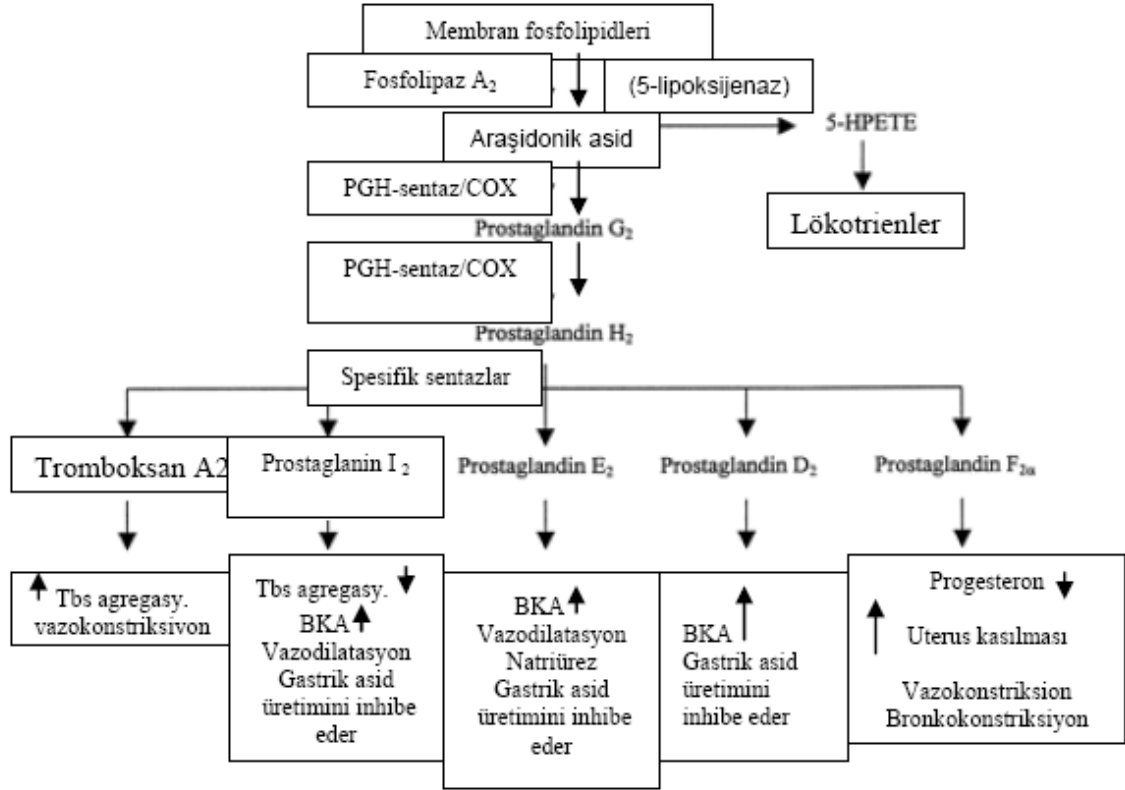
Şekil 5: Araşidonik asit metabolizması ve aspirin etki mekanizması



Siklooksijenaz enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu vardır. COX-1 izoformu tüm hücrelerde yapısal eleman olarak bulunur ve normal fizyolojik PG üretimini gerçekleştirir. COX-2 izoformu, megakaryositlerde ve genç plateletlerde bulunur. COX-2, monositlerde inflamatuvar yanıtta sekonder olarak veya endotel hücrelerinde “shear stress”e (duvar gerilimine) yanıt olarak ortaya çıkar. Aspirin hem COX-1 hem de COX-2’yi geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Ancak aspirin COX-1’in daha potent bir inhibitörüdür; çünkü aspirin COX-1’e COX-2’ye oranla 100-150 kat daha fazla bağlanmaktadır. COX-2 düşük doz aspirin ile inhibe olmaz. COX 1’in aspirin ile geri dönüşümsüz asetilasyonu araşidonik asitten PG ve TXA2’nin oluşmasını engeller. COX-2’nin aspirin ile inhibe olması ile de inflamatuvar hücrelerde PG sentezi engellenir.

Prostaglandinler inflamasyonun potent mediyatörleridir. Ayrıca ağrı gelişiminde de rol oynamaktadırlar. Prostaglandin sentezi iki basamaktan oluşur. İlk basamakta araşidonik asitin bi-oksidasyon ile PG G2 oluşur. Daha sonra bu molekül peroksidaz reaksiyonu ile PG H2’ye indirgenir. Her iki reaksiyon da COX enzimi ile katalize edilir. Aspirin antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerini, COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek ve PG üretimini baskılayarak göstermektedir. Şekil 6’da PG sentezi ve görevleri gösterilmektedir.

Şekil 6. Araşidonik asitten prostaglandinlerin oluşumu ve ana fizyolojik etkileri (BKA: böbrek kan akımı)



Trombositlerde sentezlenen ve depolanan TXA₂; kollajen, ADP, trombin, platelet aktivatör faktör (PAF) gibi çeşitli uyarılarla salınarak trombosit agregasyonuna ve vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Aspirinin bu molekülün oluşmasını engellemesi, trombosit agregasyonunun ve trombus oluşumunun engellenmesi ile sonuçlanır (9). Aspirin ayrıca trombin üretimini azaltır ve pıhtılaşma faktörlerini asetiller. Etkinlik ve güvenilirliğine yönelik çalışmalarda aspirinin 75-100 mg/gün dozunda antiagregan etkinlik gösterdiği saptanmış ve dolaşımdaki yarılanma ömrünün 20 dakika olmasına rağmen COX-1 enzimini geri dönüşsüz inhibe edişinden dolayı 24-48 saat süreyle etkisini gösterdiği belirtilmiştir (1,6,10).

2.2.4. Aspirinin kardiyovasküler olaylardaki yeri

Kullanıma ilk girdiği yıllarda ateş ve ağrı kesici özelliği nedeniyle kullanılan aspirin günümüzde kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde vazgeçilemez bir konuma sahiptir.

2.2.4.1. Kardiyovasküler hastalıklarda birincil korunmada aspirinin yeri

Kardiyovasküler hastalıklarda birincil korunmada aspirin kullanımının araştırıldığı ilk iki çalışma 1988 ve 1989 yıllarında yayımlanan “BRITISH DOCTOR’S TRIAL” ve Birleşik Devletlerdeki Hekim Sağlığı Çalışmalarıdır. (11,12,13). Birleşik Devletlerdeki Hekim Sağlığı Çalışmasında (“PHYSICIANS HEALTH STUDY”), 40-84 yaşlarındaki 22,071 sağlıklı erkek doktor 5 yıl süre ile gün aşırı 325 mg aspirin veya plasebo almak üzere rastgele yöntemle ayrılmıştır. Düşük riskli grupta mutlak MI sıklığı %1’in altında kalırken aspirin tedavisi alan grupta MI göreceli olarak %44 azalmıştır. Bu etki 50 yaşından büyük erkekler ile sınırlı bulunmuş olup kardiyovasküler ölüm sıklığında ise anlamlı fark bulunmamıştır (11,12). İngiltere’de gerçekleştirilen 5000’den fazla erkek hekimin katıldığı “British Doctor’s Trial” çalışmasında ise, hastaların 2/3’ü 500mg/gün aspirin almış, 1/3’üne ise aspirin kullanmamaları önerilmiştir. Altı yıl sonunda MI sıklığında bir fark bulunmamıştır (13). Ancak, çalışmadaki çok sayıda protokol çaprazlanması (aspirin grubunda olup aspirini kesenler ve plasebo grubunda olup aspirin alanlar) çalışmanın gücünü anlamlı bir farklılık gösteremeyecek derecede azaltmıştır.

Diğer bir primer korunma çalışması olan “THROMBOSIS PREVENTION TRIAL” çalışması ise 1998 yılında yayımlanmış olup aspirinin kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda MI’yi önlemedeki etkinliğini net bir şekilde ortaya koymuştur (14). 2000 yılında yayımlanan “HYPERTENSION OPTIMAL TREATMENT” çalışmasında, yüksek kan

basıncı için tedavi altında olan hastalarda antihipertansif tedaviye düşük doz aspirin eklenmesinin MI ve majör kardiyovasküler olayları önlemede yararlı etkileri gösterilmiştir (15). 2001 yılında yayımlanan “PRİMARY PREVENTİON PROJECT” çalışması, artmış vasküler riski olan kişilerde kardiyovasküler olayların; özellikle MI’nün önlemede düşük doz aspirinin efektif olduğuna dair ek kanıtlar sunmaktadır(16). Birincil korunmada aspirin kullanımının ele alındığı bir metaanalizde, aspirinin MI ve tüm kardiyovasküler olayları anlamlı derecede azalttığı; ancak tüm nedenlere bağlı ölümden istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan bir azalma sağladığı belirtilmiştir (17). Eidelman ve arkadaşları 1998 ve 2003 yılları arasında yapılan birincil korunma çalışmalarını incelemişler ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda aspirin tedavisinin ilk MI riskini %32 oranında ve tüm vasküler olay riskini %15 oranında azalttığını; ölümcül olmayan inme veya vasküler ölüm riski üzerinde ise anlamlı azalma sağlanmadığını belirtmişlerdir (18). ‘US Preventive Services Task Force ve ‘American Heart Association’ kuruluşları, 10 yıllık ilk koroner olay riski $\geq$ %10 olan sağlıklı bireylerde uzun dönem aspirin tedavisinin yararlarının tüm risklerinden fazla olduğunu kabul etmişlerdir.

Birincil korunmaya yönelik ilk aspirin çalışmalarına çoğunlukla erkek bireyler dahil edilmiş olup kadınlarda birincil korunmaya yönelik veriler halen yetersizdir. Aspirinin cinsiyetler arasında farklı etkilerinin olup olmadığını inceleyen bir metaanalizde aspirinin her iki cinsiyette de kardiyovasküler olay riskini azalttığı ancak erkek ve kadında sağlanan faydalı etkinin farklı yollardan kaynaklandığı belirtilmiştir (19,20). Kadınlara yönelik ilk verilerin geldiği “WOMEN'S HEALTH STUDY” çalışmasında 45 yaşın üzerindeki 39,876 sağlıklı kadın günde 100 mg aspirin tedavisi ile plaseboya randomize edilmiş ve 10 yıllık takip sonunda aspirinin kadınlarda MI ve vasküler ölüm riskini etkilemediği ancak inme riskini azalttığı belirlenmiştir (21). Hypertension Optimal Treatment ve Primary Prevention Project çalışmalarında kadınlarda benzer veriler elde edilmiştir. Erkeklerde ise birincil koruma çalışmalarında aspirinin inme riskini etkilemez iken MI riskini anlamlı

derecede azalttığı görülmektedir (11,13,14,15,16,22). Bir başka deyişle, kadınlarda aspirin tedavisi esas olarak iskemik inme riskini azaltarak toplam kardiyovasküler ola riskini azaltırken, erkeklerde ise Mİ riskini azaltarak etkili olmaktadır. Aspirin tedavisinin birincil korumada erkek ve kadında farklı etkiler göstermesinin sebepleri arasında cinsiyetler arası aspirin metabolizmasındaki farklılık (23), aspirin direnci ve kadın ve erkekte kardiyovasküler olay insidanslarındaki farklılık sayılabilir. Birçok çalışmada aspirinin farmakolojik etkinliğinin kadınlarda daha düşük olduğu (24,25) ve aspirin direncinin kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat daha sık olduğu (26,27) gösterilmiştir.

“Primary Prevention Project” çalışmasında 100 mg/gün dozunda primer korunma amaçlı verilen aspirin ile diyabetik hastalarda temel sonlanım noktaları (kardiyovasküler ölüm + inme + miyokard enfarktüsü) ve total kardiyovasküler olaylarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir azalma, kardiyovasküler ölümlerde ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir artma olmuştur (28). Hypertension Optimal Treatment’ çalışmasında ise aspirin majör kardiyovasküler olay ve Mİ oranlarında anlamlı bir azalma sağlarken bu etkinin diyabetik hastalar için de geçerli olduğu söylenmişse de istatistikler ayrıntılı olarak verilmemiştir (22). Bu çalışmalarda aspirinin diyabetik hastalardaki etkinliğinin diyabetik olmayanlara oranla daha az olduğu gösterilmiştir. Ancak diyabetik hastalarda trombositlerin hiperaktif olması ve ateroskleroz gelişme riskinin yüksek olması nedeni ile sıklıkla aspirin kullanımına gerek duyulur. Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) 2005 önerilerinde ve 2007 ADA/AHA önerilerinde kardiyovasküler hastalık riski artmış olan diyabetiklere (40 yaş üzerindeki veya aile hikayesi, hipertansiyon, sigara içimi, dislipidemi, veya albüminuri gibi ek risk faktörlerinden bir veya daha fazlası bulunan hastalar) 75 – 162 mg/gün dozunda aspirin verilmesi önerilmiştir.

Özetle, birincil korunmada aspirin tedavisi kardiyovasküler olay riski yüksek olan tüm olgulara önerilmektedir (29,30).

2.2.4.2. Kardiyovasküler hastalıklarda sekonder korunmada aspirinin yeri

Aspirinin akut MI'de kullanımı ile ilgili yapılan ilk önemli çalışma 1988 yılında yayımlanan "Second International Study of Infarct Survival" (ISIS-2) çalışmasıdır. Bu çalışmada akut MI düşünülen 17,187 hasta aspirin, streptokinaz, aspirin+streptokinaz veya plasebo olmak üzere 4 kola randomize edilmiştir. Aspirin kolunda kardiyovasküler ölümlerde %23 rölatif risk azalması gözlenmiştir. Aspirinin ölümcül olmayan reinfarktüs ve inmede plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (sırasıyla %1.0'e karşı %2.0 ve %0.3'e karşı %0.6). Aspirinin streptokinaz ile beraber kullanımında ise fayda en fazla olmuştur (31). Aynı yıl FDA, kararsız anginası olan hastalarda ilk MI'nü engellemek ve MI tekrarlama riskini azaltmak için aspirin kullanımını önermiştir.

İkincil korunmada aspirin tedavisi her iki cinsiyette de kardiyovasküler olay sıklığını benzer şekilde azaltmaktadır ve kontrendikasyon yoksa hem erkeğe hem de kadına mutlaka verilmelidir. Koroner kalp hastalığı (geçirilmiş MI, kararsız angina pectoris) ve serebrovasküler hastalığı olan olgular üzerinde yapılmış 145 randomize çalışmayı içine alan bir meta-analizde, 75 ila 300 mg/gün dozunda aspirin tedavisinin ölümle sonuçlanmayan MI riskini %35, vasküler olay riskini de %18 oranında azalttığı gösterilmiştir (1). Benzer olarak 2002 yılında yayımlanan "Antithrombotic Trialists' Collaboration"; aspirinin yüksek riskli hastalarda (artmış tıkalıcı vasküler olay riski olan, akut veya eski MI veya iskemik inmesi olan, kararlı veya kararsız anginası olan, periferik arter hastalığı veya atrial fibrilasyonu olan hastalar) kullanıldığı 65 çalışmanın meta-analizidir. Bu meta-analizde aspirinin ikincil korunmadaki yeri araştırılmış ve aspirinin toplam 140,000 hastada belirgin yan etkiye yol açmaksızın tüm vasküler olaylarda (ölüm, MI ve inme) %22 risk azalması (%2.5 mutlak risk azalması) sağladığı gösterilmiştir (2).

Hem primer hem de sekonder korunma amaçlı olarak aspirin verilen diyabetik hastaların alındığı "Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

(ETDRS)” çalışmasında 3711 diyabetik hasta izlenmiş olup plaseboya göre 650 mg/gün dozundaki aspirinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve MI oranlarında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan bir azalma sağladığı saptanmıştır (32). Başka bir çalışmada, akut koroner sendrom tanısından sonra sekonder korunma amaçlı verilen aspirin tedavisinin diyabetik olmayan hastalarda ölüm oranında %48’lik azalma sağlarken, diyabetik hastalarda ölüm oranında anlamlı azalma sağlamadığı belirtilmiştir (33). Yapılan bu çalışmalar incelendiğinde; diyabetik hastaların mortalitesi daha yüksek olduğundan mutlak kazançlarının daha fazla olduğu sonucu çıkarılabilir.

Günümüzde kalp krizinin akut döneminde ve sonrasında; anginası veya kalp hastalığı hikayesi olan veya koroner baypas operasyonu geçiren hastalarda aspirin tedavisi önerilmektedir.

2.3 Aspirin Direnci

Aspirin kullanımı ile ilgili güncel konulardan biri aspirin direncidir. Son yıllarda düzenli aspirin kullanımına rağmen bazı hastalarda aspirinin trombosit aktivasyon ve agregasyonunu önlemede yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Aspirin direncinin hangi mekanizmalarla geliştiği, aspirin direncinin saptanmasında hangi yöntemlerin altın standart olduğu, direnç saptanan kişilerde hangi tedavinin uygulanması gerektiği gibi konularda yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

2.3.1. Aspirin direnci – tanım ve epidemiyolojik bilgiler

Aspirin kullanımına yanıtızsızlık ilk defa 1978 yılında Mehta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada dikkat çekilmiştir (34). Bu çalışmada kalp kateterizasyonu uygulanacak hastalara 650 mg aspirin verilmiş ve 10 hastadan 3’ünde işlem sırası ve sonrasında trombosit fonksiyonlarının normal seyrettiği gözlenmiştir. Fitz Gerald ve arkadaşları ise, 40-80mg aspirin ile ADP-bağımlı trombosit agregasyonunun inhibe edildiğini

ancak uzun süreli yüksek doz (2600 mg/gün'e kadar) aspirin kullanımında trombosit agregasyonunun bazal düzeylere geri döndüğünü göstermişlerdir (35). Bu etkinin in vivo ortamda belirgin olarak devam eden tromboksan A2 biyosentezinin inhibisyonuna rağmen gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarla aspirin kullanımına yanıtızsızlık olabileceği anlaşılmıştır. Helgason ve arkadaşları tarafından (36,37) 1993 yılında yapılan bir çalışmada serebrovasküler hastalığı olan bazı hastalarda düzenli aspirin kullanımına rağmen trombosit agregasyon inhibisyonunun yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu tarihten sonra aspirin direnci (aspirin rezistansı) terimi daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüzde birincil ve ikincil korunmada etkinliği kanıtlanmış olan aspirinin antiagregan etkinliğinin tüm hastalarda aynı düzeyde görülmediği ve bazı hastaların aspirinden yararlanamadığı bilinmektedir. Bu hastalar klinik olarak 'aspirin direnci olan hastalar' veya 'aspirine yanıtızsız hastalar' olarak adlandırılmaktadır. Aspirin direnci 3 şekilde tanımlanabilir:

- 1) Klinik olarak terapötik dozlarda aspirin kullanımına rağmen aspirin tedavisinin tromboembolik olayları yeterince önleyememesi,
- 2) Aspirin tedavisinin in-vitro olarak trombosit fonksiyonlarını istenilen düzeyde inhibe edememesi,
- 3) Aspirin kullanımına rağmen laboratuvar yöntemleri ile tromboksan A2 üretiminin devam ettiğinin gösterilmesi (37,38,39,40).

Bazı yazarlar bu kriterlerden yalnızca bir tanesinin sağlanması durumuna 'aspirine kısmi yanıtıllık' adını vermiştir (27, 41).

Weber ve arkadaşları tarafından aspirin direnci tip 1 (farmakokinetik), tip II (farmakodinamik) ve tip III (yalancı) direnç olmak üzere üç sınıfa ayrılmıştır (42). Tip I aspirin direnci, oral yolla aspirin tedavisinin kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonunu bloke edemediği ancak in-vitro 100 mikrom aspirin eklenmesi ile trombosit agregasyon ve tromboksan

oluşumunun tam inhibe edildiği hastalardaki aspirin direncini ifade etmektedir. Tip II aspirin direnci, hem oral hem in-vitro aspirinin kollajenin indüklediği trombosit agregasyonu ve tromboksan oluşumunu bloke edemediği durumları tanımlamak için kullanılmıştır. Tip III aspirin direnci ise, oral aspirin tedavisinin tromboksan oluşumunu tam olarak önlediği ancak düşük doz kollajen ile trombosit agregasyonunun indüklenemediği durumları ifade etmektedir.

Literatürde aspirin direnci sıklığına yönelik çok sayıda çalışma mevcut olup farklı tanı yöntemlerinin kullanıldığı ve farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda %5,5 ile %40,3 oranında değişen aspirin direnci sıklığı bildirilmiştir (27).

Şekil 7 : Aspirin direnci ile yapılan çalışmalar

Araştırmacılar	Hasta grubu	n	Hasta grubu	Aspirin direnci
Gum ve ark.	Kararlı koroner arter hastaları	325	Optik agregometri PFA-100	%5,5 %9,5
Helgason ve ark.	İnme	306	Optik agregometri	%25
Chen ve ark.	Ellektif PKG	151	Ultegra RPFA	%19,2
Pamukçu ve ark.	İntrakoroner stent restenozu	204	PFA-100	%31,3 restenozlu rupta, %10,7 patent stentli
Roller ve ark.	Periferik arter hastalığı	31	PFA-100	%40
Hobikoğlu ve ark.	AKS ve kararlı KAH	204	PFA-100	AKS'de %40,3, kararlı KAH da %27
AKS: akut koroner sendrom, KAH: koroner arter hastalığı, PKG: perkutan koroner girişim				

Aspirin direncinin bazı hasta gruplarında daha sık gözlenmiş olup, özellikle kadınlarda ve ileri yaşta daha sık olduğu saptanmıştır (26,43,44). Gum ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada ise, aspirin direncinin nispeten daha genç, bayan ve hafifçe daha yüksek trombosit sayılarına sahip hastalarda olduğu belirtilmiştir (27). Akut koroner sendrom, konjestif kalp yetersizliği, insülin bağımlı diyabet, inme ve periferik arter hastalığı

tablolarında ve hemoglobin değerleri düşük, sigara içen, NSAID kullanan hastalarda aspirin direncinin daha sık olduğu belirtilmiştir (27,43,44,45,46,47). Örnek olarak, inme ve periferik arter hastalığı olan bireylerde PFA-100 ile saptanan aspirin direnci sıklığı sırasıyla %37 ve %40 olarak bildirilmiştir (46,47). Buchanan ve Brister ise günde 325mg aspirin tedavisine rağmen sağlıklı kişilerin %40'ında ve koroner bypass hastalarının ise %42'sinde kanama süresi normal kaldığını göstermişlerdir (48).

2.3.2. Aspirin direnci – laboratuvar yöntemleri ile belirlenmesi

Aspirin direncini tanımlamada klinik ve laboratuvar yöntemleri kullanılabilir. Kanama zamanı, optik agregometri, trombosit fonksiyon analizatörü (PFA-100), Ultegra hızlı trombosit işlev inceleyicisi (Ultegra Rapid Platelet Function Assay- RPFA, Accumetrics, San Diego, California, USA), aktive pıhtılaşma zamanı, tam kan agregometrisi, trombosit sayım oranı, akım sitometrisi, kan veya idrar tromboksan B2 düzeyi ve trombosit yüzey proteinlerinin ölçümü gibi yöntem ve cihazlar trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır.

2.3.2.1 Kanama zamanı

Platelet fonksiyonlarını değerlendirmek için standart bir testtir. Operatore bağımlıdır. Hastalarda rahatsızlığa (ve bazen de küçük bir skara) yol açar. Kanama zamanı ölçümü ideal olarak standardize metodlarla yapılmalıdır. En sık kullanılan ve kabul edilen metod Ivy metodudur. Bu yöntemde kola takılan tansiyon aleti 40 mmHg de tutulur ve ön kolda 5mm uzunluğunda, 1 mm derinliğinde bir kesi yapılır. Özel bir kurutma kağıdı her 30 saniyede bir kanama durana kadar kesinin kenarlarına dokundurulur. Bu şekilde ölçülen kanama zamanı 2 – 6 dakika olup 7 dakikanın üzerinde olması durumunda kanama zamanı uzamış kabul edilir. Kesinin standardizasyonu için Simplete gibi bir kullanımlık kesiciler tercih edilir.

2.3.2.2 Optik agregometri yöntemi

Klinik araştırmalarda trombosit fonksiyonlarını incelemeye kullanılan ve trombositten zengin plazma örneklerinin enkübasyon, karıştırma ve agregasyonu uyaran maddelere maruz bırakma gibi aşamalardan geçirildikten sonra kan örneğinin spektrofotometri ile değerlendirildiği yöntemdir. Trombositlerin agregasyonu ile kan örneğinin optik dansitesinde oluşan değişimin saptanmasına dayanan bu yöntemde ADP, epinefrin, kollajen ve araşidonik asid infüzyonu agregasyonun uyarıcıları olarak kullanılmaktadır. Trombosit fibrinojene bağlandıkça ışık geçirgenliği artar. ışık geçirme derecesi %0-100 arasında değerlendirilir. Aspirin kullanımı trombositlerin agregasyonunda azalma ve anormal test sonucuna neden olmaktadır. Aspirin direnci olan olgularda ise asprine rağmen 10 mM ADP ile $\geq$ %70 ve 0.5 mg/ml, araşidonik asid ile $\geq$ %20'lik ortalama trombosit agregasyonu geręekleřmektedir. Optik agregometri yöntemi; kan örneklerinin hazırlanmasında güçlükler içermesi, tetkik prosedürü bakımından yüksek oranda testi yapan kişiye bağımlı ve zaman alıcı bir işlem oluşu nedeniyle ile günlük pratikte yaygın olarak kullanılamamaktadır (49). Total standart sapma %3.6 – 7.7 arasında bildirilmiştir.

2.3.2.3 Trombosit fonksiyon analizatörü (PFA-100) (Platelet Function Analyzer (PFA)-100®)

PFA-100 in vitro koşullarda primer hemostazı taklit eden bir sistemdir. Cihaz sodyum sitrat ile antikoagüle edilen 800 μ L tam kan örneğini 147 μ m çapında bir açıklıktan kollajen ve diğer trombosit aktive ediciler ile kaplı bir membranın içine doğru aspire eder. Trombositler membran ile etkileşime girerler, agonistlerle aktivasyon sağlanmış olur ve bu olay açıklığın tam kapanması ile sonuçlanır. PFA-100 testin başlangıcından bu açıklığın trombosit tıkaç ile kapanması arasında geçen zamanı ölçer. Kapanma zamanı ("closure time") olarak ifade edilen bu süre in vitro trombosit fonksiyonlarını gösterir.

Cihaz kollajen ve/veya epinefrin (Col/Epi) ile kollajen ve/veya ADP (Col/ADP) olmak üzere iki farklı tipte kartuş kullanabilmektedir. Aspirin kullanımı genellikle Col/Epi kartuşları ile yapılan ölçümleri etkilemektedir. Kollajen/ADP kartuşları ise aspirin etkisi dışında oluşan trombosit fonksiyon bozukluklarının incelenmesinde kullanılabilmektedir (von Willebrand hastalığı vb.). PFA-100 için Col/Epi kartuşlarıyla normal referans aralığı 98-185 saniye, Col/ADP kartuşları ile de 81-113 saniye olarak kabul edilmektedir (50). Aspirin direnci, düzenli aspirin kullanımına rağmen Col/Epi kartuşları ile yapılan ölçümlerde kapanma zamanının 186 saniyenin altında oluşu olarak tanımlanmaktadır. Ancak bazı yayınlarda bu düzey ≤ 193 sn ve <203 sn olarak tanımlanmıştır (51, 52).

Doğrulama çalışmaları PFA-100 cihazının Col/ADP ve Col/Epi kartuşları ile yapılan ölçümlerinin gün içi ve günden güne değişim oranının sırasıyla %15 ve %10'dan az olduğunu ve tekrarlanan ölçümler arasında klinik olarak anlamlı fark bulunmadığını göstermektedir (50). Tek doz aspirinin insan trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, optik agregometri, PFA-100 ve RPFA-ASA (ARU-Aspirin reaksiyon üniteleri) yöntemlerinin aspirinin etkilerini belirlemede istatistiksel olarak anlamlı seviyede duyarlı olduğu bulunmuştur (53).

2.3.2.4 Verify Now Ultegra RPFA (Hızlı trombosit fonksiyon analizatörü)

Trombosit fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan, hızlı, basit ve doğru sonuç veren, türbidimetreye dayalı optik ölçüm yapılan bir yöntemdir. Sitratlı tam kanda trombositleri aktive etmek için katyonik propil gallat kullanılır. Cihaz reaksiyon odacıklarında trombin aktive edici peptid içermektedir. Fibrinojen kaplı yuvalara tam kanın yerleştirilmesi ile trombosit agregasyonu gerçekleşmektedir. Örneğin optik dansitesinde oluşan fark ölçülmektedir. Trombosit adezyonu ile korele olarak ışık geçirgenliği artar. Sonuçta aspirin reaksiyon ünitesi birimi kullanılır. Sınır değeri 550 olup

550ARU ve üstündeki değerlerde aspirine direnç olduğu kabul edilir. Yapılan bir araştırmada optik agregometri ile iyi korelasyon gösterdiği belirlenmiştir ($r= 0.89$). Ölçümler operatöre bağımlı olmayıp hastanın kullandığı diğer ilaçlar, hematolojik parametreler ve demografik bulgulardan etkilenmemektedir (54,55).

Multipl Electrode Aggregometry (MEA) (multiplate analyzer): Tam kanda (fizyolojik ortam) impedans metodu ile hızlı bir şekilde trombosit fonksiyonlarının ölçüldüğü en güncel yöntemdir. Multiplate Analyzer, MEA metodu ile ölçüm yapan otomatik bir sistemdir. 5 dakika içinde ölçüm yapılabilmektedir. Ölçüm yapılacak ilacı kanında bulunduran hastadan hirudin içeren tüplere kan alınır. Hirudin iki değerli katyonların konsantrasyonlarını çok düşürmeden koagülasyonu engellediği için sitrata göre üstündür (sitrat trombosit agregasyon çalışmalarının konvansiyonel antikoagülanıdır). Tek kullanımlık iki çift elektrot içeren test hücreleri kullanılır. 0.3 ml hirudinli kan dilue edilir ve 3 dakika inkubasyona alınır. Ölçülecek ilacın agonistini içeren kartuş kullanılarak ortama agonist madde verilir. Sensörler tüm işlem boyunca agrege olan ve elektrotlara yapışan trombositlerin meydana getirdiği direnç değişimlerini kaydederler. Sensör tellere yapışan trombositler ile artan direnç cihaz tarafından agregasyon birimine (AU) çevrilerek grafik çizilir. Üç parametre ölçülür, çizginin maksimum yüksekliği agregasyonu verirken, çizginin en dik eğimi hızı verir. Bu değerler deneysel çalışmalarda kullanılır. En önemli parametre agregasyon çizgisi altında kalan alandır (AUC). Bu değer trombosit aktivitesini en iyi yansıtan parametredir. MEA ve optik agregometri karşılaştırmasında MEA ile elde edilen sonuçlar optik agregometri sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (151)

2.3.2.5 İdrarda araşidonik asit yıkım ürünlerinin (tromboksan B2) düzeyinin ölçümü:

11-Dehidrotromboksan B2 (11-DTB2) tromboksan A2'nin kararlı bir metaboliti olup idrar 11-DTB2 düzeyi trombosit etkinliğinin bir göstergesi olarak kullanılabilmektedir.

Aspirin kullanımı ile idrarda 11-dehidroTXB2, 12-HETE gibi araşidonik asit yıkım ürünlerinin azalmaması esasına dayanır. Aspirin direnci saptanması için kullanılan tüm testler korele olmakla birlikte araşidonik asit ile yapılan testler diğerlerine göre biraz daha spesifiktir. Çünkü diğer agonistlerle indüklenen platelet aktivasyonları aspirinin etkisinden bağımsız yollar kullanır.

2.3.3 Aspirin direncinde öne sürülen mekanizmalar

Aspirin direncinin oluşum mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Aspirin direncinden sorumlu tutulan nedenler ekstrensek ve intrinsek nedenler olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Tablo 1 : Aspirin direnç mekanizmaları

Exterensek nedenlere bağlı aspirin direnci
1. Aspirin tedavisine uyum göstermeme
2. Yetersiz dozda aspirin kullanımı
3. Sigara kullanımına bağlı trombosit agregasyonu artışı
İntrinssek nedenlere bağlı aspirin direnci (biyolojik, genetik, inflamatuvar)
1. Farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar (tip I ve Tip II aspirin direnci)
2. Aşırı egzersiz ve mental strese bağlı artmış katekolamin salınımı
3. Tromboksandan bağımsız trombosit etkinleştiricileri ile etkinleşme (ADP, trombin, serotonin)
4. Genetik polimorfizmler (COX-1, GP IIIa, GP Ia/IIa 807 C/T (873 G/A), P2Y1 genleri)
5. Akıma bağlı stres nedeni ile artmış trombosit etkinliği
6. Artmış PGF2 α , F2 izoprostan ve proinflamatuvar proteinler (Scd40L)
7. Kollajen veya ADP'ye artmış trombosit duyarlılığı
8. COX2 mesajcı RNA' sının trombositler ve insan endotel hücrelerinde artmış sentezlenmesi
9. Eristrositlerin indüklediği trombosit aktivitesi artışının yetersiz inhibisyonu

2.3.3.1 Ekstresek nedenler

Ekstresek nedenler arasında hastanın aspirin tedavisine uyum göstermemesi (tedavi başarısızlığı veya yalancı direnç), yetersiz dozda aspirin kullanımı ve sigara kullanımına bağlı trombosit agregasyonu artışı sayılabilir.

Hastanın aspirin tedavisine uyum göstermemesi veya yetersiz dozda aspirin kullanması durumunda hastada klinik olarak aspirin direnci olduğu saptanabilir (56,57). Bu durumda hastanın ya düzenli aspirin kullanması ya da aspirin dozunun artırılması gereklidir (58). PFA-100 ile yapılan çalışmalarda, 161 mg/gün veya daha az aspirin kullanıldığında aspirin direnci sıklığı %29-34 iken 325mg/gün aspirin kullanıldığında ise aspirin direnci sıklığının %9.5 olduğu saptanmıştır (27,44,59,60).

Sigara kullanımına bağlı artmış trombosit agregasyonu kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörü olarak görülmektedir. Koroner arter hastalığı olan ve sigara içen 30 hasta ile sigara içmeyen 22 sağlıklı gönüllünün katıldığı, çift kör, randomize bir çalışmada trombosit agregasyon oranı ile trombosit faktör 4 (trombosit granüllerinde bulunur, trombosit agregasyonu sırasında salınır) düzeylerinin sigara içimi öncesi ve sonrasında aspirin tedavisi altında değişimi incelenmiştir. Sigara sonrasında trombosit agregasyon oranının ve trombosit faktör 4 düzeyinin arttığı ve bu durumun aspirin tedavisi ile düzeltilemediği bildirilmiştir (44,61,62,63).

2.3.3.2. İnterensek nedenler

Farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar (tip I ve Tip II aspirin direnci; başka bir NSAID (ör ibuprofen) ile beraber kullanımı, aspirinin yetersiz emilimi), aşırı egzersiz ve mental strese bağlı artmış katekolamin salınımı, tromboksandan bağımsız trombosit etkinleştiricileri ile etkinleşme

(ADP, trombin, serotonin), gen polimorfizmleri (COX-1, GP IĞla, GP Ia/IIa 807 C/T (873 G/A), P2Y1 gen polimorfizmleri), akıma bağılı stres nedeni ile artmış trombosit etkinliğı, artmış PGF2 α , F2, izoprostan ve proinflatuvar proteinler (sCD40L), kollajen veya ADP'ye artmış trombosit duyarlılığı, COX2 mesajcı RNA'sının trombositler ve insan endotel hucrelerinde aşırı sentezlenmesi, eritrositlerin indüklediğı trombosit aktivitesi artışının yetersiz inhibisyonu ve hipertansiyon, diyabet, insülin rezistansı, böbrek yetersizliğı, kalp yetersizliğı, serebrovasküler hastalık varlığıdır.

1- Aşırı egzersiz ve mental stresin katekolamin artışına; ve dolayısıyla katekolamin aracılı trombosit fonksiyonlarının artmasına ve aspirin direncine yol açtığı ileri sürölmektedir. Dolaşan katekolaminler proagregatuvar faktörlerdir. Norepinefrin infüzyonu altında trombosit aktivitesinin izlendiğı bir çalışmada önceden aspirin tedavisi verilen grupta bazal trombosit aktivitesinin baskılandığı ancak norepinefrin infüzyonu esnasında ölçölen trombosit aktivitesinin aspirin tedavisinden etkilenmediğı ispatlanmıştır (69,70,71). Bir diğör çalışmada, egzersizin neden olduğı artmış trombosit aktivitesinin aspirin ile önlenemediğı gösterilmiştir (72).

2-Nonsteroid antienflatuvar ilaç kullanımı oluşturdukları farmakodinamik farklılıklar nedeni ile aspirin direnci gelişiminden sorumludur. Bu tip ilaçlar COX-1'e bağlanıp aspirinin bağlanmasını engeller ve aspirin direnci oluşumuna sebep olabilirler (64). Ayrıca aspirinin emiliminde azalmaya yol açan durumlar da farmakokinetik olarak aspirin direncine sebep olabilmektedirler. Vücuda alınan ASA salisilat ve asetata ayrılır. Asetil salisilik asit ne kadar hızlı salisilik asit ve asetata çevrilirse o kadar az trombosit COX-1'ine ulaşır ve trombosit reaktivitesini baskılar. Bu nedenle aspirinin hidrolizi ve dolaşımdaki biyoyararlanımı, aspirin bağımlı antiplatelet etkinliğı için çok önemlidir. Asetil salisilik asitin %30'unun da hidrolizi ilk geçiş mekanizması ile karaciğerde spesifik enzimlerle (aspirin esterazlar; aspirinazlarla) gerçekleşir. Kan dolaşımına geçen aspirin ise pH-bağımlı otoliz ve enzimatik hidroliz şeklinde olmak üzere 2 farklı mekanizma ile

hidroliz olur (65). Enzimatik hidroliz daha dinamiktir ve spesifik aspirinazlarla katalizlenir (66,67). Asetil salisilik asit diyabetik hastaların kanında daha kısa süreli kalır. Spontan ASA hidrolizinde diyabeti olan ve olmayanlar arasında bir fark bulunmazken enzimatik ASA hidroliz hızı tip 2 DM olan hastaların plazmalarında diyabeti olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (68).

3- Genetik faktörler: Literatürde aspirin rezistansına sebep olabilecek pek çok genetik faktör ortaya atılmıştır (45,73,74,75). Cambria ve arkadaşları tarafından aspirin rezistansının gelişiminde rolleri olduğu düşünülen protrombotik genetik değişimler; siklooksijenaz-1 geninde Ser529'u etkileyen polimorfizm, genç trombosit ve endotel hücrelerinde COX-2 mRNA'nın fazla ekspresyonu, glikoprotein IIIa (GP IIIa) genini kodlayan PLA1/A2 polimorfizmi ve artmış trombosit GPIa/IIa kollojen-reseptör gen dansitesi ile bağlantılı homozigot 807T (873A) polimorfizmi şeklinde sıralanmıştır.(76)

a) Siklooksijenaz-1 enzim gen polimorfizminde; COX-1 enziminin 529. pozisyonunda yer alan serin aminoasidi etkilendir. Etkilenen aminoasit aspirin tarafından asetillenemez ve böylece aspirin COX-1 enzimini geri dönüşsüz olarak bloke edemez. COX-1 gen polimorfizmi olan olgularda, aspirin ile COX-1 enziminin %86'ya varan oranlarda inhibe edilemediği ve bu genetik polimorfizmin aspirin direncine neden olduğu bildirilmiştir (77,78,79).

b) GP IIb/IIIa geninin polimorfizmi: Fibrinojen ve von Willebrand faktörü için membran reseptörü olan ve trombosit agregasyonunda önemli rol oynayan GP IIb/IIIa geninin polimorfizmi sonucu P1A2 alleli olan kişilerde ve yakınlarında akut koroner sendrom, prematür ateroskleroz ve aspirine daha az yanıt alındığı gözlemlenmiştir (80,81). Framingham Offspring çalışmasında GPIIIa reseptörünün 1 veya 2 P1A2 allelinin varlığı, trombositlerin daha düşük düzeydeki epinefrin ile belirgin olarak uyarılabildiği ve ADP'ye cevap için daha düşük konsantrasyona ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır (82). Düşük doz aspirin tedavisi altındaki hastalarda, GPIIIa, GPIa/IIa (C807T) ve GPIba (C-5T Kozak) gen polimorfizmlerinin aspirin

direnci ile olan ilişkilerinin incelendiği bir çalışmanın sonucunda PIA1, A1 alleleline sahip bireylerin trombositlerinin düşük doz aspirine daha az duyarlı oldukları saptanmıştır (83). Bir diğer çalışmada intrakoronar stent restenozu olan hastalarda saptanan aspirin direnci ile PIA polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmış olup, aspirin direnci ile PIA polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (54). Su ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (84), GP Ia gen polimorfizmi T alleli, TT ve TC genotip sıklığı, aspirin rezistansı olan grupta aspirine duyarlılara göre daha yüksek bulunmuş ve trombosit GP Ia T allelinin aspirin rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

c) Integrin ailesine mensup olan GPIa/IIa trombosit yüzeyinde bulunan bir kollajen reseptörüdür (85). Bu glikoprotein polimorfizmi (807 C/T (873 G/A) gen polimorfizmi) kollajene alternatif yanıt ile sonuçlanmaktadır. Kollajenin trombositleri aktive eden ajanlardan biri oluşu nedeniyle artmış trombosit uyarılması ve aspirin direnci ile sonuçlanabilmektedir. Bir çalışmada bu polimorfizmin, MI riskinde 3 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir (86).

d) Adenozin 5-difosfat reseptör P2Y1 geni polimorfizmi: Trombosit agregasyonunda rol oynayan bir dizi proteinin genlerindeki nükleotid polimorfizmini inceleyen bir çalışmanın ön sonuçları, trombosit yüzeyinde bulunan adenozin 5-difosfat reseptör P2Y1 geni polimorfizminin aspirin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir (87). Marcin ve arkadaşları da (88), inhibitörlere karşı değişken trombosit sensitivitesinin altında yatan genetik faktörleri tartıştıkları derlemelerinde platelet purinoreseptör P2Y12'nin polimorfizmine de yer vermişlerdir.

4- İzoprostan (PGF2a), COX'tan bağımsız olarak, serbest radikallerin membran lipidlerini enzimatik olmayan yolla perokside etmesi sonucu oluşan, TXA2'ye benzer etkileri (vazokonstriktör ve trombosit agregasyonunu artırıcı etkiler) olan bir mediyatördür. PGF2a üretimi, oksidatif stresin arttığı DM, HL,

kararsız angina ve sigara kullanımı gibi durumlarda artmıştır (89). Ayrıca bu grup hastalarda aspirine duyarsız TXA2 üretimi; makrofaj, monosit ve endotel hücreleri tarafından COX aktivitesinin artması ile de gerçekleşir (57,90,91). Kararsız anginası olan hastalarda, kararlı anginası olan hastalara göre idrar 8-isoprostaglandin düzeylerinde artma saptanmıştır (92).

5- Akım stresi: Normal şartlarda olgun trombositlerde bulunmayan COX-2, sitokinler, endotoksin, büyüme faktörleri ve akım stresi ile uyarılmış endotel hücrelerince oluşturulabilmektedir. COX-2 enzimi, COX-1 enzimine oranla aspirine 170 kez daha az duyarlıdır. Ateroskleroz gibi inflamatuvar durumlarda damar endotel hücreleri uyarılarak COX-2 ekspresyonunu artırabilmektedir. Bu durum artmış TxA2 oluşumu ve dolayısıyla aspirine dirençli trombosit agregasyonu ile sonuçlanabilmektedir (93,94,95).

6- Eritrositlerin induklediği trombosit aktivitesi artışının yetersiz inhibisyonu: Ortamda eritrositlerin varlığı TX-B2, serotonin, ADP ve b-tromboglobulin artışına neden olmaktadır. Eritrositlerin trombosit agregasyonu üzerine etkileri aspirin ile baskılanabilmektedir; ancak 2–3 haftalık aspirin tedavisi sonrasında eritrositler trombositlerin reaktivitesini tekrar etkilemeye başlamaktadır (96). Altmış ikisi iskemik kalp hastalığı, 20'si iskemik serebrovasküler hastalığı olan toplam 82 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada eritrositlerin varlığında 200–300 mg aspirinin trombosit aktivitesini yeterli düzeyde bloke edemediği gösterilmiştir (96,97,98,99). Demiroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, yüksek eritrosit agregasyonunun aspirin resistansı için predispozan bir faktör olabileceği öne sürülmüştür (100).

7- Artmış platelet döngüsü (kemik iliğinde hızlı üretim) de aspirin direncine yol açmaktadır. Guthikonda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, muhtemelen artmış reaktivite ve inhibe olmamış COX-1 ve COX-2 aktivitesine bağlı olarak, immatür (çekirdekli) trombosit üzerinde aspirinin daha az etkili olduğunu göstermişlerdir (101). Chakroun ve arkadaşları, aspirin direnci ile plazma von Willebrand faktör ristosetin kofaktör

aktivitesinde artış arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (102). Aspirin esteraz aktivitesindeki değişikliğin de aspirin resistansında rol oynayabileceği öne sürülmüştür (103).

Apolipoprotein B ve lipoprotein (a) değerleri yüksek olan hastalarda trombositlerin aspirine cevabı azalmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada lipoprotein (a) aspirin resistansı için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş ve bunun muhtemel trombosit – apolipoprotein (a) etkileşimine bağlı olduğu düşünülmüştür (104). Bir çalışmada da aspirinin bioyararlanımını bozması sebebi ile statinlerin aspirin direncine sebep olabileceği iddia edilmiştir (105).

Hipertansiyon (sistolik kan basıncı 145 mmHg ise aspirin daha az etkilidir), hiperlipidemi, insülin bağımlı diyabet, obezite, artmış insülin direnci ve konjestif kalp yetersizliği (trombosit reaktivitesi artmıştır) de aspirin direncinin diğer önemli sebepleri arasındadır (45,106). Univariate analizlerde aspirine direnç ile cinsiyet, diyabet, sigara ve hipertansiyon arasında ilişki gösterilmişken multivariate analizlerde diyabet aspirin direncinin tek anlamlı bağımsız öngörücüsü olarak bulunmuştur (51,105). Bir diğer araştırmada da, obez olan ve kan şekeri kontrolsüz olan diyabetik hastalarda aspirin rezistansı daha sık bulunmuştur (107). Diyabet, bazal trombosit aktivitesi ve plazma adiponektin düzeylerinde artma ile aspirin direnci arasında ilişki gösterilmiştir (108).

Diyabeti olan hastalarda artmış aspirin rezistansı pek çok çalışmada gösterilmiştir (109,110,111,112,113). Diyabetik hastalarda trombositlerin aspirine cevabının HbA1c ve total kolesterol ile ters ve HDL kolesterol ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (114). Diyabetik hastalardaki yüksek aspirin direncini açıklamaya yönelik olası mekanizmalar; artmış protein glikozilasyonunun aspirinin hedef proteinleri asetilleme yeteneğini azaltması ve trombosit membranlarındaki lipid bozukluklarının aspirinin etkinliğini bozmasıdır (90). Diyabette bozulmuş karbonhidrat ve lipid metabolizması hücre membran dinamiğinde ve membran yüzey reseptörlerinde

fizyokimyasal değişimlere sebep olur. Bu durum, artmış fibrinojen bağlanması, prostanooid mekanizması, fosfoinositid döngüsü ve kalsiyum metabolizmasına sebep olurken böylece diyabetik hastalarda küçük damar oklüzyon riskini, koroner-serebral ve diğer damarların aterotrombotik hastalık geliştirme riskini de arttırmaktadır. Genç trombositler diyabetik hastalarda daha sık görülür ve trombosit döngüsü bu hasta grubunda daha hızlıdır. Diyabetik hastalarda aspirinin COX enzimini asetillemesi ile COX enziminin glikozillenmesi yarışmaktadır. Glikozillenen COX enziminin aspirin tarafından asetillenmeye karşı hassasiyeti azalmaktadır. Trombosit kolesterolünde artma, ASA'nın trombosit membranından girişini bozar; trombositlerin agonistlere cevabında ve tromboksan üretiminde artışa yol açar.

Gum ve arkadaşları kardiyovasküler hastalığı olan ve en az 7 gün süre ile 325 mg/gün dozunda aspirin kullanan 326 hastayı ortalama 22 ay takip etmişler ve aspirin direnci saptanan olgularda ölüm, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay riskinde 3 kata varan artış saptamışlardır (131). Aynı çalışmada çok değişkenli analizde de aspirin direnci major adverse olaylar için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur (HR: 4.14, 95% güvenirlilik aralığı: 1.42 – 12.06, p= 0.009).

Aspirin direnci sıklığının akut koroner sendrom ve intrakoroner stent restenozu olan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir (115,116,117). Poulsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aspirin direncinin hastaların klinik durumu ile değişebileceği; özellikle akut MI'da geçici aspirin direnci gelişebileceği bildirilmiştir (118). Akut koroner sendromu olan hastalarda aspirinin antiagregan etkilerinin sadece trombositler üstündeki direkt etkisi ile değil, eritrosit deformabilitesi ve beyaz kan hücresi sayımı ile de düzenlendiği gösterilmiştir (52). Akut koroner sendrom sırasında akut enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda PFA-100 ile aspirin direnci bakılmış; CRP düzeylerinin trombosit agregasyonu ve aspirin direnci ile ilişkili olduğu ve akut enfeksiyonu olan hastalarda trombosit agregasyonunun daha artmış olduğu tespit edilmiştir (119). Bir başka çalışmada aspirin direncinin, TXA2- bağımlı ve

TXA2-bağımsız mekanizmalar ile, ST yükselmeli MI'da sık olduğu ve miyonekroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Borna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (121), ST yükselmeli MI'da trombositlerin aktive olduğu ve aspirin rezistansının daha sık olduğu, ve bu durumun muhtemelen ADP seviyelerinde artış ile trombosit aktivasyonuna bağlı olduğu savunulmuştur.

Kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda da aspirin direnci sıklığının arttığı gösterilmiştir(122). Wang ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çok merkezli bir araştırmada, koroner arter hastalığının aspirin direncini 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (123).

Koroner arter baypass ve karotis arter cerrahisi sonrasında da aspirin direncinde artış olabileceği ve bunun artmış trombosit döngüsü, artmış trombosit reaktivitesi, sistemik inflamasyon ve ilaç etkileşimleri ile açıklanabileceğinden ileri sürülmüştür (93,124,125,126,127,128). Ayrıca serebrovasküler hastalığı olan hastalarda da aspirin direncinin sık olduğu gösterilmiştir (129).

Aspirin direnci olan hasta gruplarında kadın cinsiyet daha sık saptanmış (26,43) ve bu hasta gruplarının yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur (43,44). Ancak bir çalışmada da aspirin duyarlılığı ile ırk, cinsiyet, diyabet, trombosit sayısı, renal hastalık veya karaciğer hastalığı arasında ilişki bulunmamıştır (27).

2.3.4. Aspirin direncinin klinik sonuçları

Yapılan klinik çalışmalar aspirin direnci ile majör kardiyovasküler olay arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Majör kardiyak olaylar ve trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı GOLD çalışmasında, trombosit fonksiyonlarının %70'den az oranda inhibe edildiği grupta majör kardiyak olay sıklığının %70'den fazla inhibisyon sağlanan gruba oranla %25 daha fazla olduğu saptanmıştır (130).

Gum ve arkadaşları kardiyovasküler hastalığı olan ve en az 7 gün süre ile 325 mg/gün dozunda aspirin kullanan 326 hastayı ortalama 22 ay takip etmişler ve aspirin direnci saptanan olgularda ölüm, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay riskinde 3 kata varan artış saptamışlardır (131). Aynı çalışmada çok değişkenli analizde de aspirin direnci major adverse olaylar için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur (HR: 4.14, 95% güvenirlilik aralığı: 1.42 – 12.06, p= 0.009).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 468 kararlı koroner arter hastasında Verify Now Aspirin ile aspirin cevabı incelenmiş olup aspirin direnci bu hasta grubunda artmış advers klinik sonuçları ile ilişkili bulunmuştur (132). İnme geçirmiş hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada da iki yıllık takip sonucunda aspirin direnci olan hastalarda tekrarlayan vasküler olay riski 9 kat artmış bulunmuştur (133). Mueller ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da periferik vasküler hastalığı olan ve intermitan kladikasyo nedeniyle balon anjiyoplasti uygulanan hastalar 18 ay takip edilmiş ve aspirin yanıtı olmayan hastalarda vasküler reoklüzyon riskinde %87'lik artış saptanmıştır (41).

'Heart Outcomes Prevention Evaluation' (HOPE) çalışmasında önceden koroner olay geçiren 488 hastada aspirin direnci göstergesi olarak idrar 11-DTB2 düzeylerine bakılmış ve beş yıllık takip boyunca idrar 11-DTB2 düzeyi yüksek olan hastalarda klinik kardiyovasküler olay sıklığı artmış bulunmuştur(38). Aspirin direnci olan hastalarda miyokard infarktüsü riskinde 2 kat ve kardiyovasküler ölüm riskinde 3.5 kat artış saptanmış olup birleşik sonlanımına bakıldığında 1.8 kat artmış risk bulunmuştur.

Aspirin direnci ile stent restenozu arasında da ilişki olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Wenaweser ve arkadaşları stent trombozu olan hastalarda aspirin direnci sıklığını, kontrol grubu hastalara ve sağlıklı

gönüllülere göre anlamlı olarak yüksek bulmuş ve stent trombozu ve aspirin direnci arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir(134).

2.3.5 Aspirin direnci olan hastalarda tedavi alternatifleri

Aspirin direncinden sorumlu mekanizmalar ve aspirin direncinin klinik sonuçlarına yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Bununla birlikte aspirin direnci olan hastalarda tedavi alternatifleri veya aspirin direnci saptanan olgularda majör kardiyovasküler olay riskini azaltacak medikal tedaviler üzerinde henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Aspirin direnci olan hastaların kardiyovasküler olay sıklığını azaltmaya yönelik kullanılabilecek potansiyel ajanlar arasında yüksek doz aspirin tedavisi, tiklopidin, klopidoğrel, prasugrel ve kangrelor gibi yeni P2Y₁₂ antagonistleri yer almaktadır. 'Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial' (ASCET) çalışmasında, anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığı olan aspirine dirençli hastalarda klinik sonlanımı düzeltmede 75mg/gün klopidoğrelle geçmenin 160mg/gün aspirinle devam etmeye üstünlük sağlayıp sağlamadığı araştırılmaktadır (135). Aspirin tedavisine klopidoğrel eklenmesinin koroner arter hastalığı olanlarda daha çok trombosit inhibisyonu sağladığı ve aspirin rezistansının aşılabildiği gösterilmiştir (136). Eikelboom ve arkadaşları, klopidoğrelin trombosit inhibe edici etkisinin en çok aspirinin trombosit agregasyonunu en az inhibe edebildiği hastalarda olduğunu gözlemlemişlerdir (137). Bu sonuç, aspirin tedavisine klopidoğrel eklenmesinin en çok aspirinin trombosit agregasyonunu en az inhibe edebildiği hastalarda başarılı olabileceğini düşündürmektedir.

P2Y₁₂ antagonistleri içerisinde faz II klinik çalışmasını başarıyla tamamlamış bir ilaç olan kangrelorin ADP reseptörlerini klopidoğrelde daha etkin biçimde bloke ettiği gösterilmiştir (138). Bu ve benzeri yeni antitrombosit ajanlar üzerinde klinik çalışmalar sürmekle birlikte aspirin direnci olan hastalarda kardiyovasküler olay sıklığını azaltmak amacı ile verilecek ek

antitrombosit tedavi konusunda etkinliği klinik olarak kanıtlanmış bir ilaç henüz bildirilmemiştir. Ayrıca bu ilaçların tedaviye eklenmesi ile aspirin direncinin neden olduğu klinik olayların engellendiği de kanıtlanmamıştır.

Aspirin direnci olan bireylerde nedene yönelik yaklaşımın daha olumlu sonuç vermesi muhtemeldir. Bu bağlamda hasta uyumunun artırılması, aspirin ile etkileşen ilaçların kullanılmaması (örneğin; ibuprofen), sigara içimine son verilmesi, koroner arter baypas cerrahisi gibi bazı özel durumlarda aspirin dozunun artırılması yararlı olabilir. Koroner arter hastalarında yüksek doz aspirin ve sıkı tedavi uyumunun aspirin direncini aşmaya faydası olduğu gösterilmiştir (139,140).

Sonuç olarak standart ve kabul edilmiş bir aspirin direnci tanımı halen bulunmamaktadır. Popülasyondaki kesin prevalansı ve aspirin direncine yol açan biyolojik mekanizma veya mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Hangi hastada hangi yöntem ile aspirin direnci araştırılması gerektiği konusunda halen kabul edilmiş ortak bir karar bulunmamaktadır. Kardiyovasküler olay sıklığında artışa neden olan ‘aspirin direnci’, kardiyovasküler hastalıkların sıklığı göz önüne alındığında toplumun önemli bir kesimi için tehdit oluşturmaktadır. Aspirin direnci varlığında etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu konuda geniş çaplı çalışmalar yoğun bir şekilde sürdürölmektedir.

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamızın amacı: KAH nedeni ile aspirin kullanan hastalarda meydana gelen ikinci bir tromboembolik olayın aspirin resistansı ile ilişkisi olup olmadığıdır.

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmaya 01 Ocak 2010 ile 01 Ocak 2011 tarihleri arasında KAH nedeni Dicle Üniversitesi Acil birim yada kardiyoloji polikliniğine başvurup Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü ile aspirin direnci bakılmış 100 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri dosya üzerinden incelenip, eksikler telefon açılarak tamamlanmış ve kardiyovasküler risk profilleri (yaş, sigara kullanımı, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, ailede erken yaşta koroner arter hastalığı hikayesi olması) belirlenmiştir. Hastaların geliş laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, glukoz, kan üre azotu, kreatinin, potasyum, lipid profilleri) incelenmiş ve not edilmiştir.

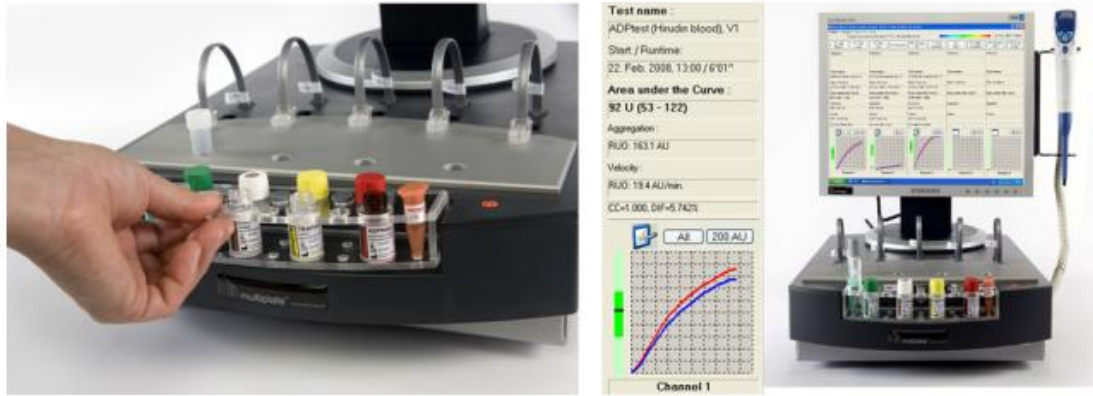
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri

Çalışmamıza KAH nedeni ile aspirin kullanıp Dicle Üniverstes kliniğine kontrol amaçlı yada yeni bir kardiyovasküler olay nedeni ile başvuran düzenli ASA kullanan hastalar alındı. Kardiyovasküler olay olarak; stabil angina, unstabil angina, ST elevasyonlu ve elevasyonsuz miyokard enfarktüsü, ani ölüm, iskemiye sekonder aritmi nedeni ile başvuran hastaları dahil ettik.Dışlanma kriteri olarak; düzenli ASA kullanmayan (en az 7 gün), hg düzeyi <8 g/dl olan, pt ve aptt değerleri normal sınırlarda olmayan, son bir yıl içerisinde operasyon geçiren, malignitesi olan, bilinen pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak sekonder koruma nedeni

ile aspirin kullanan ve herhangi bir tromboembolik olay geçirmeyen hastalar dahil edildi. Çalışmamıza toplam 100 hasta dahil edildi.

3.2 Aspirin direncinin ölçülmesi

Şekil 8 : Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü



Multipl Electrode Aggregometry (MEA) (multiplate analyzer): Tam kanda (fizyolojik ortam) impedans metodu ile hızlı bir şekilde trombosit fonksiyonlarının ölçüldüğü en güncel yöntemdir. Multiplate Analyzer, MEA metodu ile ölçüm yapan otomatik bir sistemdir. 5 dakika içinde ölçüm yapılabilmektedir. Ölçüm yapılacak ilacı kanında bulunduran hastadan hirudin içeren tüplere kan alınır. Hirudin iki değerli katyonların konsantrasyonlarını çok düşürmeden koagülasyonu engellediği için sitrata göre üstündür (sitrat trombosit agregasyon çalışmalarının konvansiyonel antikoagülanıdır). Tek kullanımlık iki çift elektrot içeren test hücreleri kullanılır. 0.3 ml hirudinli kan dilue edilir ve 3 dakika inkubasyona alınır. Ölçülecek ilacın agonistini içeren kartuş kullanılarak ortama agonist madde verilir. Sensörler tüm işlem boyunca agrege olan ve elektrotlara yapışan trombositlerin meydana getirdiği direnç değişimlerini kaydederler. Sensör tellere yapışan trombositler ile artan direnç cihaz tarafından agregasyon birimine (AU) çevrilerek grafik çizilir.

Üç parametre ölçülür, çizginin maksimum yüksekliği agregasyonu verirken, çizginin en dik eğimi hızı verir. Bu değerler deneysel çalışmalarda kullanılır. En önemli parametre agregasyon çizgisi altında kalan alandır (AUC). Bu değer trombosit aktivitesini en iyi yansıtan parametredir. MEA ve optik agregometri karşılaştırmasında MEA ile elde edilen sonuçlar optik agregometri sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (151)

Bu Bu sisteme göre ölçüm değeri <550 AUC (agregasyon ergisi altında kalan alan) hastalar aspirine duyarlı, >550 AUC olanlar aspirine dirençli kabul edilmiştir.

3.3 İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için 'SPSS 17.0 for windows software' programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlanmış ve Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sayısal değişkenler, ortalama $\pm$ standart deviasyon şeklinde belirtilmiştir. Sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması sırasında ANOVA testi (parametrik dağılım gösteren verilerde) ve Kruskal-Wallis testi (non-parametrik dağılım gösteren verilerde) kullanılmış olup sonuçlar posthoc analiz ile belirtilmiştir. Fisher' s Exact korelasyon testi ile aspirin reaksiyon ünite değerlerinin korele olduğu parametreler saptanmış ve aspirin direnci ile ilişkili parametrelerin tayini için logistic regresyon analizlerinden yararlanılmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4- BULGULAR

Çalışmamızda 2 grubu karşılaştırdık. Daha öncesinden KAH nedeni için Sekonder profilaksi nedeni ile en az 4 hafta düzenli aspirin kullanan hastalardan; tekrar kardiyovasküler olay geçiren hastaları hasta grubu olarak, tekrar kardiyovasküler olay geçirmeyenleri kontrol grubu olarak aldık. Kardiyovasküler olay olarak; stabil angina, unstabil angina, ST elevasyonlu ve elevasyonsuz miyokard enfarktüsü, ani ölüm, iskemiyeye sekonder aritmi nedeni ile başvuran hastaları dahil ettik.

Aspirin tedavisi altında yeniden kardiyovasküler olay geçiren (hasta grubu) 55 hasta, yeniden kardiyovasküler olay geçirmeyen (kontrol grubu) 45 hasta çalışmaya alındı.

Hasta grubunda yaş ortalaması 67,2 iken kontrol grubunda 63,5 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi. (Tablo 1, p: 0,5) 55 kişilik hasta grubunda 21 kadın, 34 erkek bulunurken kontrol grubunda 17 kadın, 28 erkek hasta mevcuttu. Her iki grup için cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. (Tablo 2, p: 0,134)

Hasta ve kontrol grupları arasında ASA kullanma süresi 160 hafta/135 hafta, kilo 76/78 kg, boy 1,67/1,68 m, BMI 27,7/ 27,5 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi. (Tablo 3)

Kontrol ve hasta grupları arasında hemogram ve biokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında; Glukoz (p değeri : 0,014), Ptz (p değeri: 0,018), Potasyum (p değeri: 0,037) olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Diğer parametrelerde gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (Tablo 2)

Tablo 2 : kontrol ve hasta grubunun hemogram ve biokimya karşılaştırmaları

Parametre	Gruplar	n	mean	St deviasyon	P değeri
Ure	kontrol	45	55,5556	30,79592	0,506
	Hasta	55	51,4182	30,85431	
Creatin	kontrol	45	1,1043	,53269	0,266
	Hasta	55	1,3308	1,26965	
Na	kontrol	45	137,6000	3,65812	0,403
	Hasta	55	136,9273	4,22889	
K	kontrol	45	4,6333	,78393	0,037
	Hasta	55	4,3345	,63076	
Hb	kontrol	45	12,8111	1,87453	0,782
	Hasta	55	12,7060	1,88800	
Hct	kontrol	45	61,9444	90,90688	0,054
	Hasta	55	37,9782	6,16089	
Plt	kontrol	45	242,8178	86,51733	0,463
	Hasta	55	254,8182	76,19398	
WBC	kontrol	45	15,7244	23,33256	0,123
	Hasta	55	10,7385	4,27119	
Glukoz	kontrol	45	142,3336	70,22994	0,014
	Hasta	55	183,1818	89,24085	
PTZ	kontrol	45	15,5718	6,04111	0,018
	Hasta	55	13,1004	4,15356	
INR	kontrol	45	1,5227	1,75760	0,941
	Hasta	55	1,4936	2,07723	
APTT	kontrol	7	74,0286	122,23847	0,168
	Hasta	15	30,0800	4,11829	
AST	kontrol	45	34,5778	35,43848	0,378
	Hasta	55	62,4727	90,37347	
ALT	kontrol	45	40,0889	52,67603	0,896
	Hasta	55	41,7091	68,04102	
LDH	kontrol	45	233,2667	70,54766	0,198
	Hasta	55	352,9818	216,07128	
LDL	kontrol	45	86,6222	30,32048	0,214
	Hasta	55	94,3273	30,91749	
HDL	kontrol	45	34,7556	11,11133	0,294
	Hasta	55	37,3455	13,04581	
Trigliserit	kontrol	45	174,9111	100,00246	0,463
	Hasta	55	161,8182	77,74438	

Tablo 3 : Demografik özellikler

Parametreler	Gruplar	N	Mean	Std. Deviation	P değeri
Yas	kontrol	45	62,3556	15,91619	0,785
	hasta	55	67,2364	11,48262	
ASA kullanma süresi	kontrol	45	160,8222	156,28722	0,382
	hasta	55	135,1091	136,54882	
Kilo	kontrol	45	76,6222	10,26975	0,338
	hasta	55	78,6364	10,52750	
Boy	kontrol	45	1,6729	,08151	0,628
	hasta	55	1,6838	,12638	
BMI	kontrol	44	27,7568	3,81706	0,777
	hasta	55	27,5360	3,85977	

Her ik grup için Diabet, Hipertansiyon, ilaç kullanımı, aile anamnezi, hiperlipidemi varlığı, sigara içiciliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadığı görüldü. (Tablo 4)

Tablo 4 : İki grubun eşlik eden hastalık ve kullandığı ilaçlara göre karşılaştırılması

	Hasta grubu n (55) / %	Kontrol grubu n (45) / %	P değeri
Kadın	21 / %38	17 / %37	0,51
Erkek	34 / %62	28 / %63	
Menapoz varlığı	21 %100	15 / %88	0,49
Hipertansiyon varlığı	36 / %65	33 / %73	0,26
ACE inh. Kullanımı	42 / %76	36 / %80	0,42
ARB Kullanımı	8 / %14	7 / %15	0,52
B blokör kullanımı	47 / %85	40 / %88	0,42
Ca canal blokörü kullanımı	5 / %0,9	6 / %13	0,36
Tiazid Kullanımı	6 / %10	10 / %22	0,10
Diabet varlığı	24 / %43	20 / %44	0,54
OAD Kullanımı	19 / %34	17 / %37	0,44
İnsülin Kullanımı	7 / %12	9 / %20	0,23
Hiperlipidemi Varlığı	26 / %47	21 / %46	0,55
Statin Kullanımı	35 / %63	27 / %60	0,43
Aile anemnezi Pozitifliği	8 / %14	4 / % 0,8	0,29
Sigara içiciliği	16 / %29	14 / %31	0,49

Hasta grubunda hastaların %27,2 (15) NSTEMI nedeni ile , %21,9 (12) STEMI nedeni ile , %34,5 (19) USAP nedeni ile, %5,5 (3) stabil angina pectoris ile, %3,6 (2) serbrovasküler olay ile, %1,8 (1) ani ölüm ile, %5,5 (3) iskemiye bağlı aritmi ile başvurdu.

Aspirin direnci saptanan hastaların 2' si myokart enfarktüsü nedeni ile, 1'i unstabil angina pectoris ile, 1'i stabil angina pectoris ile, 1'i iskemi bağlı aritmi nedeni ile hospitalize edildi. (Tablo 5)

Tablo 5: Aspirin direnci olan hastaların kardiyovasküler olay dağılımı

	Hasta sayısı	%	Aspirin direnci varlığı
NSTEMI	15	27,2	2
STEMI	12	21,9	0
USAP	19	34,5	1
SAP	3	5,5	1
CVO	2	3,6	0
ÖLÜM	1	1,8	0
ARİTMİ	3	5,5	1
TOTAL	55	100,0	5

Hasta grubunda 5 hasta (%9.1), kontrol grubunda ise 8 hastada (%17,8) aspirin direnci tespit edildi. İstatiksel olarak her iki grup arasında aspirin direnci açısından anlamlı farklılık saptanmadı. (p: 0,127). (Tablo 6)

Tablo 6 : Aspirin direnç prevalansı

	Hasta grubu N 55/ %	Kontrol grubu N 45 / %	P değeri
Aspirin direnci var	5 / %9,1	8 / %17,8	0,127
Aspirin direnci yok	50 / %90,9	37 / %82,2	

Hipertansiyonu olan 67 hastanın 12' sinde (%17,4) aspirin direnci var iken hipertansiyonu olmayan 31 hastanın sadece 1' inde (%3,2) aspirin direnci saptandı. Hipertansif hastalarda aspirin direnci istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,044) (Tablo 7)

Tablo 7 : Hipertansiyon ve aspirin direnci

	HT var N 69 / %	HT yok N 33 / %	P değeri
Aspirin direnci var	12 / %17,4	1 / % 3,2	0,044
Aspirin direnci yok	57 / %82,6	30 / % 96,8	

Hipertansiyonu olan hastalarda aspirin direnci daha fazla görünüyor olsada bunun kullanılan antihipertansif ajana bağlı olmadığı istatistiksel olarak görüldü. Ayrıca Aspirin direnci olan hastalarda; cisiyet (p: 0,06), sigara (p:0,59), hiperlipidemi (p:0,23), diabet varlığı (p:0,143), ek antiplatelet kullanımı, hemogram parametreleri, ve biokimya parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı

5- TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaklaşık 100 yıldan bu yana ticari ilaç formunda bulunan aspirin, vasküler hastalığı olan bireylerde, randomize çalışmaların ışığında saptanmış faydaları yüzünden günümüzde antitrombotik tedavinin yapıtaşı olma özelliğini korumaktadır (141). Aspirinin biyolojik etkisi tüm bireylerde aynı değildir. Antitrombotik olarak önerilen dozda aspirin kullanımına karşın, trombotik olayların tekrarlaması, aspirin etkisizliğini veya yetersizliğini ifade etmeye yönelik olarak “aspirin direnci” kavramını gündeme getirmiştir. Aspirinin standart kullanımındaki antitrombotik dozlarında, aspirin direnci sıklığı %5,5-40,3 arasında bildirilmektedir (142,143). Hastalık sürecinde kararlı durumda olsalar bile, standart dozlarda aspirin kullanılmasına karşın tekrarlayan olay gelişen hastaların, olası aspirin direnci nedeniyle uzun dönemde risklerinin artmış olduğunu söyleyebiliriz. Aspirin direnci oldukça önemli klinik bir sorun olmasına rağmen aspirin direncinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Direnç gelişimi hastalar arasında farklılık gösterir ve kesin sıklığı bilinmemektedir.

Biz çalışmamızda 2 grubu karşılaştırdık. Daha öncesinden KAH nedeni için Sekonder profilaksi nedeni ile en az 7 gün düzenli aspirin kullanan hastalardan; tekrar kardiyovasküler olay geçiren hastaları; hasta grubu olarak, tekrar kardiyovasküler olay geçirmeyenleri kontrol grubu olarak aldık. Kardiyovasküler olay olarak; stabil angina, unstabil angina, ST elevasyonlu ve elevasyonsuz miyokard enfarktüsü, ani ölüm, iskemiye sekonder aritmi nedeni ile başvuran hastaları dahil ettik. Kontrol ve hasta grupları; demografik özellikler, hemogram, biokimya, koagülasyon parametreleri (PTZ ve INR) açısından istatistiksel olarak eşdeğer idi.

Sekonder aspirin tedavisi altında yeni bir kardiyovasküler olay geçirenlerde aspirin direnci %9,1 (5 / 55 hasta) iken, yeniden kardiyovasküler olay geçirmeyenlerde aspirin direnci %17,8 (8 / 45 hasta) idi. İstatiksel olarak aspirin direncinin yeniden kardiyovasküler olay üzerine anlamlı bir farklılık saptanmadı.(P değeri : 0,127). G.Hobikoğlu ve ark. yaptığı 83 hastayı kapsayan çalışmada aspirin tedavisi altında AKS gelişen hastalarda aspirin direnci %37 iken, kontrol grubunda aspirin rezistansı %30,3 olarak bulunmuş. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.(147)

'Heart Outcomes Prevention Evaluation' (HOPE) çalışmasında önceden koroner olay geçiren 488 hastada aspirin direnci göstergesi olarak idrar 11-DTB2 düzeylerine bakılmış ve beş yıllık takip boyunca idrar 11-DTB2 düzeyi yüksek olan hastalarda klinik kardiyovasküler olay sıklığı 3-4 kat artmış bulunmuştur (38). Gum ve arkadaşları kardiyovasküler hastalığı olan ve en az 7 gün süre ile 325 mg/gün dozunda aspirin kullanan 326 hastayı ortalama 22 ay takip etmişler ve aspirin direnci saptanan olgularda ölüm, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay riskinde 3 kata varan artış saptamışlardır (131). Bizim çalışmamızın bu çalışmalar ile uyumlu çıkmamasının nedeni olarak hasta sayısının yeterli olmaması, hastaların retrospektif olarak taranması ve buna bağlı takip sürelerinin yetersizliği, aspirin direncine neden olan etkenlerin mekanizmalarının kişisel farklılık göstermesi ve kullanılan yöntemin farklılığı olabilir.

Biz çalışmamıza katılan 100 hastada Multiplate Platelet Fonksiyon Analizatörü ile aspirin direncini % 13 olarak saptadık. Aspirinin standart kullanımındaki antitrombotik dozlarında aspirin direnci sıklığı %5,5-40,3 arasında olduğu bildirilmektedir (142,143).Gum ve ark. Optik agregometri ile kararlı koroner arter hastalarında yaptığı çalışmada aspirin direnci % 5,5 olarak saptanmış. Helgason ve ark. İnmeli hastalarda yaptığı çalışmada aspirin direnci %25 olarak saptandı.

Yaptığımız çalışmada yaş ile aspirin rezistansı arasında anlamlı farklılık saptamadık. Gum AP ve arkadaşları tarafından stabil kardiyovasküler hastalığı olan 326 kişi değerlendirilmiş ve aspirin rezistansı yaşa göre yaşlandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(131). Aynı grup tarafından yapılan başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. (146)

Çalışmamızda hipertansiyonu olan 67 hastanın 12' sinde (%17,4) aspirin direnci var iken hipertansiyonu olmayan 31 hastanın sadece 1' inde (%3,2) aspirin direnci saptandı. Hipertansif hastalarda aspirin direnci istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p: 0,044) (Tablo 5) . Abaci A ve ark. , Feher ve ark. ve Wang ve ark. yaptıkları çalışmalarda hipertansiyon ile aspirin direnci arasında anlamlı farklılık saptamışlardır (148, 149, 150)

Hiperglisemi trombosit reaktivitesine neden olmaktadır ve trombojeniteyi artırmaktadır (74). Furman MI ve arkadaşları stabil angina pektorisli hastalarda yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak diyabetik ve diyabetik olmayan kadın ve erkek hasta gruplarında aspirin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır (75) Gum PA ve arkadaşları (31) ve Macchi L ve arkadaşları (56) yaptıkları çalışmalarda diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında aspirin direnci açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Bu sonucu diyabetik hastaların iyi glisemik kontrolüne bağlamışlardır.

Bizim çalışmamızda sigara içiciliği ile aspirin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Hung J ve arkadaşlarının çalışmasında da sigara içiciliği ile aspirin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulmuşlardır (72). Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda aspirin rezistansı ile sigara arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.(145 ,146)

Sonuç olarak KAH saptanan ve düzenli olarak aspirin kullanan olgularda aspirin direnci yeni kardiyovasküler olaya etkisi görülmemekle beraber , % 13 hastada aspirin rezistansı göstermekte ve bu hastalar antiagregan etkiden yoksun kalmaktadır. Bu nedenle aspirin tedavisi altında olan koroner arter hastalarında aspirin direnci araştırılarak tedaviye alternatif antiagreganların eklenmesi uygun olabilir. Aspirin direncine rutin bakılabilmesi ve gerçek prevalansını öğrenebilmek için bu grup hastalarda daha fazla prospektif, randomize çalışmaların yapılması gerektiği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

- 1 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized 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..
- 2 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86
- 3 www.aspirin-foundation.com
- 4 Gibson PC. Aspirin in the treatment of vascular diseases. *Lancet* 1949; 2:1172-1174.
- 5 Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, Sweetnam PM, Williams G, Welsby E, Hughes SJ, Renton R. A randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *BMJ* 1974;1:436-440.
- 6 Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 234S-264S.
- 7 Lafont O. From the willow to aspirin. *Rev Hist Pharm* 2007 Jul;55(354):209-16
- 8 Bhatt DL, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Med Clin North Am* 2000;84:163-179.
- 9 Vane J. The mechanisms of action of aspirin like drugs in aspirin - medicine of the century. Proceedings of the Centennial Anniversary of Aspirin Symposium, April 20-24, Venice, Italy 1997.
- 10 Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287-1294.
- 11 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321:129-135
- 12 Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Goldhaber SZ, Hennekens CH. The effect of chronic platelet inhibition with low dose aspirin on atherosclerotic progression and acute thrombosis: clinical evidence from Physicians Health Study. *Am Heart J* 1991; 122: 1588-1592.
- 13 Peto R, Gray R, Collins R, K Wheatley, C Hennekens, K Jamrozik, C Warlow, B Hafner, E Thompson, S Norton, J Gilliland, and R Doll. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296:313-316.
- 14 The Medical Research Council's General Practice Research Framework. (TPT) Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet*. 1998 Jan 24;351(9098):233- 241.
- 15 Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, Warnold I, Hansson L. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid: the HOT study. *Hypertens* 2000; 18:629-64261

- 16 Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95
- 17 Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE . Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2001 Mar;85(3):265-271
- 18 Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SE, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2006 -2010.
- 19 Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
- 20 Temizhan A. Kardiyovasküler korumada aspirin: Cinsiyete göre farklı bir yaklaşım var mı? *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 Özel Sayı 2; 2-4
- 21 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
- 22 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62
- 23 Spranger M, Aspey BS, Harrison MJG. Sex differences in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke* 1989; 20: 34-37.
- 24 Escolar G, Bastida E, Garrido M, Rodriguez-Gomez J, Castillo R, Ordinas A. Sex related differences in the effects of aspirin on the interaction of platelets with subendothelium. *Thromb Res* 1986; 44: 837-847.
- 25 Harrison MJ, Weisblatt E. A sex difference in the effect of aspirin on "spontaneous" platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 1983; 50:773-774.
- 26 Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1122-1126.
- 27 Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-235.
- 28 Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3264-3272.
- 29 US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-16062

- 30 Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al; American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-391
- 31 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360
- 32 ETDRS Investigators Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14.. *JAMA*. 1992 Sep 9;268(10):1292-1300
- 33 Cubbon RM, Gale CP, Rajwani A, Abbas A, Morrell C, Das R, Barth JH, Grant PJ, Kearney MT, Hall AS. Aspirin and mortality in patients with diabetes sustaining acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):363-365.
- 34 Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ. Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Past 4. Effect of aspirin. *Atherosclerosis* 1978; 31:169-75
- 35 FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ 2nd, Lawson JA, Brash AR. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest*. 1983 Mar;71(3):676-688
- 36 Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW, Schuler JJ, McClelland TJ, Brace LD. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke*. 1993 Mar;24(3):345-350
- 37 Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, Brace LD. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke*. 1994 Dec; 25(12) : 2331 -2336.
- 38 Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, 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: 1650-1655.
- 39 Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Nov;24(11):1980-1987
- 40 Vejar M, Fragasso G, Hackett D, Lipkin DP, Maseri A, Born GV, Ciabattini G, Patrono C. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. *Thromb Haemost* 1990; 63: 163-168.
- 41 Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, Koppensteiner R, Ergun E, Mittlboeck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003-1007.
- 42 Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40.

- 43 Lee P, Chen W, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, Lau CP. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2005; 118:723-727
- 44 Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance to aspirin in vitro associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res.* 2002;107:45-49.
- 45 Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J.* 2006;27:647-654.
- 46 Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 175-178.
- 47 Roller RE, Dorr A, Ulrich S, Pilger E. Effect of aspirin treatment in patients with peripheral disease monitored with the platelet function analyzer PFA-100. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 277-281
- 48 Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; 11: 221-227
- 49 Nicholson NS, Panzer-Knodle SG, Haas NF, Taite BB, Szalony JA, Page JD, Feigen LP, Lansky DM, Salyers AK.. Assessment of platelet function assays. *Am Heart J* 1998; 135 (5 Pt 2 Su): S170-178.
- 50 Mammen EF, Alsameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21 (suppl.2): 113-121.
- 51 Abaci A, Caliskan M, Bayram F, Yilmaz Y, Cetin M, Unal A, Cetin S. A new definition of aspirin non-responsiveness by platelet function analyzer-100 and its predictors. *Platelets.* 2006 Feb;17(1):7-13.
- 52 Mannini L, Marcucci R, Panicia R, Antonucci E, Giglioli C, Valente S, Gori AM, Prisco D, Gensini GF, Abbate R. Erythrocyte deformability and white blood cell count are associated with aspirin resistance in high-risk vascular patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006;35(1-2):175-181
- 53 Malinin AI, Atar D, Callahan KP, McKenzie ME, Serebruany VL. Effect of a single dose aspirin on platelets in humans with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2003; 462: 139-43.
- 54 Smith JW, Steinhubl SR, Lincoff M, Coleman JC, Lee TT, Hillman RS, et al. Rapid platelet function assay: an automated and quantitative cartridge-based method. *Circulation* 1999; 99: 620-25.
- 55 Wheeler GL, Braden GA, Steinhubl SR, Kereiakes DJ, Kottke-Marchant K, Michelson AD, Furman MI, Mueller MN, Moliterno DJ, Sane DC The Ultegra rapid platelet-function assay: comparison to standard platelet function assays in patients undergoing percutaneous coronary intervention with abciximab therapy. *Am Heart J.* 2002 Apr;143(4):602-611
- 56 Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z, Krakover R, Kaluski E, Kornberg A. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J.* 2004 Feb;147(2):293-300.

- 57 Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005 Apr 15;95(8):973-975.
- 58 Abaci A, Yilmaz Y, Caliskan M, Bayram F, Cetin M, Unal A, Cetin S. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thromb Res.* 2005;116(6):465-470.
- 59 Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol.* 2003;250:63-66.
- 60 Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA- 100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2003;108:37-42.
- 61 Davis JW, Hartman CR, Lewis HD, Shelton L, Eigenberg DA, Hassanein KM, Hignite CE, Ruttinger HA. Cigarette smoking-induced enhancement of platelet function: lack of prevention by aspirin in men with coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1985;105: 479-483.
- 62 Blanche D. Involvement of hydrogen and lipid peroxides in acute tobacco smoking-induced platelet hyperactivity. *Am J Physiol* 1995; 268:H679–H685
- 63 Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996; 94:3109 –3114
- 64 Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
- 65 Tschoepe D, Roesen P, Schwippert B, Gries FA: Platelets in diabetes: the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost*,1993;19,122–128.
- 66 Carr ME:Diabetes mellitus:hypercoagulable state.*J Diabetes Complications*,2001,15,44
- 67 Carter AM, Grant PJ: Vascular homeostasis, adhesion molecules, and macrovascular disease in noninsulindependent diabetes mellitus. *Diabet Med*, 1997, 14, 423–432
- 68 Gresner P, Dolník M, Waczulíková I, Bryszewska M, Sikurová L, Watala C Increased blood plasma hydrolysis of acetylsalicylic acid in type 2 diabetic patients: a role of plasma esterases. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Feb;1760(2):207-215.
- 69 Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thrombosis Research* 2000; 99: 487-94.
- 70 Wallen NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Eur Heart J* 1997;18:807–815
- 71 Larsson PT, Wallen NH, Hjemdahl P. Norepinephrine- induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 1994; 89:1951–1957
- 72 Pamukcu B, Oflaz H, Acar RD, Umman S, Koylan N, Umman B, Nisanci Y. The role of exercise on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease: exercise induces aspirin resistant platelet activation. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20: 17-22.

- 73 Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation*. 2004;110:489-493.
- 74 Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? *Circulation*. 2002;105:1620-1622.
- 75 Faraday N, Yanek LR, Mathias R, Herrera-Galeano JE, Vaidya D, Moy TF, Fallin MD, Wilson AF, Bray PF, Becker LC, Becker DM, Heritability of Platelet Responsiveness to Aspirin in Activation Pathways Directly and Indirectly Related to Cyclooxygenase-1. *Circulation*. 2007;115:2490-2496.
- 76 Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis*. 2002 Aug;14(1):51- 58.
- 77 Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, Fitzgerald GA. Human platelet erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression and gene chromosomal assignment. *FASEB Journal* 1991; 5: 2304 -2312.
- 78 Guo Q, Kulmacz RJ. Distinct influences of carboxyl terminal segment structure on function in the new isoforms of prostaglandin H synthase. *Arch Biochem Biophys* 2000; 384: 269-279.
- 79 Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, Dolan C, Cox D, O'Brien J, Crean P, Shields DC, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase- 1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost* 2005 Oct;3 (10):2340–2345
- 80 Weiss E, Bray P, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LS, Weiss JL, Gerstenblith G, Goldschmidt-Clermont PJ. A polymorphism of platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1090-1094.
- 81 Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, Mascelli MA, Hendrix C, Coleman L, Hamlington J, Barnard MR, Kickler T, Christie DJ, Kundu S, Bray PF. Platelet GP I β GIIa PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000; 101: 1013-1018.
- 82 Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, O'Donnell CJ, Lipinska I, Schmitz C, Sutherland PA, Silbershatz H, D'Agostino RB, Muller JE, Myers RH, Levy D, Tofler GH. Increased platelet aggregability associated with platelet GPI β GIIa PIA2 polymorphism. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1142-1147.
- 83 Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, Mauco G, Brizard A. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP I β GIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP I β I) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1115-1119.
- 84 Su G, Wang Z, Ding Y, Liu X, Wang J. Association of the platelet membrane glycoprotein I a C807T gene polymorphism with aspirin resistance 2007 Dec;27(6):664-667. 66
- 85 Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, Nuguent DJ. Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood* 1997; 89: 1939-1943.

- 86 Moshfegh K, Wuillemin WA, Redondo M, Lammle B, Beer JH, Liechti-Gallati S, Meyer BJ. Associations of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 351-354.
- 87 Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Aspirin resistance and a single gene. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ, Ginsburg G, Parker A, *Am J Cardiol* 2005; 95: 805-808.
- 88 Rozalski M, Boncler M, Luzak B, Watala C. Genetic factors underlying differential blood platelet sensitivity to inhibitors. *Pharmacol Rep.* 2005 Jan-Feb;57(1):1-13.
- 89 Patrono C, FitzGerald GA. Isoprostanes: potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2309-2315.
- 90 Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ.* 2003 Jan 11;326(7380):82-83.
- 91 Tamminen M, Lassila R, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Obesity is associated with impaired platelet-inhibitory effect of acetylsalicylic acid in nondiabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 Aug;27(8):907- 911
- 92 Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, Davi G, Cuccurullo F, Patrono C. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000; 102: 1007 - 1013.
- 93 Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schrör K, Hohlfield T. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108: 542-547
- 94 Cipollone F, Prontera C, Pini B, Marini M, Fazia M, De Cesare D, Iezzi A, Uccchino S, Boccoli G, Saba V, Chiarelli F, Cuccurullo F, Mezzetti A. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 921-927.
- 95 Belton O, Byrne D, Kearney D, Leahy A, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 840-845.
- 96 Santos MT, Valles J, Marcus AJ, Safier LB, Broekman MJ, Islam N, Ullman HL, Eiroa AM, Aznar J. Enhancement of platelet reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. *J Clin Invest* 1991;87: 572-80.
- 97 Valles J, Santos MT, Aznar J, Osa A, Lago A, Cosin J, Sanchez E, Broekman MJ, Marcus AJ. 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 effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation.* 1998 Feb 3;97(4):350-355
- 98 Santos MT, Valles J, Aznar J, Pérez-Requejo JL. Role of red blood cells in the early stage of platelet activation by collagen. *Thromb Haemost* 1986; 56:376–381

- 99 Perez-Requejo JL, Aznar J, Santos MT, Vallés J. Early platelet-collagen interactions in whole blood and their modifications by ASA and dipyridamole evaluated by a new method (Basic Wave). *Thromb Haemost* 1985; 54:799–803
- 100 Demiroglu H. Elevated erythrocyte aggregation as a predisposing factor to aspirin resistance. *Thromb Haemost*. 2003 Jul;90(1):157.
- 101 Guthikonda S, Lev EI, Patel R, DeLao T, Bergeron AL, Dong JF, Kleiman NS. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost*. 2007 Mar;5(3):490-496.
- 102 Chakroun T, Gerotziafas G, Robert F, Lecrubier C, Samama MM, Hatmi M, Elalamy I. In vitro aspirin resistance detected by PFA-100 closure time: pivotal role of plasma von Willebrand factor. *Br J Haematol*. 2004 Jan;124(1):80-85.
- 103 G.I. Adebayo J. Williams, S. Healy Aspirin esterase activity — Evidence for skewed distribution in healthy volunteers *European Journal of Internal Medicine* 2007;18 ; 299–303
- 104 Narvaez I, Sagastagoitia JD, Vacas M, Saez Y, Lafita M, Monica S, de Lafuente JP, Molinero E, Iriarte JA. Prevalence and biologic profile of aspirin resistance in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res*. 2007;120(5):671-677.
- 105 Feher G, Koltai K, Papp E, Alkonyi B, Solyom A, Kenyeres P, Kesmarky G, Czopf L, Toth K. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables. *Drugs Aging*. 2006;23(7):559-567.
- 106 Wang CB, Hu DY, Shi XB, Zhu ZY, Zhu JY, Yang JG. Aspirin resistance in patients taking small dose of aspirin *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2006 Apr;18(4):219-223.
- 107 Cohen HW, Crandall JP, Hailpern SM, Billett HH. Aspirin resistance associated with HbA1c and obesity in diabetic patients. 2008 Apr 15;22(3):224-228
- 108 Takahashi S, Ushida M, Komine R, Shimizu A, Uchida T, Ishihara H, Shibano T, Watanabe G, Ikeda Y, Murata M. Increased basal platelet activity, plasma adiponectin levels, and diabetes mellitus are associated with poor platelet responsiveness to in vitro effect of aspirin. *Thromb Res*. 2007;119(4):517-524.
- 109 Le Guyader A, Pacheco G, Seaver N, Davis-Gorman G, Copeland J, McDonagh PF. Inhibition of platelet GPIIb-IIIa and P-selectin expression by aspirin is impaired by stress hyperglycemia. *J Diabetes Complications*. 2008 Apr 15
- 110 Scheen AJ, Legrand D. Aspirin and clopidogrel resistance in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(23):2900.
- 111 Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, Bocksch W. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2005 Jun;42(2):99-10368
- 112 Colwell JA. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3349-3350.

- 113 Watala C, Boncler M, Gresner P. Blood platelet abnormalities and pharmacological modulation of platelet reactivity in patients with diabetes mellitus. *Pharmacol Rep.* 2005;57 Suppl:42-58.
- 114 Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, Kropiwnicka A, Drzewoski J. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *J. Thromb Res.* 2004;113(2):101-113.
- 115 Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein I β polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J* 2005; 149: 675-680.
- 116 Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H, Ozer O, Erturk M, Nurkalem Z, Narin A. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207:59-64.
- 117 Ruef J, Kranzhöfer R. Coronary stent thrombosis related to aspirin resistance: what are the underlying mechanisms? *J Interv Cardiol.* 2006 Dec;19(6):507-509.
- 118 Poulsen TS, Kristensen SR, Korsholm L, Haghfelt T, Jørgensen B, Licht PB, Mickley H. Variation and importance of aspirin resistance in patients with known cardiovascular disease. *Thromb Res.* 2007;120(4):477-484.
- 119 Modica A, Karlsson F, Mooe T. Platelet aggregation and aspirin non-responsiveness increase when an acute coronary syndrome is complicated by an infection. *J Thromb Haemost.* 2007 Mar;5(3):507-511
- 120 Valles J, Santos MT, Fuset MP, Moscardo A, Ruano M, Perez F, Piñon M, Breña S, Aznar J. Partial inhibition of platelet thromboxane A₂ synthesis by aspirin is associated with myonecrosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 99:19 –25
- 121 Borna C, Lazarowski E, van Heusden C, Ohlin H, Erlinge D. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J.* 2005 Jul 26;3:10.
- 122 Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, Conroy RM, Crean P, Cox D, Fitzgerald DJ. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Oct 4;46(7):1258-63.
- 123 Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R, Reisman M, Gray W, Block PC, Block EH, Ladenheim M, Simon DI. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol.* 2003 Dec 15;92(12):1492-1494.
- 124 Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA, Winter J, Gams E, Schrör K, Hohlfeld T. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 May;121(5):982-4
- 125 Bednar F, Osmancik P, Hlavicka J, Jedlickova V, Paluch Z, Vanek T. Aspirin is insufficient in inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation early after coronary artery bypass surgery. *J Thromb Thrombolysis.* 2008 May 1.69

- 126 Zimmermann N, Kurt M, Wenk A, Winter J, Gams E, Hohlfeld T. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Apr;27(4):606-610.
- 127 Payne DA, Jones CI, Hayes PD, Webster SE, Ross Naylor A, Goodall AH. Platelet inhibition by aspirin is diminished in patients during carotid surgery: a form of transient aspirin resistance? *Thromb Haemost.* 2004 Jul;92(1):89-96
- 128 Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Jul;34(1):93-108.
- 129 Grottemeyer KH. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. *Thromb Res* 1991; 63: 587-593
- 130 Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, Tchong JE, Casterella PJ, Moliterno DJ, Navetta FI, Berger PB, Popma JJ, Dangas G, Gallo R, Sane DC, Saucedo JF, Jia G, Lincoff AM, Theroux P, Holmes DR, Teirstein PS, Kereiakes DJ. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation* 2001; 103: 2572-2578.
- 131 Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A Prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-5.
- 132 Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2007 Jul;120(7):631-5.
- 133 Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-Year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder a pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Research* 1993; 71: 397-403.
- 134 Wenaweser P, Dörffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B, Haeblerli A, Hess OM. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 7;45(11):1748-1752
- 135 Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. Unstable angina, stroke, myocardial infarction and death in aspirin non-responders. A prospective, randomized trial. The ASCET (Aspirin non-responsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) design. *Scand Cardiovasc J.* 2004 Dec;38(6):353-356.
- 136 Dropinski J, Jakiela B, Sanak M, Wegrzyn W, Biernat M, Dziedzina S, Plutecka H, Szczeklik A. The additive antiplatelet action of clopidogrel in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;98(1):201-9.
- 137 Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, Claxton A, Yi Q, Gilmore G, Staton J, Barden A, Norman PE. Enhanced antiplatelet effect of clopidogrel in patients whose platelets are least

- inhibited by spirin: a randomized crossover trial. *J Thromb Haemost.* 2005 Dec;3(12):2649-55.70
- 138 Storey RF. The P2Y₁₂ receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets* 2001; 2:197-209.
- 139 Gurbel PA, Tantry US. Aspirin and clopidogrel resistance: consideration and management. *J IntervCardiol.* 2006 Oct;19(5):439-448
- 140 Violi F, Pignatelli P. Aspirin resistance: is this term meaningful? *Curr Opin Hematol.* 2006 Sep;13(5):331-6
- 141 Antiplatelet Trialist' Colloboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- 142 Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 49-56
- 143 Weber AA, Przytulski B, Schanz A, et al. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40.
- 144 Howard PA. Aspirin Resistance. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1620-4.
- 145 Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J; İncrased platelet ssensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000, 31:591-5
- 146 Patricia.Gum.Kandecide Kottke-Marchant et al.Aspirin resistance in patient with Cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88;230-235
- 147 Hobikoğlu G.F., Norgaz T, Aksu H, Ertük M ,Özer O Aspirin tedavisi altında akut koroner sendrom gelişmesinde aspirin direncinin rolü XIX. *Ulusal Kardioloji Kongresi, Özet kitabı, özet SB02, Antalya, 2003.*
- 148 Abaci A, Caliskan M, Bayram F, Yilmaz Y, Cetin M, Unal A, Cetin S. A new definition of aspirin non-responsiveness by platelet function analyzer-100 and its predictors. *Platelets.* 2006 Feb;17(1):7-13
- 149 Feher G, Koltai K, Papp E, Alkonyi B, Solyom A, Kenyeres P, Kesmarky G, Czopf L, Toth K. Aspirin resistance: possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrheological variables.*Drugs Aging.* 2006;23(7):559-567.
- 150 Wang CB, Hu DY, Shi XB, Zhu ZY, Zhu JY, Yang JG. Aspirin resistance in patients taking small dose of aspirin *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2006 Apr;18(4):219-223
- 151 Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost.* 2008 Jan;99(1):121-6.